

ENCYCLOPAEDIA CINEMATOGRAPHICA

Editor: G. WOLF

E 450/1962

Leukozyten (*Rana esculenta*) Emigration

GÖTTINGEN 1970

INSTITUT FÜR DEN WISSENSCHAFTLICHEN FILM

Leukozyten (*Rana esculenta*) Emigration¹

H.-J. ENGEL, Berlin

Allgemeine Vorbemerkungen

Die Emigration von Leukozyten aus der Strombahn in den perivaskulären Raum ist erstmals von dem Pathologen J. COHNHEIM 1867 am Mesenterium des überlebenden curarisierten Frosches direkt beobachtet und in der Arbeit „Über Entzündung und Eiterung“ (COHNHEIM [2]) beschrieben worden.

In dieser klassischen Untersuchung ging es um die Frage nach dem Herkommen der Eiterzellen. COHNHEIM empfahl, zur Verdeutlichung des Effekts, das Mesenterium mit Canthariden-Tinktur zu bestreichen oder eine Stelle mit dem Lapis zu touchieren. In der Emigration der weißen Blutzellen aus den mesenterialen Venen sah COHNHEIM den Beweis dafür, daß „nämlich mindestens ein Teil der Eiterkörperchen aus dem Blut stammen“.

Schon durch die COHNHEIMSche Fragestellung ist die Emigration der Leukozyten als ein nur pathologisches Geschehen angesehen worden. Dazu mag auch die enge Auslegung der Befunde METSCHNIKOFFS [9] zur Funktion der Leukozyten beigetragen haben. Deshalb sind wohl auch die Angaben COHNHEIMS zur Emigration und vor allem seine Schlußfolgerungen zur Entzündung besonders von Pathologen bis in die jüngste Zeit immer wieder diskutiert worden (BUSSE-GRAWITZ [1], DOERR u. a. [3], GRAWITZ [4], KAUFFMANN [5], MARCHAND [7], RÖSSLE [12], [13], WESTPHAL [17]).

Während der Grad der Beteiligung der Leukozyten am Entzündungsgeschehen umstritten ist und auch die Umstände bei der Leukozytenemigration immer wieder diskutiert werden (MENKIN [8], RICKER [11], RÖSSLE [12], [13], SCHADE [14], SCHKLAREWSKY [15]), steht heute die

¹ Angaben zum Film und Filminhalt (deutsch, englisch, französisch) s. S. 11.

Tatsache außer Zweifel, daß die Leukozyten aus der Strombahn auswandern. Nur dann sind auch die Feststellungen z. B. von MARCHAND [7] aus dem Jahr 1911 „die farblosen Zellen sind gewissermaßen nur Gäste im Blut“ und von OSGOOD [10] (1954) „die Leukozyten sind gar keine Blutzellen“ zu verstehen. Auch BUSSE-GRAWITZ [1], der noch heute heftigste Gegner der COHNHEIMschen Theorie, bestreitet nicht, daß die Leukozyten emigrieren (1965).

Die Emigration der Leukozyten ist aber nichts spezifisch Pathologisches, sondern ein ständig — auch normalerweise — ablaufendes Geschehen. Darauf hat schon 1885 erstmalig LAVDOWSKY [6] aufmerksam gemacht. RÖSSLE [12] sieht 1923 die Auswanderung einer Vielzahl von Leukozyten aus dem Blut — die als ein besonders augenfälliger Teilvorgang bei entzündlichen Prozessen örtlich zur Zellulation des Gewebes beitragen kann — als das pathologische Paradigma, d. h. die quantitative Steigerung eines qualitativ gleichwertigen, ständig ablaufenden, minimalen physiologischen Grundgeschehens an.

COHNHEIM [2] hat auf die damals übliche dokumentarische Darstellung in Form der Handzeichnung verzichtet, „weil die Bilder mit solcher Leichtigkeit und Sicherheit zu gewinnen sind“. LAVDOWSKY [6] hat dann 1885 die Emigration gezeichnet. Erst der wissenschaftliche Film aber ermöglicht es, das Geschehen in allen Einzelheiten festzuhalten und jederzeit zu demonstrieren. TANNENBERG [20] hat 1931 in der CLARK-SANDISON-Kammer am Kaninchenohr in gefäßhaltigem Granulationsgewebe die Emigration eines Leukozyten aus der Strombahn gefilmt. Wir zeigen in dem vorliegenden Film am klassischen COHNHEIMschen Objekt, daß ständig Leukozyten aus der Strombahn emigrieren.

Spezielle Vorbemerkungen zum Film

Bei Untersuchungen zur Emigration der Leukozyten ist die wichtigste Voraussetzung ein schonendes Präparieren und das Vermeiden jeder, eventuell auch methodisch bedingten, pathischen Reizung. Das Auftragen künstlicher Reize wie z. B. Crotonöl oder das Touchieren des perivaskulären Gewebes, haben sich als unzweckmäßig herausgestellt. Sie führen zu Kreislaufschäden, die in starken Gefäßerweiterungen zum Ausdruck kommen. Das Absinken der Blutstromgeschwindigkeit und die folgende Hyperämie führen zur lokalen Zellanhäufung, deren Folge Thrombusbildung und irreversibler Blutstillstand sind.

Zur mesenterialen Strombahn

Vom Aufbau der mesenterialen Strombahn des Frosches hat COHNHEIM ([2], S. 26—38) eine klare Beschreibung gegeben. Dort sind auch die Differenzierungskriterien für die einzelnen Strombahnabschnitte am lebenden Tier — anhand der Blutstromrichtung, Blutstromgeschwindigkeit, des Rand- und Axialstromes sowie der Pulsation — angegeben.

Von der Gekrösewurzel ziehen starke Arterien (Stammgefäße) radiär zum Darm und teilen das Mesenterium in kleine Sektoren auf. Kurz vor Erreichen des Darmes teilen sich die Stammgefäße in seitlich verlaufende Äste, die entlang der Ansatzlinie des Mesenteriums an den Darm miteinander konfluieren und ein arkadenartiges Gefäßsystem bilden. Von diesen Arkadengefäßen führen viele kurze arterielle Gefäße direkt zum Darm. Von dort kommende Venen verlaufen in analoger Weise zunächst in venöse Arkadengefäße, die schließlich in große Stammvenen münden, die das Blut zur Gekrösewurzel führen.

Von den arteriellen Arkadengefäßen verlaufen einzelne Äste rückwärts, d. h. in Richtung auf die Mesenterialwurzel und zweigen sich zu einem relativ weitmaschigen Gefäßnetz im Mesenterium auf. Daraus sammelt sich das Blut wieder in kleinen Venen, die in eine Arkadenvene oder direkt in eine große Stammvene einmünden.

Typisch für die mesenteriale Strombahn des Frosches sind — im Gegensatz zu anderen Strombahnen (DUNKER [18], NAUMANN [19]) — die relativ vielen kleinen und großen arteriellen und venösen Gefäße und die nur geringe Anzahl von Kapillaren. Bei intaktem Kreislauf emigrieren aus den kleinen Venen die Leukozyten.

Zur Emigration

Über den Vorgang der Emigration von Leukozyten haben COHNHEIM ([2], S. 39—46), LAVDOVSKY [6] und WESTPHAL [17] ausführlich berichtet. Auch die Beschreibung anderer Autoren, die solche Untersuchungen an anderen Geweben durchgeführt haben, wie z. B. TANNENBERG [16] am Kaninchenohr, Pankreas und der Froschschwimmhaut, stimmen mit denen am Froschmesenterium überein.

Ab einer kritischen minimalen Stromgeschwindigkeit fallen, aufgrund ihres geringen spezifischen Gewichts, zuerst in den Venen die Leukozyten in den Randstrom aus (SCHKLAREWSKY [15]). Sie rollen zunächst abgekugelt und inaktiv am Endothel entlang. Später bleiben sie am Endothel haften und werden anfangs vom Blutstrom noch tropfenartig verformt. Solche Zellen können vom Blutstrom leicht wieder mitgerissen werden. Wenn die Leukozyten schließlich stärker am Endothel haften, kommt es zu aktiven Zellbewegungen. Solche, sich amöboid bewegenden Leukozyten kriechen dann stets gegen den Blutstrom an der Gefäßwand entlang.

Kurz vor der Emigration stellen die Leukozyten dann für eine kurze Zeit ihre äußere Bewegung ein. Gleichzeitig werden sie rund und haften jetzt am Endothel so fest, daß sie der Blutstrom nicht mehr verformen kann. Die Dauer der Emigration ist jeweils unterschiedlich. Jenseits des Endothels bleiben manche Leukozyten eine Zeitlang abgekugelt liegen, wodurch das Endothel an dieser Stelle etwas in das Gefäßlumen vor-

gebuckelt wird. Andere Zellen breiten sich nach der Emigration gleich flach aus und wandern in gestreckter Form in den perivaskulären, bindegewebigen Raum ein.

Je langsamer der Blutstrom schließlich wird, um so mehr Leukozyten fallen in den Randstrom aus. Die Venenwände sind dann mit weißen Blutzellen wie austapeziert. Auch dann finden noch Emigrationen statt. Zu diesem Zeitpunkt ist das Bild aber so unübersichtlich geworden, daß das Verhalten einzelner Leukozyten nur noch schwer zu verfolgen ist.

Häufig bleiben gleich nach der Leukozytenemigration in den noch offenen Endothelspalten Erythrozyten hängen und ragen meist knopfartig in diese hinein. Sie werden aber schließlich vom Blutstrom wieder mitgerissen. Erythrozyten gelangen auf diese Art nie in den perivaskulären Raum. Wenn sich Erythrozyten in oder auf dem Mesenterium befinden, war stets eine Gefäßläsion vorhanden.

Zur Entstehung des Films

Ein männlicher Frosch (*Rana esculenta*) wird mit 25%iger Urethanlösung narkotisiert (1 ml pro 50 g Frosch in den Rückenlymphsack). Bei weiblichen Tieren stören die Eileiter. Nach Erlöschen der Rückenmarkreflexe wird das Tier auf eine Glasplatte gelegt. Auf der linken Körperseite — rechts stört die Leber — wird ein etwa 5 mm langer Hautschnitt in Richtung auf die Mundspalte geführt. Es wird in der Nähe des Oberschenkelansatzes begonnen. Die Äste der Hautarterien müssen dabei verschont bleiben. Nach Anlegen eines gleichen Muskelschnittes wird der Darm vorgezogen, über einen Glaspflock ($\varnothing = 8$ —10 mm, Höhe = 1—1,5 mm) gelegt, so daß das Mesenterium glatt aufliegt. Bei höheren Glaspflocken würde der Darm zu weit herabhängen. Die Gefäße würden am Rand des Pflockes abgedrückt werden.

Alle Aufnahmen sind im Hellfeld-Durchlicht-Mikroskop gemacht worden. Die Vergrößerung ist 9fach, 56fach und 117fach. (Umgerechnet auf 16 mm Schmalfilm.)

Kamera: Askania. Filmmaterial: Plus X, 35 mm. Frequenz: 1 B/s und 24 B/s. Mikroskop: Leitz-Ortholux, Objektiv: 6,5 \times , 22 \times , 55 \times ; Okular: 4 \times und 6 \times .

Filmbeschreibung¹

1. Übersicht der mesenterialen Strombahn. Von den arteriellen Arkadengefäßen kommend (außerhalb des oberen Bildrandes), sammelt sich das Blut in kleinen und mittleren Venen (Bildmitte). Es fließt dann in eine größere Vene, die in Richtung auf die Gekrösewurzel verschwindet (außerhalb des unteren Bildrandes), um schließlich in eine große Stammvene einzumünden. In den Venen ist der Blutstrom kontinuierlich und

¹ Die *Kursiv*-Überschrift entspricht dem Zwischentitel im Film.

die Blutstromgeschwindigkeit langsamer als in den Arterien. Infolgedessen sind im venösen Blutstrom einzelne Blutkörperchen zu erkennen, er ist körnelig. Dieses Bild bietet sich kurz nach der Präparation.

2. Venöser Zusammenfluß bei stärkerer Vergrößerung. Die Venen sind jetzt schon etwas erweitert und hyperämisch. Alle Blutzellen sind im venösen Blutstrom nun dicht zusammengedrängt und füllen das ganze Gefäß aus. Der Blutstrom ist infolgedessen nur noch träge. Als leuchtende Kugeln erkennbar, rollen viele Leukozyten langsam an der Gefäßwand entlang. Sie bleiben dabei abgekugelt und inaktiv. Sie werden wie die Erythrozyten passiv vom Blutstrom transportiert.

1 B/s

3. Arterie und Begleitvene bei noch stärkerer Vergrößerung. In diesen noch kaum erweiterten Gefäßen ist der Blutstrom schneller und die Blutfülle noch nicht so stark. Das obere, schmale Gefäß ist die Arterie, das darunterliegende, weitere Gefäß die Begleitvene. In der Arterie ist die Blutstromgeschwindigkeit so schnell, daß einzelne Blutkörperchen nicht zu erkennen sind. Das Blut erscheint als ein homogenes Blutband. Im Blutstrom ist ein dunkler Axialstrom von einem hellen Randstrom zu unterscheiden. Im Axialstrom werden alle Blutzellen transportiert, während im Randstrom nur Blutplasma fließt. Durch die Zeitraffung bei der Aufnahme ist die für Arterien charakteristische Rhythmik (Pulsation) des Blutstromes nicht mehr zu erkennen.

In der schon etwas erweiterten Begleitvene fließt das Blut langsamer, einzelne Blutzellen sind zu erkennen. Der Blutfaden ist körnelig. Durch die Zeitraffung ist das im Film nicht ganz so deutlich, wie bei der visuellen Beobachtung. Aber auch in der Vene hebt sich der Axialstrom noch vom Randstrom ab. Darin sind aber schon Leukozyten enthalten. Infolge ihres geringen spezifischen Gewichts fallen sie ab einer bestimmten minimalen Blutstromgeschwindigkeit in den Randstrom aus. Sie werden hier erheblich langsamer transportiert als die Erythrozyten im Axialstrom. Die Blutstromgeschwindigkeit ist also in der Gefäßmitte schnell und fällt zum Rand hin ab. Die laminare Strömung des Blutes kommt darin deutlich zum Ausdruck. Das Verhalten der Leukozyten läßt sich also nur im venösen Randstrom beobachten. Solange sie dort rund am Endothel entlangrollen, sind sie inaktiv und werden vom Blutstrom transportiert!

4. Amöboide Bewegungen eines Leukozyten an der Gefäßwand. Bei noch relativ hoher Blutstromgeschwindigkeit ist in dieser kleinen Vene schon ein Leukozyt in den Randstrom ausgefallen und am Endothel haften geblieben. Er ist dann aus der kugligen, inaktiven Form in das aktive Bewegungsstadium übergegangen. Mit einem Pseudopodium bewegt er sich gegen den Blutstrom auf dem Endothel fort.

5. Emigration eines Leukozyten aus der Strombahn. Dieser Leukozyt hat sich zur Emigration am Endothel festgesetzt. Er schiebt zunächst ein Pseudopodium senkrecht durch das Endothel. Dann folgt der Kern, und schließlich wird das restliche Cytoplasma, in dem sich die Granula lebhaft bewegen, nachgeholt. Nach dem Durchdringen des Endothels breitet sich die emigrierte Zelle flach aus.

6. Mit sinkender Blutstromgeschwindigkeit fallen immer mehr Leukozyten in den Randstrom aus, so daß nun auch mehr Emigrationen, z. T. sogar gleichzeitig, zu verfolgen sind. Am unteren Gefäßrand emigriert ein Leukozyt relativ schnell. Nach dem Auswandern bleibt ein Erythrozyt im Endothelspalt hängen. Für kurze Zeit ragt er knopfartig ein Stück ins Gewebe hinein. An der oberen rechten Gefäßwand emigrieren kurz nacheinander zwei weitere Leukozyten, und zwar durch ein und denselben Endothelspalt! Danach bleiben sie subendothelial liegen, wodurch das Endothel etwas in das Gefäßlumen vorgebuckelt wird.

7. Aus diesem Gefäßbogen sind bereits einige Leukozyten emigriert. Am oberen Gefäßrand wandert noch ein Leukozyt aus. Gleich neben ihm haftet ein anderer Leukozyt am Endothel, der vom Blutstrom tropfenartig verformt wird. Rechts daneben ein Leukozyt, der aufgrund seiner Größe ein Lymphozyt sein könnte. Diese Zelle bildet plötzlich ein Pseudopodium aus, streckt sich und bewegt sich schließlich aktiv und gegen den Blutstrom auf dem Endothel. Das Pseudopodium verändert ständig seine Form, der Zellkörper wird als Zellhöcker unverändert nachgezogen.

8. Die Emigration dieses Leukozyten erfolgt relativ schnell. Dabei bewegt sich die Zelle sogar recht lebhaft.

9. Durch die linke Gefäßwand emigriert ein Leukozyt und wandert neben anderen, schon früher ausgewanderten Leukozyten, relativ schnell und gestreckt nach oben im Gewebe weiter. Schon während der Emigration haftet im Endothelspalt neben dem Leukozyten ein Erythrozyt. Nachdem der Leukozyt ausgewandert ist, bleibt sogar noch ein zweiter Erythrozyt in dem Spalt hängen und ragt ein Stück ins Gewebe hinein. Beide flottieren eine kurze Zeit im Blutstrom, werden aber schließlich vom Blutstrom wieder mitgerissen.

10. Am unteren Rand der gewundenen kleinen Vene wandert langsam ein Leukozyt aus. Im Randstrom sieht man hier für einen Augenblick eine kleine Spindelzelle. Unten links, in dem hervorragenden Gewebsdorn, ist eine große Mastzelle zu erkennen.

11. Kurz vor dem Zusammenfluß der beiden Venen bewegen sich zwei Leukozyten auf dem Endothel. Aufgrund der auffallend großen Granula handelt es sich bei der einen Zelle anscheinend um einen eosinophilen Granulozyten. Trotz verschiedener Ansätze kommt es hier nicht zur Emigration. Die Bewegungen des Mesenteriums sind Folgen der starken Darmperistaltik in diesem Bereich.

12. Am Rand des Gefäßes liegen, sowohl subendothelial als auch intravascular, viele Leukozyten. Noch immer emigrieren weitere Zellen. Zunächst wandert ein eosinophiler Granulozyt aus. Subendothelial umwandert er schnell andere Leukozyten. Etwas darunter emigrieren fast gleichzeitig zwei andere Leukozyten.

Literatur und Filmveröffentlichungen

- [1] BUSSE-GRAWITZ, P.: Schlußwort zur Arbeit von W. DOERR u. a. siehe Zitat [3]. *Med. Klin.* **60** (1965), 1832—1834.
- [2] COHNHEIM, J.: Über Entzündung und Eiterung. *Arch. path. Anat.* **40** (1867), 1—79.
- [3] DOERR, W., B. v. BARSEWISCH, H. FRITSCH, J. A. ROSSNER und G. ULE: Paul Busse-Grawitz und die Vorgänge bei der Entzündung. *Med. Klin.* **60** (1965), 1828—1832.
- [4] GRAWITZ, P.: Über die schlummernden Zellen des Bindegewebes und ihr Verhalten bei progressiven Ernährungsstörungen. *Arch. path. Anat.* **127** (1892), 96—121.
- [5] KAUFFMANN, F.: Eine Nachprüfung des Cohnheimschen Entzündungsversuches. *Frankf. Z. Path.* **24** (1921), 183—202.
- [6] LAVDOWSKY, M.: Mikroskopische Untersuchungen einiger Lebensvorgänge des Blutes. *Arch. path. Anat.* **47** (1885), 177—210.
- [7] MARCHAND, F.: Erwiderung auf Dr. Friedrich Kauffmanns Nachprüfung des Cohnheimschen Versuches. *Frankf. Z. Path.* **24** (1921), 706—710.
- [8] MENKIN, V.: *Biochemical mechanisms in inflammation*. 2. Aufl. Springfield: Ch. C. Thomas Publ., 1956.
- [9] METSCHNIKOFF, E.: Untersuchungen über die mesodermalen Phagozyten einiger Wirbeltiere. *Biol. Centralbl.* **3** (1884), 560—565.
- [10] OSGOOD, E. E.: Number and distribution of human hemic cells. *Blood* **9** (1954), 1141—1154.
- [11] RICKER, G.: Antikritisches zu Joseph Tannenbergs drei Aufsätzen. *Frankf. Z. Path.* **33** (1926), 45—71.
- [12] RÖSSLE, R.: Referat über Entzündung. *Verh. dt. pathol. Ges.* **19** (1923), 18—68.
- [13] RÖSSLE, R.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von P. Busse-Grawitz „Molekularpathologie und Cohnheimsche Leukozytentheorie“ anlässlich des 100jährigen Bestehens des Lehrstuhls für Pathologische Anatomie in Greifswald am 20. 10. 1956.
- [14] SCHADE, H.: Die Physikochemie der Entzündung. *Verh. dt. pathol. Ges.* **19** (1923), 68—80.

- [15] SCHKLAREWSKY, A.: Über das Blut und die Suspensionsflüssigkeiten. Arch. f. ges. Physiol. 1 (1868), 603—644.
- [16] TANNENBERG, J.: Die Leukozytenauswanderung und die Diapedese der roten Blutkörperchen. Frankf. Z. Path. 31 (1925), 351—384.
- [17] WESTPHAL, U.: Eine Überprüfung des Cohnheimschen Entzündungsversuches. Frankf. Z. Path. 30 (1924), 1—20.
-
- [18] DUNKER, E.: Kapillare Blutgefäße an Körper- und Organoberflächen. Film C 742 des Inst. Wiss. Film, Göttingen 1956.
- [19] NAUMANN, H. H.: Die terminale Strombahn. Film C 887 des Inst. Wiss. Film, Göttingen 1965.
- [20] TANNENBERG, J.: Kreislauf und Leukozytenauswanderung im gefäßhaltigen Granulationsgewebe des lebenden Kaninchens. Unveröffentlichter Film, Kopie im Archiv des Inst. Wiss. Film, Göttingen.

Angaben zum Film

Der Film ist ein Forschungsdokument und wurde 1962 zur Auswertung in Forschung und Hochschulunterricht veröffentlicht. Stummfilm, 16 mm, schwarzweiß. 45 m, 4 1/2 min (Vorführgeschw. 24 B/s).

Die Aufnahmen entstanden im Jahre 1961. Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. M. H. FISCHER): Priv.-Doz. Dr. H.-J. ENGEL und dem Institut für den Wissenschaftlichen Film, Göttingen (Direktor: Prof. Dr.-Ing. G. WOLF), Sachbearbeitung: Dr. K.-H. HÖFLING. Aufnahme: H. H. HEUNERT.

Inhalt des Films

Der Film dokumentiert die Emigration von Leukozyten aus dem Blut in den perivaskulären Raum. Das Geschehen wird in den kleinen Venen der mesenterialen Strombahn des Frosches verfolgt.

Summary of the Film

The film documents the emigration of leucocytes from the blood vessels into adjacent tissues. One can watch the occurrence in the small mesenteric veins of the frog.

Résumé du Film

Le film démontre l'emigration des leucocytes du sang dans l'espace perivascularaire. Le fait s'observe dans les petits veins mésentériques de la grenouille.