

ENCYCLOPAEDIA CINEMATOGRAFICA

Editor: G. WOLF

E 406/1961

Lymphozyten Homo sapiens

Mit 6 Abbildungen

GÖTTINGEN 1972

INSTITUT FÜR DEN WISSENSCHAFTLICHEN FILM

Lymphozyten Homo sapiens

H.-J. ENGEL, Berlin

Allgemeine Vorbemerkungen¹

Als typisch für Lymphozyten gab EHRlich [4] an, daß dieser Zellart alles fehlt, was auf eine bestimmte funktionelle Bedeutung hinweisen könnte. Er sprach ihnen auch die Eigenbeweglichkeit ab. Infolgedessen blieben die kleinen, „unscheinbaren“ Lymphozyten, die ständig im Blut kreisen sollten, für lange Zeit wenig beachtet. Man wußte mit ihnen nichts Rechtes anzufangen. MAXIMOW [10] hat dann auf die Fähigkeit der Lymphozyten hingewiesen, sich zu Polyblasten entwickeln zu können. Wohl unter diesem Eindruck sind dann die Lymphozyten als die eigentlichen Stammzellen des Blutes angesehen worden. Zwar hat NÄGEL [11] später für jede Zellart eine eigene Stammzelle angegeben, bis heute aber ist weder die eine noch die andere Angabe als allgemein verbindlich anerkannt worden. Moderne Untersuchungen geben ein erheblich umfassenderes Bild von den Lymphozyten.

Zunächst stellte sich heraus, daß die Lymphozyten, wie alle anderen Blutzellen, auch amöboid beweglich sind und die Blutgefäße verlassen können. Mit anderen Worten, ihr eigentlicher Aktionsraum liegt ebenfalls im Gewebe. Im Gegensatz zu allen anderen Blutzellarten sind aber die Lymphozyten nicht enddifferenziert, d. h. sie können sich unter bestimmten Bedingungen weiterentwickeln. Außerdem handelt es sich bei ihnen um eine nicht einheitliche Zellklasse. Große, mittlere und kleine, lang- und kurzlebige, schwach und stark tingierbare Lymphozyten sind zu unterscheiden, was sicher ein Hinweis auf die Vielfalt der Funktionen dieser Blutzellart ist.

Im Vergleich zu anderen Leukozytenarten haben die meisten Lymphozyten, insbesondere die kleinen, eine sehr lange Lebenszeit. Gebildet werden sie in den Lymphknoten, im lymphatischen Gewebe des Knochen-

¹ Angaben zum Film und kurzgefaßter Filminhalt (deutsch, englisch, französisch) s. S. 12 u. 13.

marks und des Magen-Darm-Kanals, in Thymus, Milz und den Tonsillen. Aus den Lymphgefäßen und Lymphstämmen gelangen sie schließlich über den Ductus thoracicus bzw. den Truncus lymphaticus dexter ins Blut. Die Frage ist noch offen, ob das unterschiedliche Herkommen auch Funktionsunterschiede indiziert.

Beim Erwachsenen sind bei 25% bis 40% weißer Blutzellen in 1 mm³ Blut etwa 2000 bis 3000 Lymphozyten zu finden, wobei die kleinen und langlebigen Zellen überwiegen. Schwankende Lymphozytenzahlen im peripheren Blut spielen diagnostisch eine wichtige Rolle (RÖSSLE [13], SCHILLING [14]). Es wird angenommen, daß sich im peripheren Blut nur etwa 1% der gesamten Lymphozyten befinden, während sich 99% aller Lymphozyten im Gewebe aufhalten sollen!

Wie alle anderen Leukozytenarten verlassen auch die Lymphozyten ständig die Blutbahn. Aus dem Gewebe gelangen sie dann über die Lymphgefäße in die Lymphknoten und kommen von dort über die effektiven Lymphbahnen wieder ins Blut. Sie zirkulieren also ständig durch den Organismus (GOWANS [7]). Ein Teil von ihnen kann aber auch im Gewebe sesshaft werden und sich dort in Plasmazellen (LENNERT [9]), Monozyten (DE BRUYN [2]) und unter bestimmten Bedingungen — aufgrund pluripotenter Eigenschaften — in granulopoetische bzw. erythropoetische Zellen (YOFFEY [15]) umwandeln. Es wird die Frage diskutiert (BRAUNSTEINER [1]), ob die Lymphozyten vielleicht sogar eine Art Reserve für das blutbildende Retikulum darstellen.

Die hervorragende Funktion der Lymphozyten ist wohl in ihrer Beteiligung an immunologischen Reaktionen zu sehen. Kommen sie bei ihrem ständigen Kreislauf durch den Organismus mit einem Antigen in Berührung, dann wandeln sie sich in basophile Stammzellen (LENNERT [9]) um, d. h. in größere, teilungsfähige Zellen, die Immunoblasten. Diese Zellen können sich weiter über Plasmoblasten zu Plasmazellen entwickeln, die befähigt sind, Antikörper zu bilden! Sie können aber auch — ohne sich weiter zu differenzieren — als „memory-cells“ im Gewebe verbleiben. Das bedeutet, daß sie dann als potentielle Antikörperbildner in Reserve liegen und jederzeit in der Lage sind, bei neuerlichem Antigenreiz als Plasmazellen dann schnell humorale Antikörper in größerer Menge produzieren zu können. Endlich können sie als sensibilisierte Lymphozyten, aufgrund ihrer zellständigen oder sessilen Antikörper, mit dem Antigen direkt reagieren. In dieser Form spielen sie bei der „Allergie vom verzögerten Typ“ eine wichtige Rolle.

Zur Entstehung des Films

Wissenschaftliche Daten: Im Film werden überlebende Lymphozyten aus dem peripheren Blut des Menschen im Deckglaspräparat bei verschiedenen Temperaturen im Phasenkontrastmikroskop untersucht.

Das Blut wird dazu aus der Fingerbeere entnommen. Erst der zweite Tropfen wird mit einem Deckglas abgehoben und mit diesem sofort auf einen Objektträger gelegt. Der Blutropfen muß so klein sein, daß er sich, nach Auflegen des Deckglases, gerade eben bis an dessen Ränder gleichmäßig ausbreitet. Dann liegen die Blutzellen einzeln nebeneinander, und die Präparathöhe beträgt etwa 3—5 μm . Die Präparate werden schließlich allseitig mit erwärmtem Paraffin umrandet und bei Zimmer-temperatur und 40° C bis 45° C untersucht (ENGEL [5]).

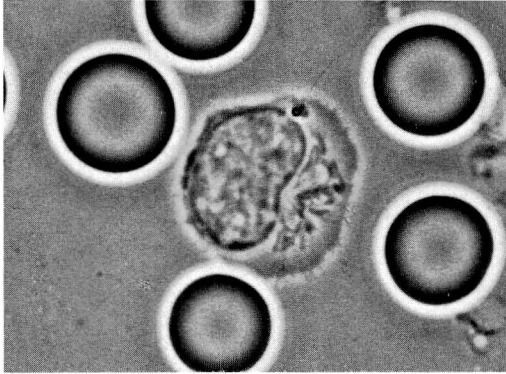


Abb. 1. Lymphozyt mittlerer Größe im Ruhestadium gleich nach der Präparatherstellung

Bei einer Präparathöhe zwischen 3 und 5 μm werden die normalerweise kugligen Leukozyten, je nach Größe, mehr oder weniger abgeplattet. Diese Pression stimuliert die Aktivität der Zellen. Nach einer relativ kurzen Anpassungszeit kommen die Leukozyten über das ebenfalls kurze Bewegungsstadium in das relativ lange Wanderungsstadium. Bei Präparaten stets gleicher Höhe und Qualität erhält man dann reproduzierbare Untersuchungsergebnisse, z. B. konstante Meßwerte während des Wanderungsstadiums und vergleichbare Überlebenszeiten der verschiedenen Leukozytenarten.

Infolge ihres geringeren Durchmessers sind die Lymphozyten nach der Präparatherstellung weniger abgeplattet als die anderen Leukozyten. In der Anpassungszeit, dem Ruhestadium, ist ihr Kern meist rund, manchmal aber auch vom Cytozentrum einseitig leicht eingedellt. Die wenigen runden oder stäbchenförmigen Granula sind nur in geringer Bewegung. In diesem Stadium ähneln die überlebenden Lymphozyten denen im Ausstrich (Abb. 1). Darauf folgt das Bewegungsstadium (Abb. 2 a—c).

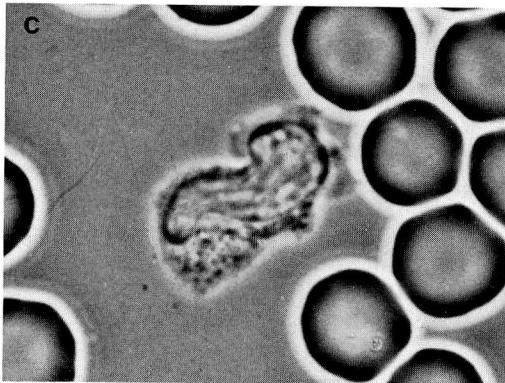
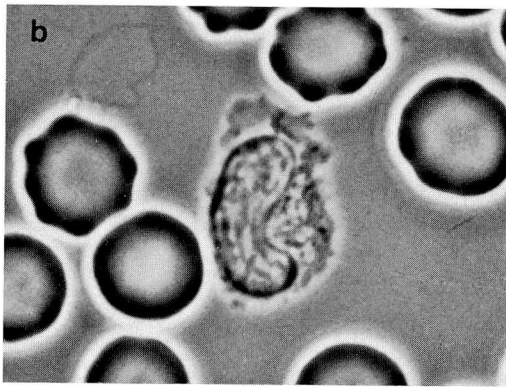
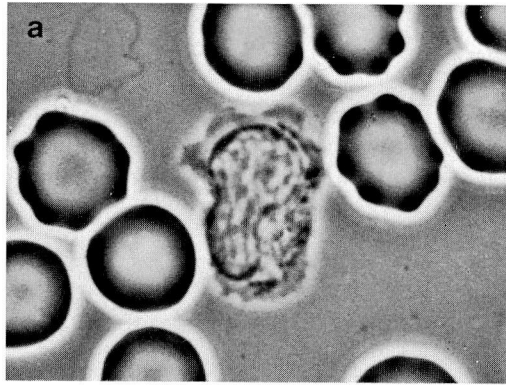


Abb. 2 a—c. Lymphozyt im Bewegungs stadium
Zeitabstand der Aufnahmen 8 Minuten

Die Handspiegelform der Lymphozyten ist typisch für wandernde Zellen. Sie kommt dadurch zustande, daß während der Wanderung gleich auf das Pseudopodium der relativ große Kern folgt und das wenige Zytoplasma, in dem sich die Granula befinden, tailenartig abgesetzt das schlanke Zellende ausmacht (Abb. 3). Diese Reihenfolge der Zellstruk-

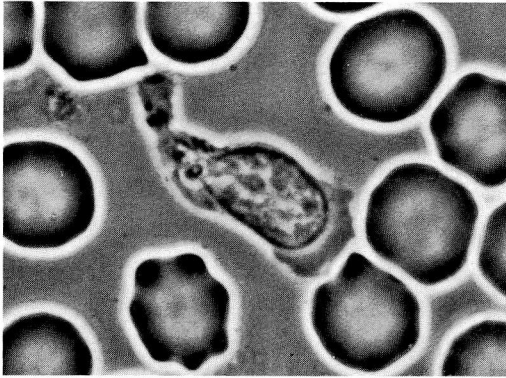


Abb. 3. Lymphozyt

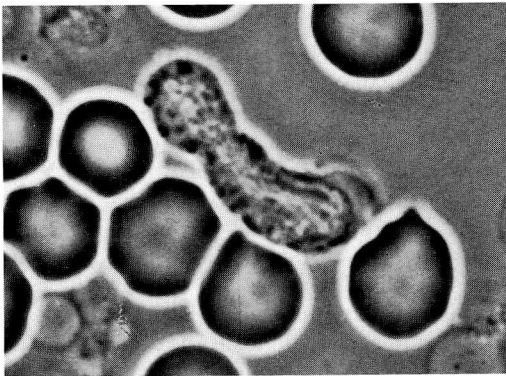


Abb. 4. Basophiler Granulozyt

turen und damit eine ähnliche äußere Form ist noch bei den basophilen Granulozyten zu finden. Da diese Zellen aber mehr und größere Granula besitzen, ist ihr beutelartiges Zellende größer und dicker (Abb. 4). Die Abgrenzung großer Lymphozyten von anderen mononukleären Zellen, z.B. den Monozyten, bereitet bei überlebenden Zellen keine

Schwierigkeiten. Zu den bekannten morphologischen Kriterien, die in Vitalpräparaten sogar deutlicher zu erkennen sind, kommen weitere, funktionelle Charakteristika. So haben wandernde Lymphozyten ein schmales, zungenartiges Pseudopodium, während für Monozyten in der Wanderung ein weites, fächerartiges, zartes Pseudopodium typisch ist (Abb. 5). Auch die Phagozytose und Pinozytose konnten wir nur bei Monozyten, nicht aber bei Lymphozyten, registrieren.

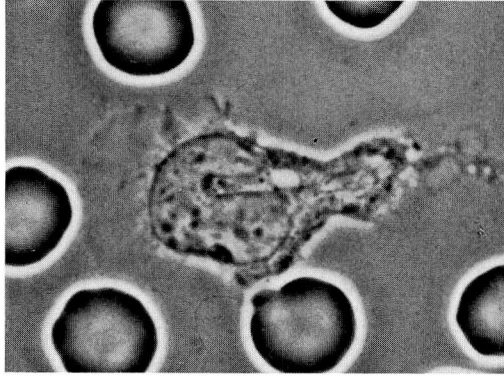


Abb. 5. Monozyt

Bei Zimmertemperatur erreichen die Lymphozyten ihre maximale Wanderungsgeschwindigkeit erst etwa 10 Stunden nach der Präparatherstellung, sie liegt um $10 \mu\text{m}$ und wird ungefähr 60 Stunden beibehalten! Ihre Überlebenszeit liegt zwischen 4 und 5 Tagen! Bei den sich ständig verschlechternden Präparatbedingungen spricht das — im Gegensatz zu den neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, deren Überlebenszeit bei 2 Tagen liegt — für eine erheblich stärkere Resistenz der Lymphozyten gegen die in der Pathobiose (HEUBNER [8]) vorherrschenden biochemischen Bedingungen.

Auffallend und typisch für Lymphozyten ist auch die Periodik während ihres Wanderungsstadiums. Nachdem sie aus dem Ruhestadium über das Bewegungsstadium in das Wanderungsstadium gelangt sind, fallen sie ganz plötzlich wieder in eine Phase der äußeren Ruhe. Diese Ruhephasen sind gleich nach der Präparatherstellung länger als die der Wanderung. Erst mit zunehmender Zeit verschiebt sich diese Periodik sehr zugunsten der Wanderung. Das drückt sich am besten darin aus, daß die Zahl der wandernden Lymphozyten ständig ansteigt. Erst nach etwa 10 Stunden wird die Wanderung nur noch von ganz kurzfristigen Phasen der äußeren Ruhe unterbrochen. Dieses Verhalten entspricht den Befunden von der Rezirkulation der Lymphozyten in vivo (GOWANS

[7]). Auch dort wechseln während des Kreislaufs der Lymphozyten Phasen der Wanderung (bei und nach der Emigration) mit Phasen äußerer Ruhe (bei der passiven Fortbewegung in den Blut- bzw. Lymphgefäßen).

Die verschiedenen Bewegungsformen und -typen, wie sie von anderen Autoren beschrieben sind, z.T. mit Angabe bestimmter Prozentsätze (RIND [12]), können u. E. einerseits auf die Nichtbeachtung dieser

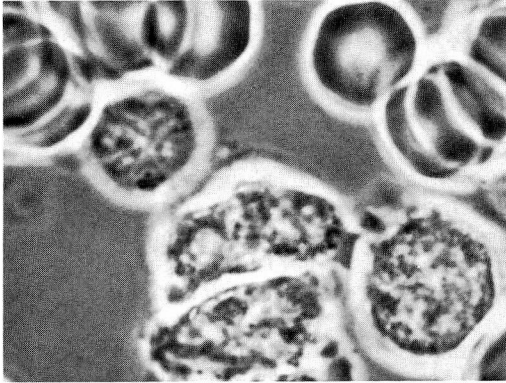


Abb. 6. Links oben: Lymphozyt in zu dickem Präparat $2\frac{1}{2}$ h. nach Präparatherstellung. Die Zelle bleibt inaktiv bis zum Zelltod. Rechts unten: 3 neutrophile Granulozyten, die in ungerichteter, geringer Bewegung sind und nicht ins Wanderungsstadium gelangen

Abbildungsmaßstab bei allen Abbildungen 1750:1

Periodik während des Wanderungsstadiums der Lymphozyten, andererseits aber auch auf die Nichteinhaltung einer konstanten, relativ geringen Präparathöhe zurückgeführt werden. Schon in Präparaten um $8\ \mu\text{m}$ — in denen sich die größeren Leukozyten noch bewegen — bleiben die Lymphozyten inaktiv und bewegungslos! Sie degenerieren auch früher. Hier scheint, besonders den kleinen und mittleren Lymphozyten, bereits der die Aktivität stimulierende Reiz der Pression zu fehlen (Abb. 6). Zu den Angaben über bestimmte Bewegungsformen und -typen kann aber auch der Zeitpunkt der Untersuchung beigetragen haben. Man wird in den ersten Stunden nach der Präparatherstellung neben wenigen wandernden Lymphozyten stets auf solche in der Ruhephase treffen. Erst nach etwa 10 Stunden und später sind hauptsächlich wandernde Lymphozyten zu registrieren, da nun die Wanderungsphasen bei allen Lymphozyten zeitlich überwiegen. Bei der Untersuchung überlebender Blutzellen ganz allgemein, insbesondere aber bei der Beobachtung der Lymphozyten, spielt nicht nur der Zeitpunkt der Untersuchung

eine wesentliche Rolle, sondern auch die Länge der Beobachtungszeit kann die Ergebnisse beeinflussen. Bei Beachtung all dieser Punkte stellt sich dann schließlich heraus, daß es unter den Lymphozyten keine Zellen gibt, die man in unterschiedliche Bewegungstypen einteilen kann.

Setzt man die Untersuchungstemperatur herauf, etwa auf 37° C, dann laufen nicht nur alle Bewegungsvorgänge schneller ab, sondern es wechseln auch die Ruhe- und Wanderungsphasen in schnellerer Folge. Temperaturen ab 40° C etwa schädigen schon die Zellen. Die Wanderung wird schließlich eingestellt, die Lymphozyten bewegen sich nur noch am Ort. Während das Zytoplasma in großen Auswürfen um den Kern unduliert, weist dieser zunehmend gröbere Chromatinverdichtungen auf und wird starr. Schließlich erstirbt jede Bewegung.

Die Degeneration der Lymphozyten verläuft unter den angegebenen Präparatbedingungen im Prinzip wie bei allen anderen weißen Blutzellarten (ENGEL u. ZERBST [6]), nur zeitlich erheblich verzögert. Während die neutrophilen Granulozyten z.B. schon nach etwa 50 Stunden total lysiert sind, werden bei den zu diesem Zeitpunkt noch normal wandernden Lymphozyten Degenerationszeichen vorerst nur an der zunehmenden Kernwandhyperchromasie und der Vergrößerung der Granula erkennbar.

Bei fortgeschrittener Degeneration schnüren Lymphozyten kein Cytoplasma ab und bilden auch keine irreversiblen Pseudopodien. Das Stadium der Kernpyknose hält relativ lange an. Gleichzeitig damit lysiert das Cytoplasma. Das Ende der Degeneration, das mit der Kernlyse angezeigt ist, liegt mit etwa 150 Stunden weit nach dem der anderen Leukozytenarten.

Technische Daten: Kamera: Askania-Z; Filmmaterial: Kodak Plus-X und Kodak Tri-X; Filter: Interferenzfilter; Lichtquelle: 100-W-Niedervoltlampen; Mikroskop: Zeiss WL; Kondensor: IV/Z 7; Objektive: Aplanat Ph 100/1,32; Okular: 6 x; Bildfeldbreiten zwischen 70 µm und 40 µm.

Filmbeschreibung¹

Bewegungs- und Wanderformen

2 B/s

1. Drei kleine Lymphozyten, die sich noch im Anpassungsstadium, dem Ruhestadium, befinden. Außer der Granulakinetik erkennt man kleine, undulierende Cytoplasmabewegungen am Zellrand. Eine Ortveränderung findet noch nicht statt.
2. Bei diesem Lymphozyten sind die Cytoplasmabewegungen am Zellrand schon stärker. Sie gehen langsam in multiple Pseudopodien über.

¹ Die *Kursiv*-Überschriften entsprechen den Zwischentiteln im Film.

Diese Zelle ist im Bewegungsstadium. Den äußeren Verformungen des Lymphozyten folgt nun auch schon der Kern.

3. Hier sind die Zellelemente bereits in typischer Reihenfolge geordnet, ein erster Ansatz zur gerichteten Fortbewegung ist zu beobachten.

4. Auch dieser kleine Lymphozyt ist noch nicht ganz im Wanderungsstadium. Bei den Bewegungen der Zelle fällt die starke Verformbarkeit des Kerns besonders ins Auge.

5. Dieser Lymphozyt befindet sich bereits im Wanderungsstadium, was schon an der äußeren Form der Zelle, der „Handspiegelform“, zu erkennen ist. Mit der charakteristischen Ordnung der Zellelemente streckt sich die Zelle und wandert nun gerichtet über längere Strecken.

6. Bei Lymphozyten im Wanderungsstadium folgt stets der Kern auf das granulafreie Pseudopodium. Die relativ wenigen Granula befinden sich in dem tailenartig abgesetzten Endteil der Zellen. Intrazelluläre Bewegungen treten während der Wanderung kaum in Erscheinung.

7. Das Maximum der Wanderungsgeschwindigkeit für Lymphozyten beträgt bei Zimmertemperatur etwa 10 μm . Es wird ungefähr 10 Stunden nach der Präparatherstellung erreicht und dann für etwa 60 Stunden beibehalten.

Zellveränderungen unter erhöhten Temperaturen

(40°—45° C)

24 B/s

8. Infolge der Erwärmung wandern die Zellen nicht nur schneller, sondern es wechseln nun auch erheblich schneller die Phasen der Wanderung mit denen der Ruhe. Das periodische Verhalten der Lymphozyten im Wanderungsstadium wird unter diesen Bedingungen sehr deutlich.

9. und 10. Bei weiter steigenden Temperaturen hört die gerichtete Bewegung auf. Es fallen nun starke, um die ganze Zelle laufende Cytoplasmabewegungen auf. Starke Chromatinzeichnung und -verdichtungen sind im Kern zu beobachten.

Abbauformen

1 B/s

11. Während der Degeneration wird zunächst die Wanderungsgeschwindigkeit der Zellen geringer. Die äußere Form und die innere Ordnung der Zellstrukturen wird aber noch beibehalten. Zunehmende Chromatinverdichtungen und die Verklumpung der Granula sind weitere Zeichen der fortschreitenden Degeneration.

12. Zu diesem Zeitpunkt kann sich die Zelle nur noch am Ort bewegen. Die stark verklumpten Granula sind kaum noch in Bewegung. Das Chromatin des Kerns verdichtet sich weiter.

13. Schließlich ist der Kern pyknotisch, d. h. er ist klein und dunkel, er hat sein Kernwasser ausgepreßt. Gleichzeitig hat sich das Cytoplasma stark verändert. Es ist hell, d. h. lytisch geworden.

Literatur

- [1] BRAUNSTEINER, H.: Die Lymphozyten. In: Physiologie und Pathophysiologie der weißen Blutzellen. S. 67—95, Stuttgart 1959. G. Thieme. Hrsgg. von H. BRAUNSTEINER.
- [2] DE BRUYN, P. P. H.: The motion of the migrating cells in tissue cultures of lymph nodes. *Anat. Rec.* **93** (1945), 295—315.
- [3] EHRICH, W. E.: Die Entzündung. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie. S. 1—324. Bd. VII 1. Teil. Reaktionen. Springer-Verlag 1956. Hrsgg. von F. BÜCHNER, E. LETTERER und F. ROULET.
- [4] EHRLICH, P., und A. LAZARUS: Die Anaemie. In: Spezielle Pathologie und Therapie. 1. Abt.: Normale und pathologische Histologie des Blutes, VIII. Bd. 1. Teil S. 70. Alfred Hölder, Wien 1898.
- [5] ENGEL, H.-J.: Ein Beitrag zum Bild des Leukozyten und seine filmische Darstellung. *Res. Film* **5** (1966), 461—472.
- [6] ENGEL, H.-J., und E. ZERBST: Über die Degeneration der Leukozyten in vitro. *Z. Zellforsch.* **54** (1961), 511—529.
- [7] GOWANS, J. L.: The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. *J. Physiol.* **146** (1959), 54—69.
- [8] HEUBNER, W.: Über Pathobiose. *Nachr. d. k. Ges. d. Wiss. zu Göttingen. Mathem.-physik. Klasse* (1912), 96—104.
- [9] LENNERT, K.: Bildung und Differenzierung der Blutzellen, insbesondere der Lymphozyten. *Verh. d. Dtsch. Ges. für Path.* **50** (1966), 163—215.
- [10] MAXIMOW, A.: Culture of Blood Leucocytes. From Lymphocyte and Monocyte to connective tissue. *Arch. exper. Zellforsch.* **5** (1928), 169—268.
- [11] NAEGELI, O.: Allgemeine Embriologie, Histologie und Biologie der Blutzellen und der blutbildenden Organe. Handbuch der Krankheiten des Blutes. Bd. 1 Enzyklopaedie d. klin. Med. Springer Verlag Berlin 1925.
- [12] RIND, H.: Atlas der Phasenkontrasthämatalogie. Akademie Verlag, Berlin 1958.
- [13] RÖSSLE, R.: Referat über Entzündung. *Verh. dt. pathol. Ges.* **19** (1923), 18—68.
- [14] SCHILLING, V.: Praktische Blutlehre. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1959.
- [15] YOFFEY, J. M.: The lymphomyeloid complex. In: Haemopoiesis. Ciba Foundation Symposium Churchill, London 1960.

Angaben zum Film

Das Filmdokument wurde 1961 zur Auswertung in Forschung und Hochschulunterricht veröffentlicht. Stummfilm, 16 mm, schwarzweiß, 63 m, 6 min (Vorführungsgeschw. 24 B/s).

Die Aufnahmen entstanden im Jahre 1961. Veröffentlichung aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin (Prof. Dr. Dr. h.c. M. H. FISCHER), Priv.-Doz. Dr. H.-J. ENGEL, und dem Institut für den Wissenschaftlichen Film, Göttingen, Dr. K.-H. HÖFLING, H. H. HEUNERT.

Inhalt des Films

In dem Film werden überlebende Lymphozyten aus dem peripheren Blut des Menschen im Deckglaspräparat untersucht. Die stadienartige Entwicklung und Periodik der Zellwanderung sowie die Degeneration der Lymphozyten wird bei Zimmertemperatur verfolgt. Es wird außerdem demonstriert, wie sich erhöhte Temperaturen auf das Zellverhalten auswirken.

Summary of the Film

In the film, surviving lymphocytes from peripheral human blood are examined in a cover glass slide. The development by stages and the rhythm of cell migration as well as the degeneration of the lymphocytes are examined at room temperature. In addition, the effect of raised temperatures on the behaviour of the cells is demonstrated.

Résumé du Film

Dans le film, des lymphocytes extraits du sang périphérique de l'homme et ayant survécu sont examinés dans une préparation avec lamelle couvre-objet. Le développement par stades et la périodicité du déplacement des cellules, ainsi que la dégénérescence des lymphocytes sont suivies à température d'appartement. L'influence exercée par des températures plus élevées sur le comportement des cellules est en outre démontrée.