

## Beurteilung des Komplementsystems: ein vereinfachtes funktionelles Screening

E. Dayer, P. Meier, L. Arlettaz, Zentralinstitut (ZIWS) und Abteilung für Medizin, CHVR, Spital Wallis, Sitten

Als Jules Bordet 1896 beschrieb, dass neben den Antikörpern eine thermolabile Komponente (das Komplementsystem) notwendig ist, um Bakterien und Erythrozyten zu lysieren, wusste er nicht, dass er ein wesentliches Effektelement des angeborenen Immunsystems charakterisierte. Diese anfänglichen Beobachtungen wurden durch die Entdeckung verschiedener Effektorfunktionen des Komplements erweitert. Diese Funktionen hängen mit den aktivierten Abbauprodukten zusammen (Anaphylatoxin, chemotaktisches Verhalten, Opsonierung und Internalisierung von Bakterien, Löslichkeit von Komplexen, Einleitung der humoralen Antwort, Zellyse) [1].

Obwohl das Komplement häufig als erste Abwehrlinie beschrieben wird, haben jüngste Erkenntnisse die subtile Rolle des Komplements im System der **Überwachung und Triage** hervorgehoben, die sowohl die stille Elimination von Zelltrümmern ohne Gefahr für den Organismus als auch die Aktivierung der Komplementwege und Auslösung der Entzündungsreaktion begünstigt. Im ersten Fall verhindert eine Gruppe von Inhibitorproteinen die Einleitung der Entzündungsreaktion [2].

Meist hängt die Aktivierung des Komplementsystems von zahlreichen Gefahrensignalen ab oder ist durch Erreger bedingt. Je nach Art des Signals wird einer von 3 Aktivierungswegen ausgelöst. Diese 3 enzymatischen Kaskaden treffen sich auf einer gemeinsamen Endstrecke: dem Membranangriffskomplex: MAC (C5-9) (siehe Abbildung) [3].

Die 3 Erkennungswege (klassisch, Lektin und alternativ) und ihre Haupteigenschaften sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Weg	klassisch	Lektin	Alternativ
<b>Kaskadenauslöser</b>	Antigen-Antikörper, Pentraxine	Mannosen wiederholt an der Oberfläche	Oberflächenkontakt, Latex, IgA.
<b>Erkennung</b>	C1q	Mannose Bindung Lectin (MBL), Ficolin	Oberfläche CH3 (H2O)
<b>Initiale Serinprotease</b>	C1s	MASP	Protein D
<b>C5-Konvertase</b>	C4bC2a		C3bBb
<b>Löslicher Inaktivator</b>	C1-Inhibitor, C4BP		Faktor H/I

### Verbrauch versus erworbenes oder genetisches Defizit eines spezifischen Faktors?

Die Proteine des Komplementsystems sind meist Proteine der akuten entzündlichen Phase, die bei einem entzündlichen Stimulus in grossen Mengen synthetisiert werden.

In dieser Phase der normalen Immunantwort wird das Komplementsystem aktiviert um u. a. Entzündungszellen zu rekrutieren, Bakterien zu lysieren und die Beseitigung von Antigen-Antikörper-Komplexen zu begünstigen. Die Unfähigkeit, einen einzigen dieser Faktoren in ausreichender Menge zu synthetisieren, hat funktionelle schädliche Auswirkungen für den Organismus wie rezidivierende Infektionen, lokale Präzipitationen von Immunkomplexen in den Geweben, etc....

In der Praxis können mehrere Mechanismen dazu beitragen, die messbare funktionale Aktivität der 3 Komplementwege zu verringern:

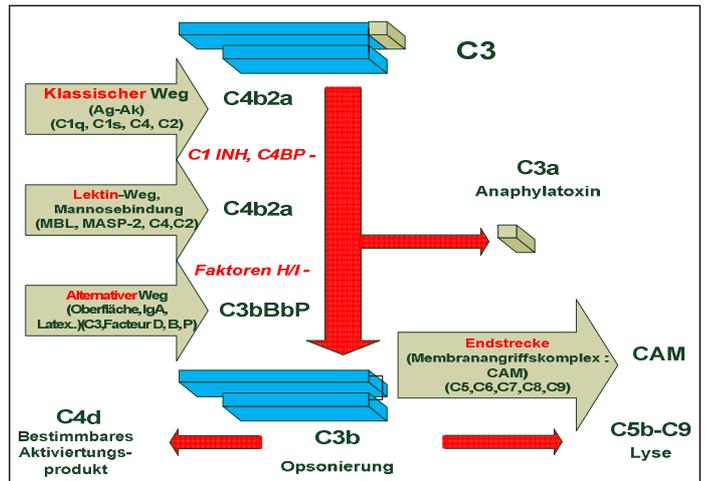
- **Exzessiver Verbrauch** in Anwesenheit eines grösseren Konflikts, Antigen-Antikörper (Ag-Ak), zu Beginn der Immunantwort (vorübergehend bei der Serumkrankheit, Vaskulitis, bestimmten Glomerulonephritiden...). Der Komplementverbrauch des klassischen Weges ist auf die akute Phase der Erkrankung beschränkt und wird anhand der Verringerung der hämolytischen Kapazität des Serums um 50 % der Erythrozyten (CH50) gemessen.
- **Ungleichgewicht zwischen der Synthesekapazität und dem Verbrauch.** Bei zahlreichen Autoimmunkrankheiten kommt es zu einem dauerhaften Ag-Ak-Konflikt. Das Gleichgewicht zwischen dem tatsächlichen Verbrauch und der Synthesekapazität wird anhand des zirkulierenden Komplements gemessen. Beispielsweise ist beim systemischen Lupus erythematoses die beschränkte Synthese der Komponente C4 oft der limitierende Faktor, der zu einer Abnahme des

klassischen Komplementweges führt (CH50).

Die Diagnose einer exzessiven Komplementaktivierung wird durch das gleichzeitige Vorhandensein von Abbauprodukten (C4d) beurteilt.

- **Kongenitaler oder erworbener Mangel einer Aktivator- oder Inhibitor Komponente.** Beim kongenitalen Mangel an C1-Inhibitor erfolgt der Verbrauch z. B. nach dem klassischen Weg, denn die Aktivierung wird nicht durch den C1-Inhibitor (C1 INH) kontrolliert [3].

### Schema der 3 Wege der Komplementaktivierung:



Inzwischen kann ein funktionelles Screening der 3 Komplementwege vorgenommen werden, mit dem sich das Funktionieren des Komplementsystems global beurteilen lässt.

### Indikationen für die Beurteilung der Komplementaktivität

- Nicht juckendes Angioödem (klassischer Weg ↓; Mangel an C1 INH) [4]
- Systemischer Lupus erythematoses (klassischer Weg ↓, C4d; Verbrauch oder kongenitaler Mangel)
- Wiederholte Infektionen (klassischer Weg, Lektin-Weg ↓; insbesondere verkapselte Erreger) [5]
- Glomerulonephritiden (klassischer Weg, alternativer Weg ↓, mehrere verschiedene Konstellationen) [6]
- Grössere Immunkonflikte (Serumkrankheit, hämolytisch urämisches Syndrom,...). Klassischer Weg und/oder andere Wege ↓
- Genetischer Mangel an einem spezifischen Faktor (variabel, seltener ..) [4]

### Laboranalysen

- **Screening:** Funktionelle Untersuchung des Komplements: Klassischer Weg (CH50), alternativ (AP50) und Lektin-Weg (MBL50) mit Serum\*.
- **Verlaufsbeobachtung:** Nur klassischer Weg funktionell (CH50) oder sonstiges, wenn angezeigt\*
- **Quantitative Bestimmung von spezifischen Faktoren:** C3-, C4-, C1-Inhibitor, C4d\*.
- **Funktionelle Bestimmung eines spezifischen Faktors:** C1-Inhibitor...\*

\*siehe Anweisungen zur Entnahme, Präanalytik und Fakturierung auf der Webseite [www.hopitalvs.ch/liste\\_des\\_analyses](http://www.hopitalvs.ch/liste_des_analyses).

### Literatur

- [1] Caroll M., Sim R. Complement in health and disease. Adv Drug Deliv Reviews 2011; 63: 965-975.
- [2] Ricklin D. Modulation of the alternative complement pathway C3 convertase in health and disease and therapy. Immunobiology 2012; 217:1057-1066.
- [3] Seelen M.A., et al. Functional analysis of the classical, alternative, MBL pathways of the complement system. J Immunol Meth 2005; 296:187-198.
- [4] Pettigrew D H, et al Clinical significance of complement deficiencies. Ann. N. Y. Acad. Sci 2009; 1173:108-123.
- [5] Eisen D. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. J innate Immunity 2010; 2:114-122.
- [6] Bombak A, Appel G. Pathogenesis of C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. Nature Review Nephrology 2012

### Kontaktpersonen

Dr. med. Eric Dayer  
Dr. med. Lionel Arlettaz

eric.dayer@hopitalvs.ch  
lionel.arlettaz@hopitalvs.ch