

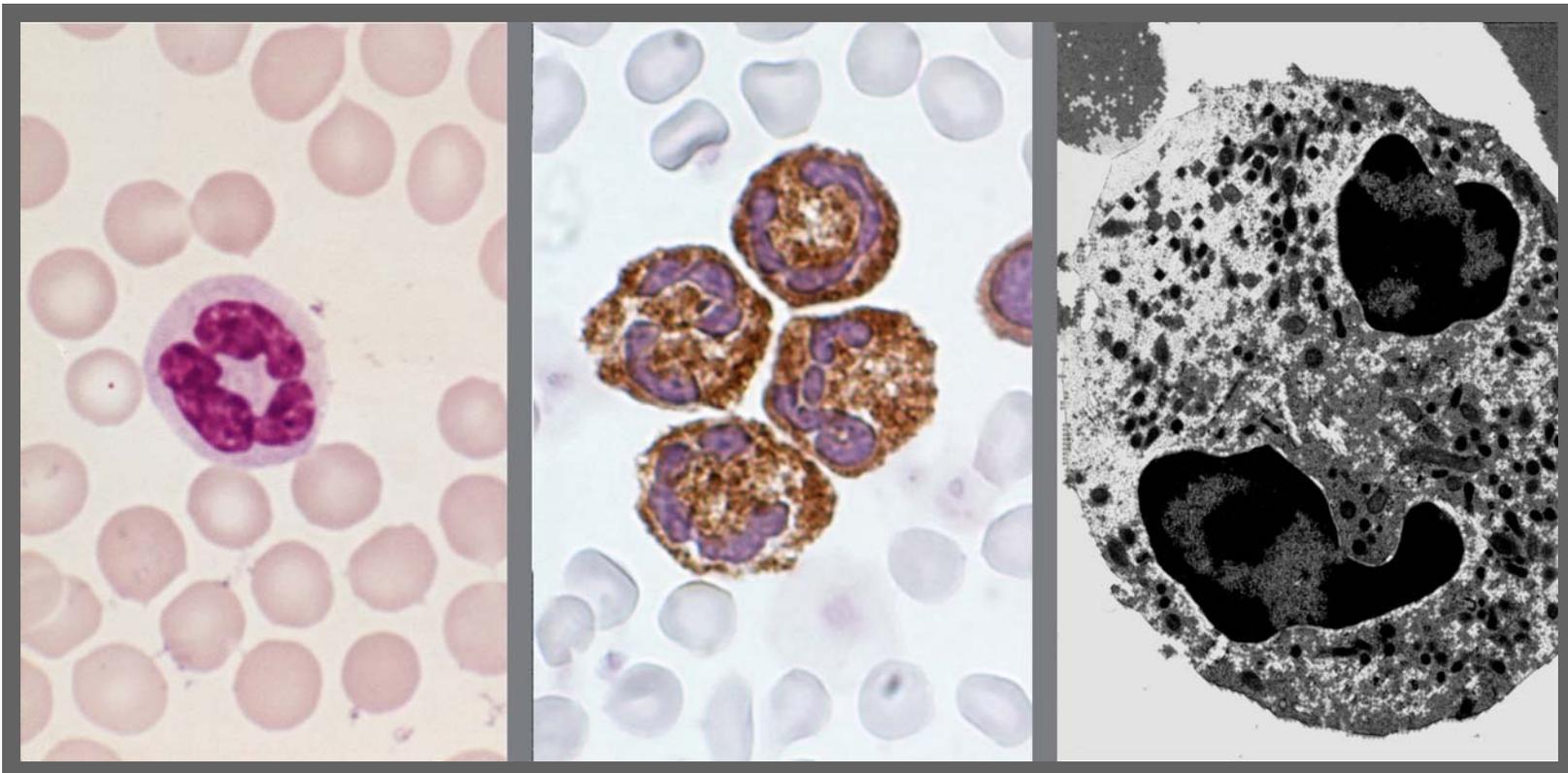
Entzündung

Teil 11

Entzündung

Bildung von Entzündungszellen = Neutrophile Granulozytopoese

Polymorphonuclear granulocytes = PMN



Entzündung

Neutrophile Granulozytopoese (1)

a.) Reifungsstadien:

Myeloblast

Promyelozyt

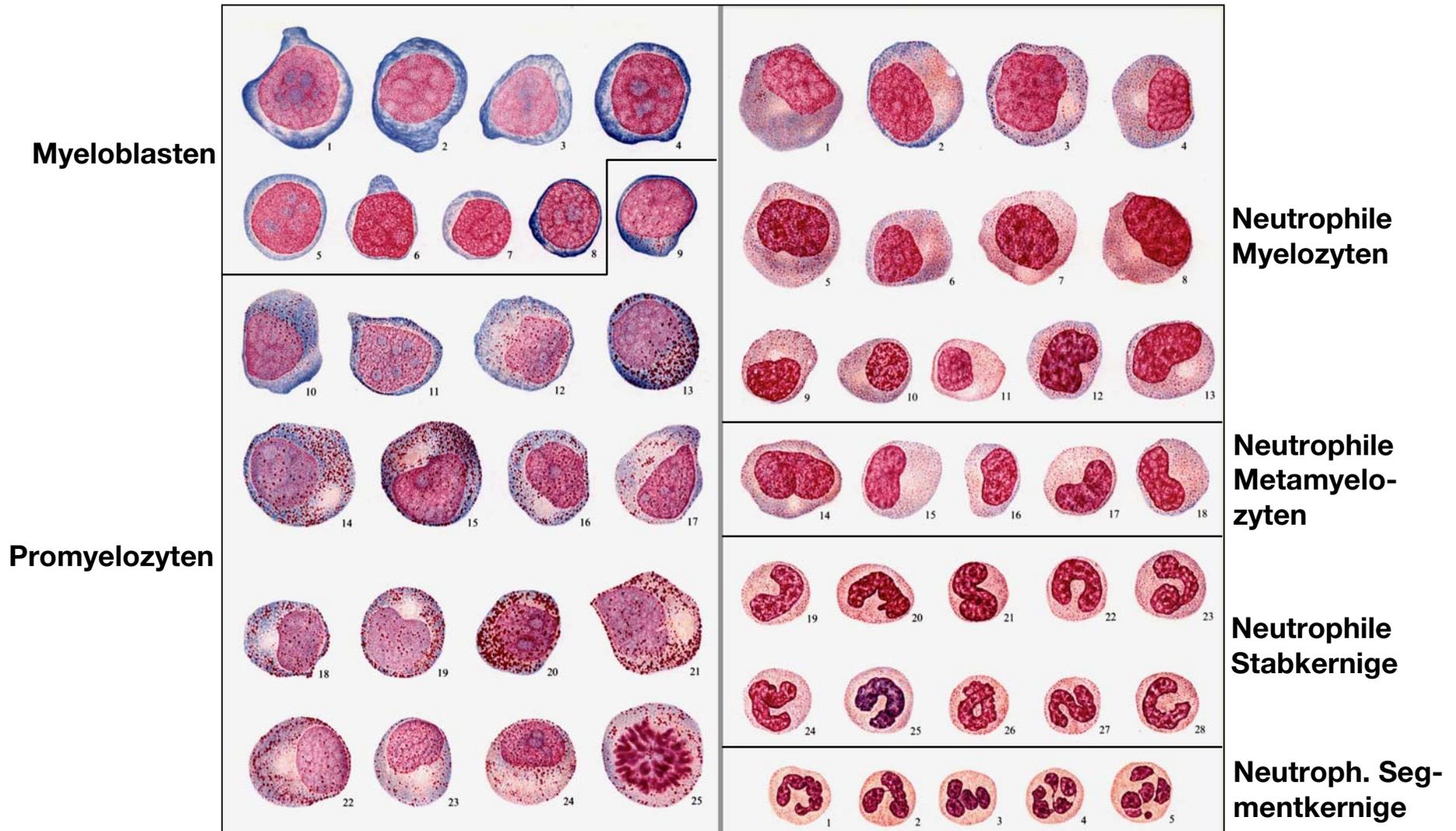
neutrophiler Myelozyt

neutrophiler Stabkerniger

reifer neutrophiler Granulozyt

Entzündung

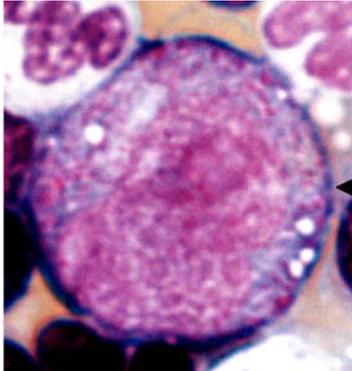
Neutr. Granulozytopoese (2)



Neutr. Granulozytopoese (3)

a.) Reifungsstadien (1):

im Zytoplasma der Vorläuferzellen von PMN werden **zwei Arten von Granula während unterschiedlicher Entwicklungsstadien gebildet:**



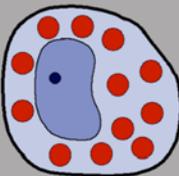
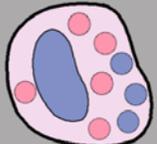
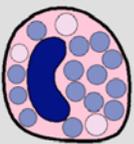
primäre (azurophile *) Granula (= Lysosomen)

sekundäre (spezifische) Granula (> Sekretion)

(* färben sich mit dem Farbstoff **Azur** an (Pappenheim-, Wright-Färbung, Diff_Quick etc.)

Neutr. Granulozytopoese (4)

- Unterschiede in: - bis zu welchem Stadium finden Zellteilungen statt ?
 - wann werden welche Granula gebildet ?

Pluripotente Stammzelle	Determinierte Stammzelle	Myeloblast	Promyelozyt	Neutrophiler Myelozyt	Metamyelozyt Neutrophiler Stabkerniger	Neutrophiler Granulozyt
						
	Zellteilung					
			Bildung prim. Granula	Bildung sek. Granula		
					Reifung	

Neutr. Granulozytopoese (8)

a.) Reifungsstadien (2):

Substanzgruppe	Primäre Granula	Sekundäre Granula
Saure Hydrolasen	Saure Phosphatase β-Glucuronidase α-Mannosidase u.a.	
Neutrale Proteasen	Elastase Cathepsin G	Kollagenase
Mikrobizide Substanzen	Myeloperoxidase Lysozym	Lysozym Laktoferrin
Sonstiges		Alkalische Phosphatase (exkl. Hd, Ktz !!)

beide Granula-Arten sind im reifen PMN in der Routinefärbung nicht (mehr) zu erkennen (!)

Neutr. Granulozytopoese (9)

a.) Reifungsstadien (3):

die Kenntnis der Granula dient u.a.:

- der Erkennung unreifer Formen bei einer Form der akuten myeloischen Leukämie (Promyelozyten-Leukämie)
- der Abgrenzung reifzelliger Formen bei der chronischen myeloischen Leukämie (Massen von reifen PMN) von der sog. **leukämoiden Reaktion** (massive Zunahme von PMN im Blut infolge einer hochgradigen eitrigen Entzündung), mittels Nachweises eines Reifungsdefektes (z.B. zu wenig alk. Phosphatase)
- der Einschätzung der jeweiligen Funktion

Neutr. Granulozytopoese (10)

a.) Reifungsstadien (4):

azurophile oder primäre Granula

- entsprechen Lysosomen und dienen dem intrazellulären Abbau
- die Enzyme (saure Hydrolasen) haben ihr Wirkungsoptimum im sauren pH-Bereich
- sie sind in geringerer Anzahl vorhanden

sekundäre oder spezifische Granula

- entsprechen Sekretgranula
- das Wirkungsoptimum liegt in neutralen Bereich, wie er extrazellulär gegeben ist

Neutr. Granulozytopoese (11)

b.) Morphologie (reifer PMN):

Durchmesser: 10 μm (im Ausstrich, im Blut kleiner > Kugelform)

Kern: mehrfach gelappt (eos. Granulozyt 2-lappig !!)

Neutr. Granulozytopoese (12)

c.) Funktion (1)

1.) Phagozytose

- von:**
- **Erregern (Bakterien)**
 - **Fremdstoffen (unbelebt)**
 - **verändertem eigenem Gewebe**
 - **u.a.**

Neutr. Granulozytose (13)

c.) Funktion (2)

1.) Phagozytose

Abbau bzw. Abtötung in Phago-lysosomen (= prim. Granula)

- sauerstoffunabhängige Mechanismen

- saure Hydrolasen

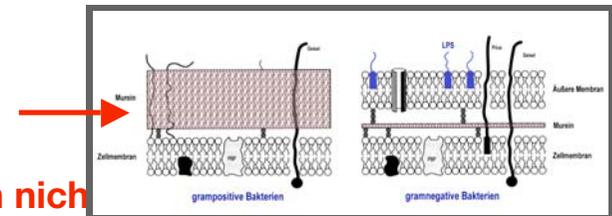
- Lysozym = Muramidase

spaltet das Peptidoglykangerüst
der Bakterienzellwand grampos.

Bakterien (hat mit lysosomalen Enzymen nicht)

- Laktoferrin

Fe-bindendes Protein, wirkt durch Fe-Entzug bakterizid



Neutr. Granulozytopoese (14)

c.) Funktion (3)

- sauerstoffabhängige Mechanismen
 - Sauerstoff-Radikale (respiratory burst; Myeloperoxidase)
(Superoxid-Anion, Wasserstoffperoxid, Hydroxyl-Anion)
 - daneben auch Stickstoff-Radikale und Halogenide (Cl, J)

Neutr. Granulozytopoese (15)

c.) Funktion (4)

über entsprechende Mechanismen verfügen auch (aktivierte)
Makrophagen (s.u.)

allerdings in wesentlich größerer und damit wirksamerer
Menge

dafür werden PMN sehr schnell und vor allem in großer Zahl
mobilisiert (Speicher im KM)

Neutr. Granulozytopoese (16)

c.) Funktion (5)

1.) Sekretion von Inhaltsstoffen (1)

mögliche Mechanismen

- **Exozytose von Granula** (v.a. sek. Granula, deren Inhalt auch im neutralen Milieu wirksam ist !!)
- **Zerfall der Zelle bei starker Reizung** (s.o.)
- sog. frustrane Phagozytose (an nicht-phagozytierbaren Oberflächen
z.B. Immunkomplex-beladene Basalmembran im Nierenglomerulum
> Glomerulonephritis, Gelenkknorpel bei rheumatoider Arthritis)

Neutr. Granulozytopoese (17)

c.) Funktion (6)

1.) Sekretion von Inhaltsstoffen (2)

> Wirkung in zwei Richtungen

- gegen eine zu bekämpfende Noxe
 - gegen körpereigene Strukturen (Gelenk, Auge etc.) !!!
- die Wirksamkeit von Protease-Inhibitoren (α_2 -Makroglobulin, α_1 -Antichymotrypsin etc.) ist begrenzt

Neutr. Granulozytopoese (18)

d.) Zellkinetik

Teilungs- (Myeloblast > Myelozyt) und Reifungszeit (Metamyelozyt > reifer PMN)

jeweils rd. 7 Tage (d.h. rd. 2 Wochen)

Halbwertszeit im Blut

6 bis 8 Std. (im Blut befindet sich nur etwa 1/30 der Gesamtzahl)

Überlebenszeit im Gewebe

Stunden bis Wochen (?) siehe oben bei Viabilität

Emigration (1)

= aktives Auswandern von Zellen aus den Blutgefäßen

- können alle weißen Blutzellen
- nicht aber Erythrozyten (verlassen die Gefäße nur passiv!!)
und Thrombozyten
- wichtig sind aufgrund ihrer Zahl: PMN, Monozyten

Ort: postkapilläre Venolen, später auch Kapillaren

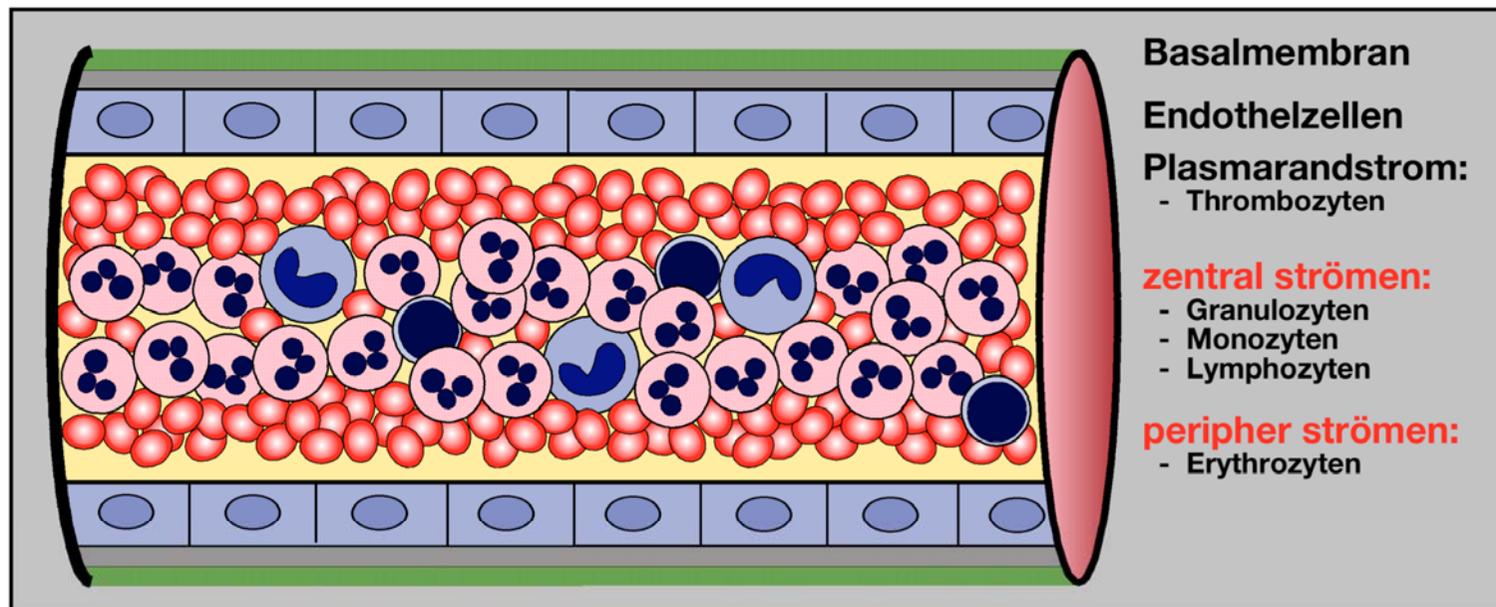
Zeit: PMN nach 20 min, kann bei mildem Reiz schnell wieder sistieren

Monozyt nach mehreren Stunden, hält länger an

Emigration (2)

in größeren Gefäßen findet eine Schichtung der Blutbestandteile vom Zentrum zur Peripherie hin statt:

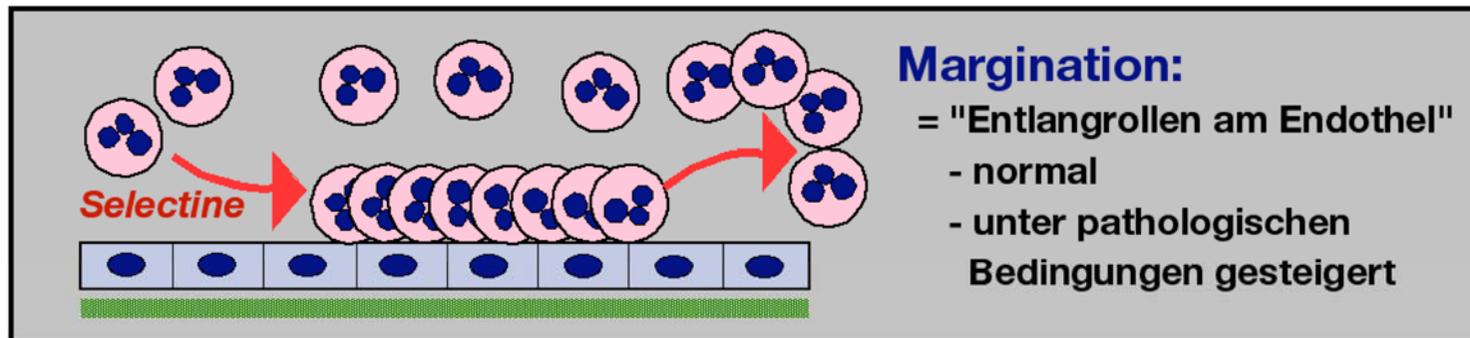
- | | |
|----------------------|---|
| - kernhaltige Zellen | Zentralstrom |
| - Erythrozyten | weiter peripher |
| - am Endothel | Plasmarandstrom (Thrombozyten > zellfrei) |



Emigration (3)

damit Zelle austreten können, müssen sie aus dem **Zentral-** in den **Marginalstrom** übertreten

- A. Übertritt von Zellen aus dem Zentral- in den Marginalstrom = **Margination** = „Entlangrollen“ = „**rolling**“
d.h. ein bestimmter Anteil an Zellen befindet sich im Marginalstrom (Marginalpool) (s.u.)
- die Mechanismen, wie die Zellen übertreten, sind nicht völlig geklärt
 - verantwortlich für die kurzfristige Haftung sind **Selectine**

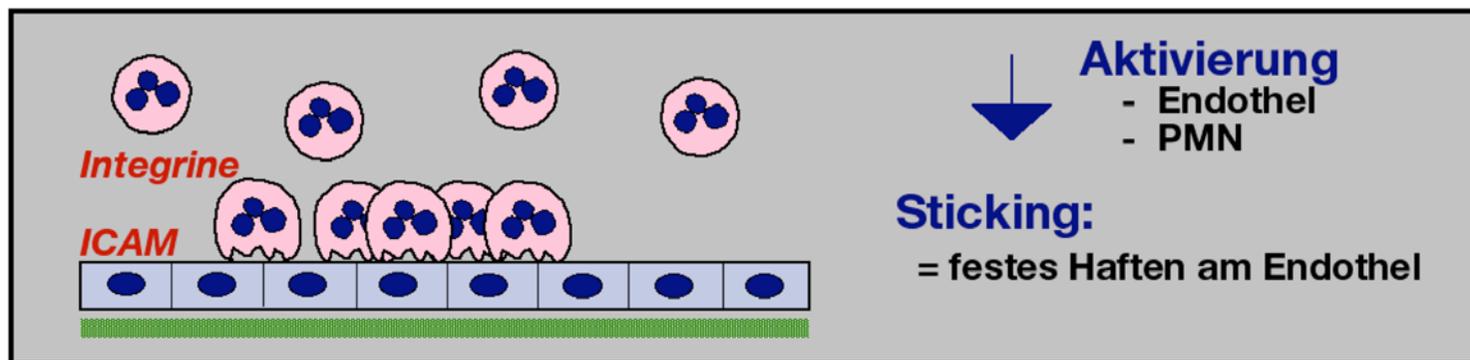


Emigration (4)

die Zellen im Marginalstrom haben mehrere Möglichkeiten (1):

B. sie gehen zurück in den Zentralstrom (die große Masse)

C. sie haften fest am Endothel („**sticking**“), dafür sind u.a. Integrine verantwortlich



Emigration (5)

die Zellen im Marginalstrom haben mehrere Möglichkeiten (2):

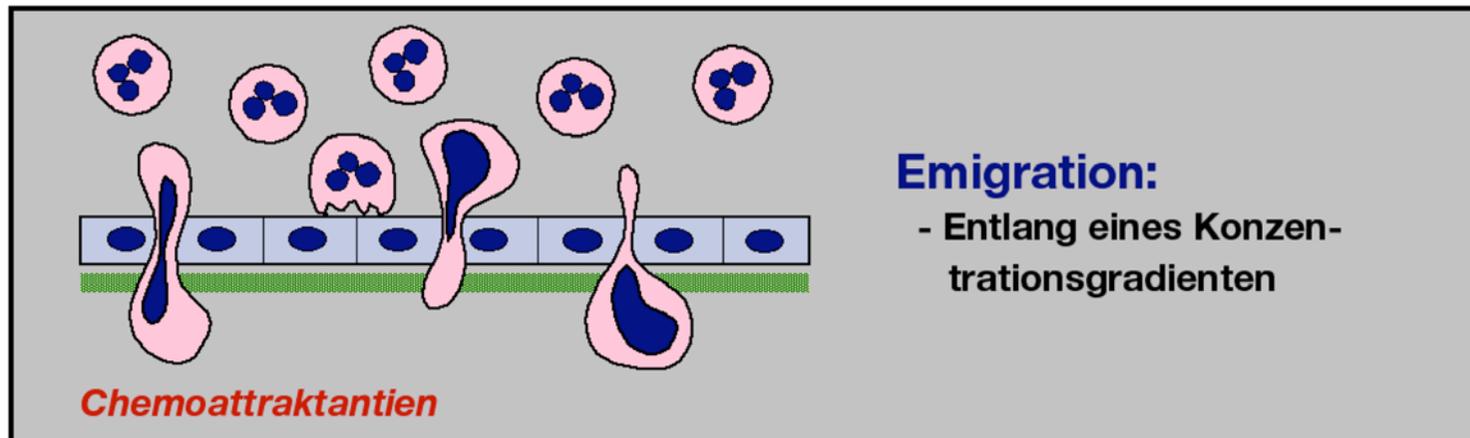
D. zufallsverteilt, physiologisches Auswandern der Zellen aus den Gefäßen in das Gewebe bzw. über die Schleimhäute

die Menge dieser Zellen bestimmt die Halbwertszeit der Zellen im Blut (meist 1 bis 2 Tage)

Emigration (6)

die Zellen im Marginalstrom haben mehrere Möglichkeiten (3):

E. gerichtetes Auswandern der Zellen aus dem Gefäß und Wandern im Gewebe (= Chemotaxis) im Rahmen einer Entzündung



Emigration (7)

am Vorgang des Auswanderns sind Adhäsionsmoleküle und Entzündungsmediatoren beteiligt

Name	Synonym	Vorkommen auf	gespeichert in	Stimulus	Ligand / Zelle
Selectine					
<i>L-Selectin</i>	LAM-1	PMN, M ϕ , (Ly)			Endothelzellen
<i>E-Selectin</i>	ELAM-1 endothelial-leukocyte adhesion molecule-1	Endothelzellen		TNF-, IL-1, LPS	PMN, M ϕ , z.T. Ly
<i>P-Selectin</i>	GMP 140	Endothelzellen Thrombozyten	Weibel-Palade-bodies	Histamin, Thrombin	PMN, M ϕ , z.T. Ly
Integrine					
<i>CD11a / CD18</i>	LFA-1 lymphocyte function-associated antigen-1	PMN		PAF (von EC) IL-8 (von EC)	ICAM-1, ICAM-2
<i>CD11b / CD18</i>	Komplement-Rezeptor-3	PMN	Sekundäre Granula	dito	C3bi, ICAM-1, Matrixproteine
<i>CD11c / CD18</i>	p 150-95	PMN		dito	ICAM-1
Ig-Supergen-Familie					
<i>ICAM-1</i>	intercellular adhesion molecule-1	Endothelzelle			
<i>ICAM-2</i>		Endothelzelle			
<i>ICAM-3</i>		Endothelzelle			

Emigration (8)

im Marginalzellpool befinden sich normalerweise

von den PMN	rd. 50 %
von den Monozyten	rd. 30 %

Änderung des Marginalzellpools (PMN) durch

Verminderung Adrenalin (Streß)
sog. Schrei-Leukozytose bei Kleinkindern

Vermehrung veränderte der Fließeigenschaften des Blutes
(Stase)
Wirkung proinflammatorischer Mediatoren

Chemotaxis (1)

= gerichtetes Wandern von Zellen

- unter der Vermittlung von Mediatoren
- entlang eines Konzentrationsgradienten
- die Wirkung erfolgt durch Rezeptoren auf der Zelloberfläche
- Aktivierung der G-Proteine > Aktivierung Phospholipase C > Bildung von Inositol-triphosphat > Freisetzung von intrazellulärem Ca^{++} > Aktivierung der kontraktiklen Elemente (Mikrotubuli, -filamente) >> Bewegung der Zelle

Chemotaxis (2)

für PMN und Monozyten / Makrophagen

- Anaphylatoxine (C3a, C5a)
- Leukotriene (v.a. LTB₄)
- Interleukin-8
- Chemokine
- Fibrinogen-Spaltprodukte
- Fibrin-Spaltprodukte
- bakterielle Substanzen (synth. N-Formyl-Peptide)

für eosinophile Granulozyten

- v.a. aus Mastzellen und basophilen Granulozyten (ECF-A, PAF)

für Monozyten / Makrophagen

- Zytokine aus aktivierten T-Lymphozyten