

UNSPECIFISCHE ENTZÜNDUNGEN:

Die akute Entzündung und ihre Zellen

Otto Haferkamp*)

Aus der Abteilung für Pathologie
(Leiter: Professor Dr. med. Otto Haferkamp)
der Universität Ulm

Einleitung

Ob eine Entzündung entsteht und ob sie im Einzelfall *akute eitrige* (Granulozyten, Thrombozyten) oder *akute nicht-eitrige Entzündung* (Lymphozyten, Monozyten), heißt, hängt vom Auslöser, den Mediatoren, der Immunität, den Gewebsuntergängen und den genetischen Individualkomponenten (HLA, Blutgruppen) ab. Trifft der Auslöser auf eine humorale Immunität (Antikörper und Komplement), so wird die Entzündung eher eitrig sein, auch wenn er sich diese Form nicht vorgestellt hatte (zum Beispiel Arthus-Phänomen). Wird der Auslöser von einer zellgebundenen Immunität (sensibilisierte Lymphozyten, Lymphokinine) überrascht, so sieht er sich eher mit einer nicht eitrigen Reaktion konfrontiert.

Eine Entzündung kann sich aber auch unabhängig von einer Immunreaktion ausbilden, wie uns Patienten mit einem Immundefekt (Haferkamp 1976) modellhaft zeigen; hier kann der Auslöser gewissermaßen das Wunschbild seiner Entzündung erzeugen.

Endothelien

Bei der akuten Entzündung findet sich die Stelle gesteigerter Permeabilität in der postkapillären Venole, später auch in der Kapillare. Aktomyosin-Filamente im Zytoplasma verleihen den Endothelien nach Re-

aktion der Mediatoren mit der Zellmembran die Befähigung zur Kontraktion; die interzellulären Poren öffnen sich weit. Zu ihrer Öffnung müssen die Endothelien also nicht absterben.

Von besonderer Bedeutung ist die Zellmembran mit dem deckenden Glykokalix, wo sich unter anderem Rezeptoren für Blutzellen finden.

Diese Rezeptoren bestimmen zum Beispiel bei Lymphozyten, wann und wo die einzelnen Typen dieser Zellen das Blutgefäßsystem unter Bedingungen der Norm und wahrscheinlich auch bei Entzündung verlassen dürfen.

Thrombozyten

Sie dienen als potentielle Quelle von Serotonin und Prostaglandinen, die sie auf Entzündungsreize (Immunkomplexe mit Aktivierung des klassischen Komplementweges, Ausweichaktivierung des Komplementsystems) abgeben. Ist das Endothel abradert, so können die Thrombozyten mit Kollagen (III) der Gefäßwand reagieren; es kommt zur Adhäsion der Thrombozyten an die Gefäßwand mit anschließender Aggregation. Dabei bietet ein faserförmiges Glykoprotein auf ihrer Oberfläche, das Fibronektin, eine bindende Unterstützung. Die bekannte Freisetzungsreaktion der Plättchen mit ihren Folgen (Aktivierung des Gerinnungssystems) setzt ein.

Die Endothelien sind aktiv kontrahierende Zellen; sie geben den Weg aus dem Blutgefäß in die Umgebung für humorale und zelluläre Blutbestandteile frei. Die Thrombozyten stellen einen wichtigen Entstehungsort für Prostaglandine und Kinine dar, wobei sie Serotonin aus ihren Speichern spenden, es aber nicht selbst produzieren; sie verkörpern einen Kern der Aktivierung des Gerinnungssystems (Fibrinbildung). Die Granulozyten phagozytieren, töten, bauen ab und verlieren lysosomale Enzyme mit ihrem breiten, auch chemotaktischen Wirkungsspektrum. Dies ist auch bei Monozyten und Makrophagen der Fall, welche jedoch zusätzlich noch sekretorische Zellen für neutrale Hydrolasen (Elastase, Kollagenase) darstellen. Lymphozyten und Plasmazellen sind die Vertreter des Immunsystems im Entzündungsfeld.

Granulozyten

Prostaglandine und Komplementsystem bilden chemotaktisch wirksame Substrate. Daneben können aber auch Bakterien eine Chemotaxis von Granulozyten auslösen, indem sie Substrate abgeben; diese haben zur Entdeckung komplement-unabhängiger, chemotaktisch wirksamer Tripeptide geführt. Die Tripeptide haben die Forschung der Chemotaxis sehr gefördert und gezeigt, daß die Chemotaxis den Granulozyten einen spezifischen Zellrezeptor und eine Ca^{2+} -abhängige Aktivierung des kontraktiven Apparates abverlangt, darüber hinaus aber auch ihren Stoffwechsel zur erhöhten Bildung von H_2O_2 und schließlich die Exozytose lysosomalen Materials anregt. Bevor die Granulozyten aus der vasculären Peripherie austreten, kleben sie am Glykokalix (Kohlenhydratrei-

*) Ein Aufsatz zu dem Thema „Die akute Entzündung und ihre Mediatoren“ wird in einem der folgenden Hefte veröffentlicht.

Entzündungsentstehung

che Decklage auf der Zellmembran mit reichlichen Rezeptoren aus der Membran) der Venolenendothelien, wozu Ca^{2+} notwendig ist. Einmal nach Verlassen der vaskulären Peripherie im Wundgebiet angelangt, beginnen die Granulozyten ihre Tätigkeit; sie phagozytieren. Das Phagozytierte gelangt in ihr Zytoplasma (Darstellung 1), wo es sich in einer Abschnürung der Zellmembran, im Phagosom (= phagozytische Vakuole) wiederfindet (Haferkamp 1976).

Mit dem Phagosom verschmelzen dann die in Granulozyten „Granula“ genannten Lysosomen, womit deren Enzyme das phagozytierte Material einhüllen: Myeloperoxidase, saure Hydrolasen (zum Beispiel Phosphatase), neutrale Hydrolasen (zum Beispiel Kollagenase), Lysozym und andere. Prostaglandin E_1 , cAMP, Epinephrin und Colchicin hemmen, cholinergische Agonisten fördern diesen Vorgang. Bei der Phagolysosombildung erhöht die Zelle den He-

xose-Monophosphat-Shunt und bildet H_2O_2 , den sie zusammen mit Myeloperoxidase und Halogen zum Abtöten von lebenden Bakterien oder Pilzen benötigt.

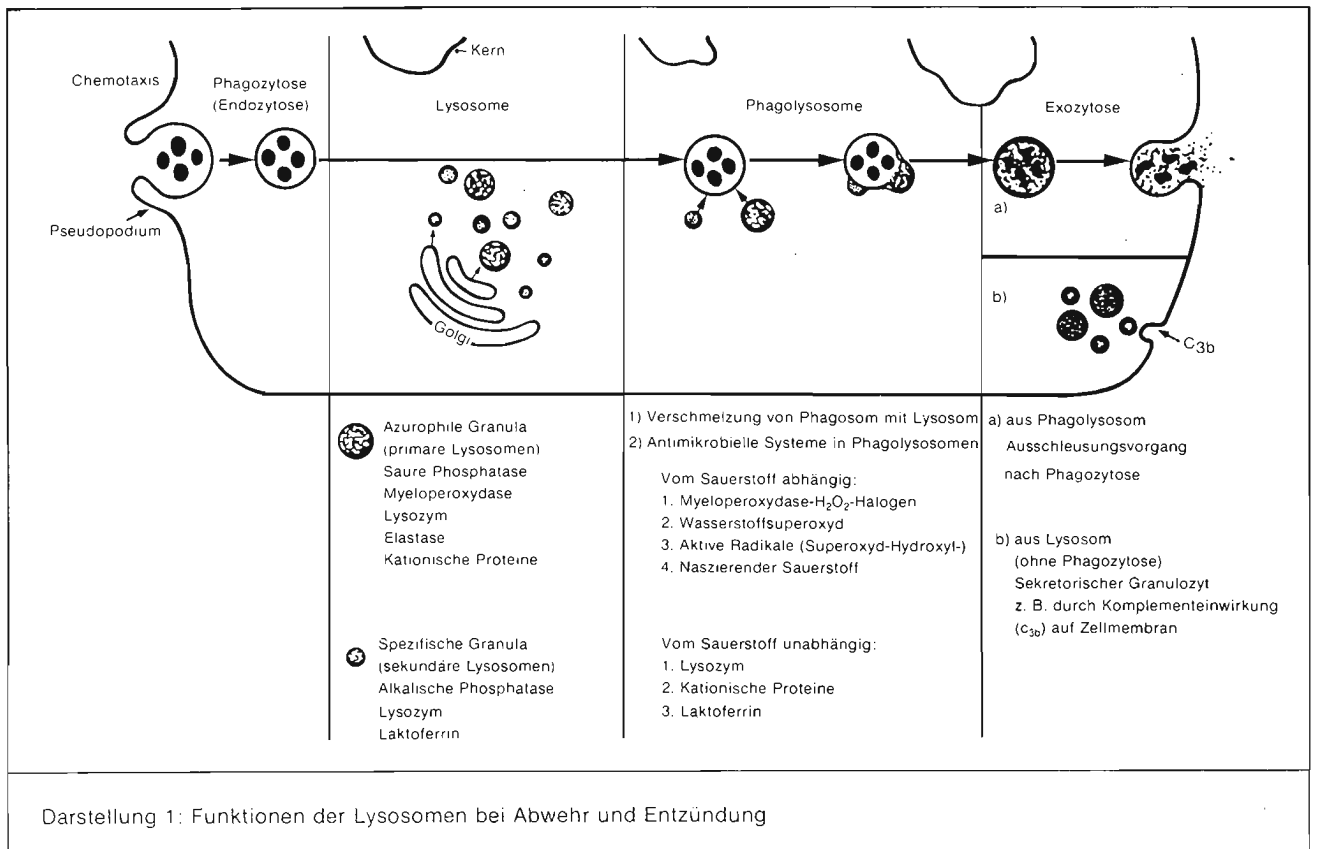
Teils aus unvollständig nach außen abgeriegelten Phagolysosomen, teils aus abgestorbenen Granulozyten dringt der Inhalt der Lysosomen *ins Freie*, wobei chemotaktische Substrate wirksam werden, die unter anderem Monozyten anlocken. Durch Kollagenase wird kollagenes Bindegewebe abgebaut.

Monozyten

Nach den Granulozyten kommen die Monozyten an, die im Kampfgebiet des Entzündungsfeldes zu Makrophagen reifen. Immunologische Faktoren fördern diese Reifung. Bei diesem Prozeß werden die Monozyten größer; sie vermehren neben Mitochondrien ihre Lysosomen und

damit deren Enzyme, die im wesentlichen denen der Granulozyten entsprechen. Zusätzlich wird der Monozyt bei seinem Reifungsprozeß zu einer sezernierenden Zelle, indem er neben Lysozym neutrale Hydrolasen (Kollagenase, Elastase, Plasminogen-Aktivator) abgibt. Auch die Phagozytoseleistung steigert sich, ein Vorgang, der von einer Vermehrung der Rezeptoren auf der Makrophagenoberfläche für Immunglobulin G und Komplementfaktoren begleitet wird.

Die Zellmembran nimmt also an dem Vorgang teil. Die Reifung kann noch gesteigert werden zum aktivierten Makrophagen, der sich – zusätzlich zum einfachen Makrophagen – ein gesteigertes Abtötungsvermögen für fakultativ intrazellulär überlebende Bakterien (zum Beispiel Tuberkelbakterien) angeeignet hat. Hierzu benötigt der Makrophage die Auslösung einer zellgebundenen Immunität; bei dieser Reaktion geben



bekanntlich auf Antigenkontakt sensibilisierte T-Lymphozyten Lymphokinine genannte Wirkstoffe von ihrer Oberfläche ab, womit die Überführung der Freßzelle in die aktivierte Makrophagenform eingeleitet wird (North, 1978).

Die Funktion – besonders die Abgabe von Hydrolasen – kann bei den monatelang im Gewebe überlebenden Makrophagen (einer Endstufe der Zelldifferenzierung) durch Glukokortikoide gehemmt werden. Auf der Oberfläche dieser Zellen findet man Rezeptoren für Cortison, Corticosteron und das synthetische Steroid Dexamethason.

Lymphozyten und Plasmazellen

Als nächste Zellrasse sind die Lymphozyten und Plasmazellen zu betrachten. Bei den Lymphozyten, die morphologisch im Paraffinschnitt alle gleich aussehen, unterscheiden wir die T-Lymphozyten, die B-Lymphozyten und Lymphozyten ohne immunologische Veredlung, die O-Lymphozyten. Die T-Lymphozyten sind im Thymus zu immunkompetenten Zellen veredelt worden (daher „T“-Lymphozyten); sie dienen der zellgebundenen Immunität (zum Beispiel Tuberkulose, Transplantatverwerfung) und befinden sich auf einer stetigen Wanderschaft im Blut- und Lymphsystem; sie suchen ihr Antigen.

Treffen sie auf ihr – etwa von Makrophagen angebotenes – Antigen, so teilen sie sich und gehen als „sensibilisierte“ T-Lymphozyten wiederum auf Wanderschaft. Treffen sie nun in der vaskulären Peripherie erneut auf dieses Antigen, so kommt es zu einer Immunreaktion vom verzögerten oder zellgebundenen Typ. Dabei geben die Lymphozyten die Lymphokinine ab, die unter anderem chemotaktische Eigenschaften besitzen und Makrophagen aktivieren. Man kann also im Gewebe jungfräuliche, auf der ersten Suche auf ihr Antigen befindliche und sensibilisierte T-Lymphozyten erwarten, die morphologisch nicht zu trennen sind. Die B-Lymphozyten werden bei Vögeln in

der Nachbarschaft der Kloake in der Bursa Fabricii, beim Menschen im hypothetischen Bursa-Äquivalent zu immunkompetenten B-Lymphozyten veredelt; mit ihrer Antikörperbildung und Komplementbeteiligung dienen sie der humoralen Immunität. Das Komplement übernimmt in etwa die Funktion der Lymphokinine. Auch die B-Lymphozyten wandern im Blut- und Lymphgefäßsystem. Findet der B-Lymphozyt sein Antigen, so wandelt er sich über die Zwischenstufe des Immunblasten zur Plasmazelle um.

Diese Plasmazelle bleibt im Gegensatz zur sensibilisierten T-Zelle sessil und schickt den von ihr produzierten Antikörper auf die Reise; wird also eine Plasmazelle etwa im Entzündungsfeld der Haut angetroffen, so sollte sie sich in loco aus einem B-Lymphozyten nach Stimulation entwickelt haben.

Trifft der Antikörper dann auf seiner Wanderschaft in der vaskulären Peripherie sein Antigen, so kommt es zur humoralen Immunreaktion mit Komplementbeteiligung, wodurch unter anderem auch ein chemotaktischer Reiz ausgelöst wird. Kortikosteroide reduzieren die Zahl der Lymphozyten, sie nehmen aber auf eine Immunantwort und eine Immunreaktion wenig Einfluß.

Die Zahl der Lymphozyten in einem Gewebe wird maßgeblich von den Venolen bestimmt; diese Gefäße entscheiden nämlich mit, wann und welche T- und B-Lymphozyten vor einer Sensibilisierung aus der Blutbahn genommen werden und in das Gewebe gelangen. Im Experiment vereitelt eine Entfernung des endothelialen Glykokalix oder eine Hydroxylierung von Rezeptor-Glykoprotein der Lymphozytenoberfläche einen Austritt von Lymphozyten aus Venolen.

Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten

Die Mastzelle und die basophilen Granulozyten besitzen auf ihrer Oberfläche einen Rezeptor für IgE-

Immunglobulin. Findet dieses Immunglobulin als Antikörper sein Antigen (allergische Reaktion) oder werden diese Zellen traumatisch alteriert, so degranulieren sie, und es wird Histamin freigesetzt; außerdem geben sie einen chemotaktischen Faktor ab, der bevorzugt eosinophile Granulozyten anzieht. Dies erklärt die reichlichen eosinophilen Granulozyten einer allergischen Gewebsle Granulozyten anzieht. Dies erklärt die reichlichen eosinophilen Granulozyten einer allergischen Gewebsreaktion.

Darüber hinaus scheinen die basophilen Granulozyten auch eine Mittlerrolle zwischen dem antigenen Material, den Mediatoren und den Entzündungszellen zu spielen, indem sie die Antworten von Granulozyten und Lymphozyten auf diese Mediatoren abschwächen.

Eine analoge Rolle könnte auch den eosinophilen Granulozyten zukommen, welche Heparin neutralisieren und die Freisetzung von Histamin durch ein Prostaglandin E_1 und E_2 hemmen.

Literatur

- Butcher, E.; Scollay, R.; Weissmann, J.: Evidence of continuous evolutionary change in structures mediating adherence of lymphocytes to specialized venules. *Nature*, **280** (1979) 496–498 – Cline, M. J.: *The white cell*, Cambridge. Harvard University Press (1975) – Flad, H.-D.: Die klinische Bedeutung der Lymphozytenpopulationen. *Med. Klin.* **74** (1979) 1199–1206 – Haferkamp, O.: Der schutzlose Organismus. *Dtsch. Med. Wsch.* (1974) 203–210 – Haferkamp, O.: Die Schutzlosigkeit des Organismus bei Lysosomen-Defekten. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **60**, (1976) 185–193 – Lloyd, Cl.: Fibronectin: a function at the junction. *Nature* **279** (1979) 473–374 – Nelson, D. S. (Ed.): *Immunobiology of the macrophages*, New York Academic Press (1976) – Thorojeirson, A.; Robertson, L. jr.: The vascular endothelium. *Am J. Pathol.* **93** (1978) 803–847 – White, J. G.: Current concepts of platelet structure. *A. J. C. P.* **71** (1979) 363–378

Anschrift des Verfassers:
Professor Dr. med.
Otto Haferkamp
Leiter der Abteilung
für Pathologie
der Universität Ulm
Oberer Eselsberg
7900 Ulm