

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Band: 133 (1991)

Heft: 6

Artikel: Das periphere Blutbild : ein Guckfenster gibt Einblick in den Überlebenskampf der Körpers

Autor: Keller, P. / Luginbühl, H.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-590736>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 17.11.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

DAS PERIPHERE BLUTBILD: EIN GUCKFENSTER GIBT EINBLICK IN DEN ÜBERLEBENSKAMPF DES KÖRPERS

P. KELLER und H. LUGINBÜHL

ZUSAMMENFASSUNG

Morphologie und Fluktuation der zellulären Blutbestandteile geben Auskunft über den Zustand und die Aktivität bedeutender Zellsysteme: einerseits die unspezifische zelluläre Abwehr mittels Phagozytose sowie die durch Zytokine ausgelöste Rekrutierung und funktionelle Stimulierung phagozytischer Zellen und andererseits die spezifische Immunreaktion, eingeleitet durch die Makrophagenpassage des Antigens, welche zur Induktion einer Immunantwort in immunkompetenten T-Zellen führt und schliesslich die Bildung von antikörperproduzierenden Plasmazellen aus B-Lymphozyten einleitet. Blutbilder und pathologische Befunde einer an Toxoplasmose erkrankten Katze dienen als didaktisches Modell zur Illustration der Dynamik dieser Geschehnisse.

SCHLÜSSELWÖRTER: Blutbild — Toxoplasmose — Makrophagen — Zytokine — Immunantwort

THE HAEMOGRAM:

A SPY-HOLE PROVIDES INSIGHT INTO THE FIGHT FOR SURVIVAL OF THE BODY

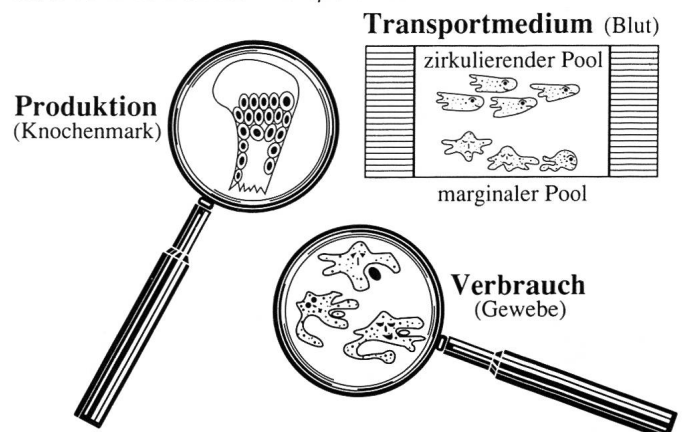
The morphological features and fluctuation of cellular components derived from haemograms of a cat infected with toxoplasmosis provide information on the state and activity of important cell systems: the unspecific cellular defense by means of phagocytosis as well as the recruitment and functional stimulation of phagocytizing cells by cytokines and moreover the specific immune reaction, triggered by macrophages, phagocytizing, processing and presenting antigens to immune competent T-cells, inducing an immune response, which finally leads to the formation of antibody-producing plasma cells from B-cells.

KEY WORDS: haemogram — toxoplasmosis — macrophages — cytokines — immune response

DAS GUCKFENSTER

Das periphere Blut als Transportmedium ist ein Guckfenster, welches uns sowohl Einblick in die Vorgänge im Knochenmark als auch in die Ereignisse in den Organen und Geweben – also der Produktionsstätte von Blutzellen einerseits sowie ihrem Verbrauchsort andererseits – gewährt (Abb. 1). Die Blutuntersuchung liefert somit wichtige Hinweise, nicht nur zur Diagnose, Differentialdiagnose und Prognose, sondern gibt vor allem auch Auskunft über den Krankheitsverlauf, die jeweilige Reaktionslage, in welcher sich der Patient befindet, und die Reaktionsfähigkeit des Organismus. Die im folgenden vorgestellte Fallstudie einer mit Toxoplasmen infizierten Katze lässt die Abwehrmechanismen übersichtlich darstellen.

Abb. 1: Das Blut als Transportmedium



DIE GESCHICHTE EINES KLEINEN PRINZEN

«Petit Prince», ein eineinhalb Jahre alter, kastrierter Kater, wurde rund 4 Monate (Tag 121) nach dem Auftreten der ersten Symptome (Hüsteln, Nachschleifen der Pfoten) zur genaueren Abklärung der Krankheitsursache in die Klinik für kleine Haustiere der Universität Bern überwiesen. Die Anzeichen einer ernsthaften Erkrankung häuften sich bei ihm besonders in den letzten 30 Tagen vor der Hospitalisierung. Sein Allgemeinzustand verlief wechselhaft, jedoch stetig sich verschlechternd, mit mehreren intermittierenden Fieberphasen (Rektaltemperaturen von bis zu 41°C). Das klinische Bild war insbesondere geprägt durch respiratorische (Hüsteln, Bronchitis, Bronchienverdickung, extrem starke Dyspnoe und pfeifende Atmung), zentralnervöse (Pfoten nachschleifen, einige kurzdauernde "klonische Krisen" sowie Muskel- und Körperzuckungen) und hepatische (Hepatomegalie) Symptome und wies in der Spätphase möglicherweise auch eine allergische Komponente auf (Oedem und Rötung an Ohren und Vorderbrust). Blutuntersuchungen wurden eine Woche vor der Hospitalisierung (Tag 115) von einem kommerziellen Labor sowie anlässlich der Einweisung in die Klinik und drei Tage später (Tag 124) von den Laborantinnen der Klinik für kleine Haustiere und dem Erstautor durchgeführt. Der Kater verstarb in der auf den 124. Tag folgenden Nacht. Die histopathologische Untersuchung erbrachte folgende Befunde: sero-sanguinöser Hydrothorax; Lunge: perivaskuläre und interstitielle, mononukleäre Infiltrate sowie Nekroseherde, Makrophagen in Alveolen und eine diffuse Epithelialisierung; Leber: Hepatomegalie, Koagulationsnekrosen und peripherolobuläre, mononukleäre Infiltrate; Hirn: herdförmig-disseminierte Meningo-Encephalitis mit zum Teil granulomartig aussehenden, mononukleären Infiltratherden. Toxoplasmen wurden massenhaft gefunden, vorwiegend frei oder in Makrophagen, aber auch einige Zystenformen.

DER HÄMATOLOGISCHE BEFUND: ALARM BEI DEN BLUTZELLEN

Obwohl man sich des Guckfensters im vorliegenden Falle erst verhältnismässig spät bediente – die Akutphase mit der Neutrophileninvasion (Abb. 2) gehörte bereits der Vergangenheit an – versetzen uns die Hämatologieresultate (Tab. 1, Abb. 3, 4) unverzüglich mitten in eine Szenerie sich überstürzender und höchst dramatischer Ereignisse. Es herrscht höchste Alarmstufe, denn im Kampf mit Toxoplasmen (Abb. 5, 9, 10) geht eine grosse Zahl von phagozytierenden Zellen verloren und der Makrophagenumsatz im Gewebe ist hoch (Abb. 2). Heerscharen von Blutmonozyten und Neutrophilen werden in

Abb. 2: Das zelluläre Infiltrat in Abhängigkeit von der Entzündungsphase

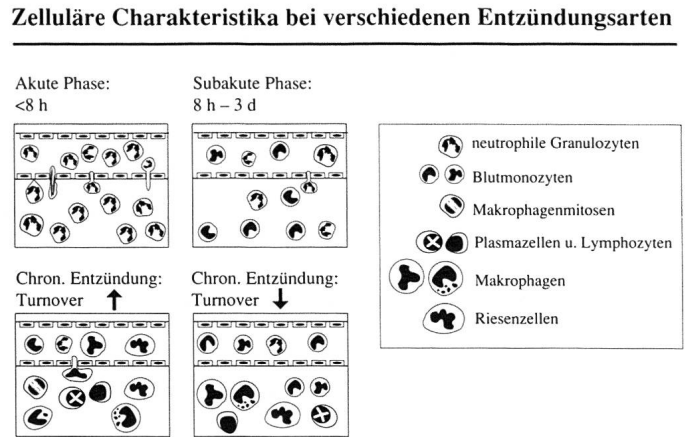
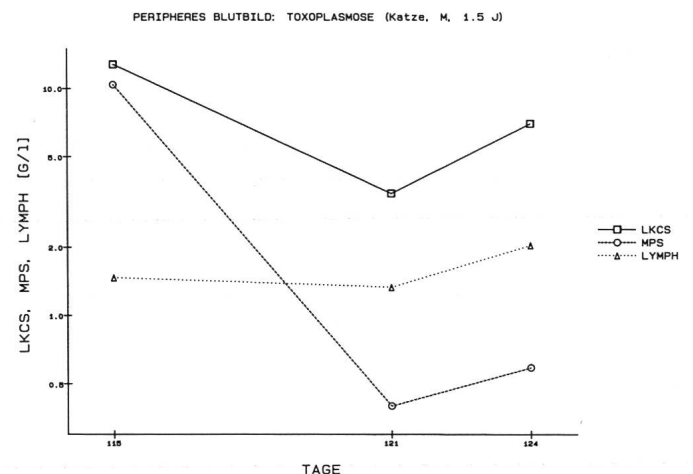


Abb. 3: Leukozyten (LKCS), Monozyten und Makrophagen (MPS) sowie Lymphozyten (LYMPH) im Blut einer Katze mit Toxoplasmose



der Blutbahn vom Knochenmark zum Verbrauchsort in die Organe transportiert (Leukozytose, Tab. 1: Tag 115; Abb. 6), wo sie den Kreislauf verlassen, das Gewebe besiedeln und sofort den direkten Abwehrkampf (Phagozytose) aufnehmen. Letzteres wird sechs Tage später (Tab. 1: Tag 121) schliesslich auch zur Gewissheit: die Monozyten- und Neutrophilenkohorten sind grösstenteils verschwunden, und das Blut hat sich entvölkert (Abb. 3). Anstelle der Monozyten patrouillieren nun riesenhaft anmutende Makrophagen mit dicken, von einverleibten Zelltrümmern und Mikroorganismen vollgestopften Bäuchen (Abb. 7). Der histochemisch nachweisbare Gehalt an alpha-Naphthylazetat-Esterase (ANAE) in ihrem Zytoplasma verrät allerdings noch deutlich ihre einstigen verwandtschaftlichen Beziehungen zu den Monozyten (Abb. 8,

DAS PERIPHERE BLUTBILD: EIN GUCKFENSTER

Tab. 1: Blutstaten von einem Toxoplasmose-Patienten

Blutstaten:	Kennzahlen					Charakteristika
	ERCS[T/1]	GRAN[G/1]	MPS[G/1]	LYMPH[G/1]	THROM[G/1]	
d 115	6.20	0.98	10.4	1.47	88.0	MPS (Leukozytose)
d 121	6.07	1.52	0.40	1.33	mässig	Ly. transform. Linksversch. MPS [Übertritt ins Gewebe] (Eosinophilie)
d 124	5.80	4.14	0.59	2.04	mässig	Erybl.: 18.4 MPS Leukämoide R. Linksversch. Ly. transform. (Basophilie)

d = Tag; ERCS = Erythrozyten; GRAN = Granulozyten; LYMPH = Lymphozyten; MPS = Mononukleäres Phagozytensystem; Ly. transform. = Lymphozytentransformation; THROM = Thrombozyten; Erybl = Erythroblasten; T/1 = $10^{12}/1$; G/1 = $10^9/1$.

14). Offenbar bedarf es neben der Monozytenrekrutierung weiterer Prozesse, wie beispielsweise der lokalen Makrophagenentstehung durch mitotische Teilung sowie der Selektion von Makrophagen mit hoher Lebenserwartung, um die Erhaltung der Makrophagenzahl im Entzündungsgebiet gewährleisten zu können, denn der Bedarf an Nachschub ist schier unersättlich. Die erhebliche Bedeutung des mononukleären Phagozytensystems (= Monozyten und Makrophagen) für den sich abspielenden Krankheitsprozess bleibt bis zum Schluss offensichtlich und erfährt sogar noch eine Steigerung, welche durch die deutliche Zunahme der Makrophagenaktivität bis zum Tag 124 charakterisiert ist (Tab. 1).

Das Blutbild erzählt uns aber noch mehr, denn es weist überdies mit Nachdruck auf die neben der direkten Vernichtung des provozierenden Agens ebenso wichtige, aber «verborgene» Mission der Makrophagen hin: nämlich auf deren Rolle bei der Antigenpräsentation an T-Helferzellen (T-Lymphozyten-Subpopulation) und vor allem auf die damit ausgelösten Folgeaktionen im Immunsystem (Tab. 1: Tag 121 und 124). Die absolute Lymphozytenzahl nimmt zwar in dem kurzen Zeitintervall nur unwesentlich zu (Abb. 3). Die begleitenden Zellstrukturveränderungen sprechen jedoch Bände: das Zellinnere vieler Lymphozyten ist total in Aufruhr geraten. Ihr Zellkern zeigt eine aufgelockerte Chromatinstruktur und oft zeichnet sich darin auch eine deutliche, violett

umrandete, bläuliche Nukleole ab. Der Zytoplasmaleib schwillt an, beginnt sich perinukleär ein wenig aufzuhellen und hat einen tiefblauen peripheren Saum, in welchem sich die reichlich enthaltenen Zellorganellen (Mitochondrien, Ribosomen usw.) durch eine auffallende, basophile Punktierung verraten. Dieser Vorgang wird gemeinhin als Transformation angesprochen und die dabei entstehenden Lymphozyten mit Nukleolen im Zellkern als Lymphoblasten oder Immunoblasten bezeichnet (Abb. 11). Mit anderen Worten sind diese Lymphozyten aus der Ruhephase in den Zellzyklus eingetreten, welcher schliesslich mit der Zellteilung (Mitose) und der Bildung zweier Tochterzellen endet (Abb. 12). Natürlich vermag uns die Blutzellenmorphologie nicht darüber aufzuklären, welche Lymphozytenarten nun gerade eine Transformation durchmachen; dies ist aber auch nicht von grundlegender Bedeutung. Mit gutem Glauben dürfen wir nämlich annehmen, dass es sich bei den Immunoblasten sowohl um gewisse T-Lymphozyten-Subpopulationen als auch um einige B-Zellen handelt, denn beim genauen Hinsehen entdecken wir immer wieder vereinzelte Plasmazellen (Abb. 12) – gelegentlich sogar pärchenweise, gleichsam wie zwei Tochterzellen –, also die Endstadien der humoralen Immunantwort, bzw. die Antikörperproduzenten. Ihre Präsenz setzt natürlich selbstredend den Ablauf der gesamten immunologischen Reaktionskette voraus (Abb. 16).

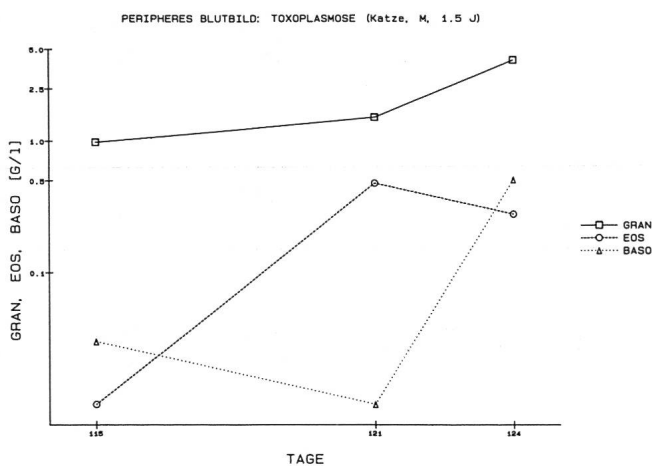
Während der erste Blutstatus (Tag 115) primär die Transportaufgabe des Blutes verdeutlicht und anhand des zweiten Blutstatus (Tag 121) insbesondere Einblick in die Abwehrfunktionen der Blutzellen gewonnen werden kann, lässt die dritte Blutuntersuchung (Tag 124) neben einer immer noch augenfälligen Komponente der Abwehr bereits eine hochgradige Überbeanspruchung des Organismus erkennen, also eine lebensbedrohliche Stress-Situation, welche zudem von Überempfindlichkeitsreaktionen begleitet wird (Tab. 1; Abb. 3, 4). Der reine Reservespeicher der neutrophilen Granulozyten – die sich im Gegensatz zu den Makrophagen nicht aus einem lokalen Zellspeicher im Gewebe rekrutieren, sondern ausschliesslich aus dem Knochenmark stammen – geht bereits am Tag 121 zur Neige, und es werden immer jüngere Zellen (Stabkernige und vor allem Metamyelozyten) vorzeitig aus dem Reifungsspeicher des Knochenmarks in die Peripherie entlassen, was schliesslich zum Bild einer "leukämoiden Reaktion" führt (Tab. 1: Tag 124). Ausserdem beginnt der Körper auf den andauernden Parasitenbefall und die Parasitämie allmählich allergisch zu reagieren, was sich in einer relativen Eosinophilie am Tag 121 (14 %, bzw. $0,48 \times 10^9/1$) und einer terminalen, absoluten Basophilie (7 %, bzw. $0,51 \times 10^9/1$) manifestiert (Abb. 4). Schliesslich schreien auch noch sämt-

Wir sehen also aus den makroskopischen und mikroskopischen Befunden, dass sich hier ein Ganzkörpersystem aktiv und äusserst vehement mit der gesamten ihm zur Verfügung stehenden Palette von Entzündungs-, Abwehr- und Immunreaktionen in langem, strapaziösem Kampfe mit dem provozierenden Agens auseinandergesetzt hat. Dabei versagten weder das hämatopoetische System (Zellzahlen zur Aufrechterhaltung vitaler Funktionen in genügendem Umfange vorhanden und nachgeliefert) noch der anhand klinisch-chemischer Parameter beurteilte Stoffwechsel. Der fatale Ausgang der Geschichte ist wohl vielmehr der Tatsache zuzuschreiben, dass das Zentralnervensystem die infolge der Lungenläsion entstandene Hypoxie zusammen mit der zusätzlichen, vom Parasiten direkt verursachten Hirnschädigung nicht länger verkraften konnte. Daher blieb der Abwehr keine Zeit mehr übrig, um die gestellte Aufgabe erfolgreich zu bewältigen.

HINTER DEN KULISSEN: DIE LEISE SPRACHE DER ZELLEN

Obwohl wir soeben dem verzweifelten Kampf von «Petit Prince» mit einer Übermacht fremder Eindringlinge beiwohnten, ist zu keinem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufes der Eindruck entstanden, es herrsche ein Durcheinander im Körper des Patienten. Nein, man wird im Gegenteil Zeuge eines

Abb. 4: Gesamt-Granulozytenzahl (GRAN), Eosinophile (EOS) und Basophile (BASO) im Blut einer Katze mit Toxoplasmose



liche Gewebe nach Sauerstoff, denn der Gasaustausch in der geschädigten Lunge ist drastisch reduziert und die Sauerstoffsättigung der roten Blutkörperchen daher stark vermindert. Aber auch dieser Notruf verhallt nicht ungehört, sondern wird mit einem massiven Schub vorwiegend oxyphiler Erythroblasten aus der Knochenmarksreserve beantwortet (Tab. 1).

Abb. 5: Einzelne Toxoplasma-Haufen im Hirngewebe (Grosshirn, HE, x1250)

Abb. 6: Rekrutierung phagozytierender Zellen und ihr Transport an den Verbrauchsort: Monozytose und Neutrophilie (Blut, MGG, x800)

Abb. 7: Blutmakrophage mit phagozytiertem Erythroblast sowie aufgenommenen Zelltrümmern und Mikroorganismen (Blut, MGG, x1250)

Abb. 8: Blutmakrophage: das alpha-Naphthylazetat-Esterase (ANAE)-positive Zytoplasma deutet auf die Verwandtschaft mit Monozyten hin (Blut, ANAE, x1250).

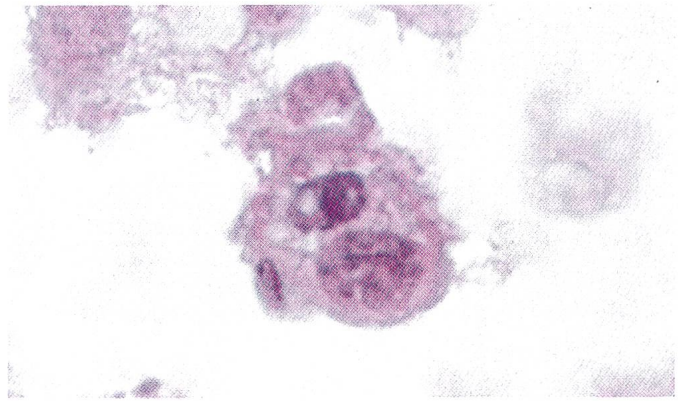
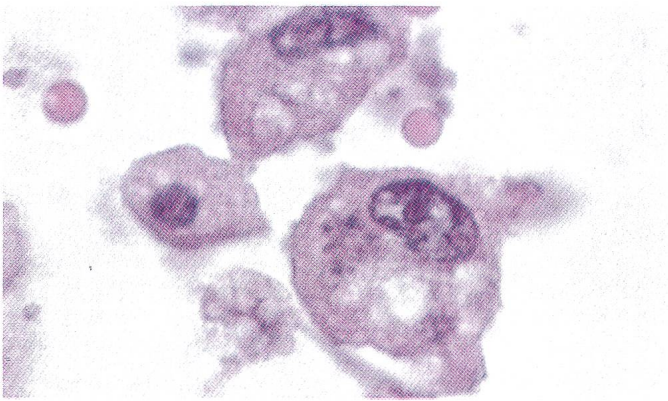
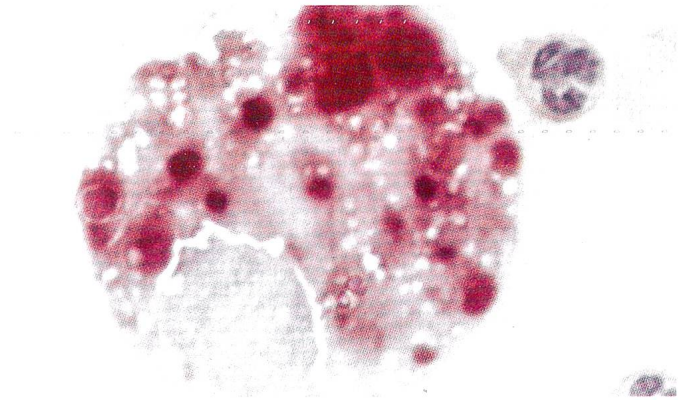
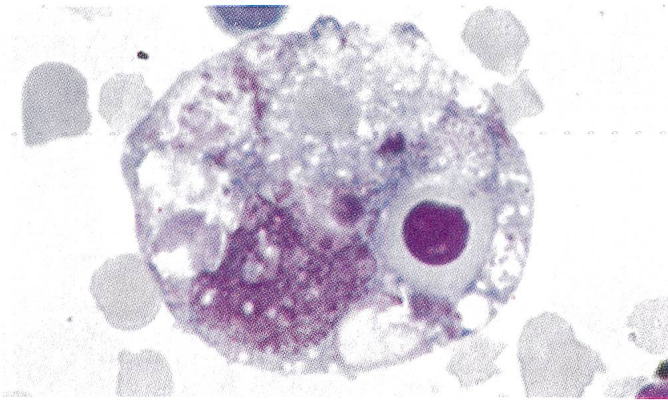
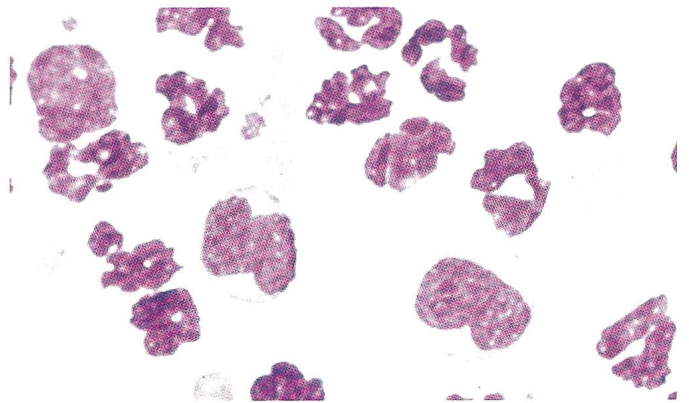
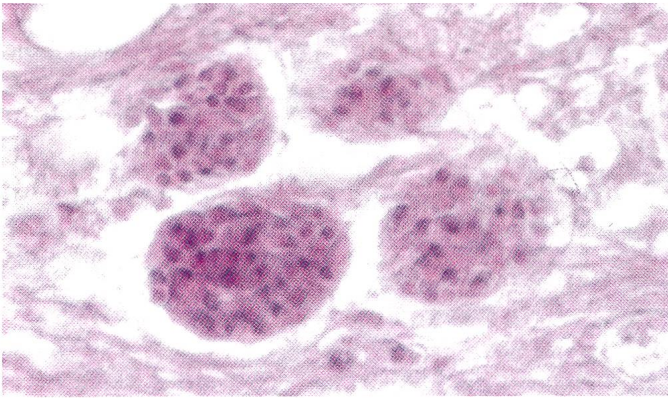
Abb. 9: Drei Alveolarmakrophagen; der unterste mit phagozytierten Toxoplasmen neben dem Zellkern (Lunge, HE, x1250)

Abb. 10: Alveolarmakrophage mit phagozytiertem Toxoplasma-Häufchen (Lunge, HE, x1250)

Abb. 11: Immunoblast (Lymphozyt in Transformation): Zellkern mit aufgelockerter Chromatinstruktur und Nukleolus; tiefblaues Zytoplasma, angereichert mit Mitochondrien und Ribosomen im endoplasmatischen Retikulum (Blut, MGG, x1250).

Abb. 12: Zwei Tochter-Plasmazellen (Blut, MGG; x1250)

DAS PERIPHERE BLUTBILD: EIN GUCKFENSTER



durchwegs geplanten Ablaufes der Ereignisse, mit konzertiertem Zusammenwirken verschiedenster Zellarten, wobei jede frühzeitig alarmiert wird und sowohl zum richtigen Zeitpunkt am Einsatzort erscheint, als auch im gegebenen Moment den richtigen Arbeitspartner findet und bei Bedarf erst noch sofort Unterstützung durch neue Kollegen erhält. Mit Erstaunen stellen wir also fest, dass die Milliarden von Zellen im Organismus über ein unglaublich leistungsfähiges und ausgeklügeltes Kommunikationssystem verfügen, welches mittels mo-

dernster wissenschaftlicher Hilfsmittel nach und nach entschlüsselt werden kann. Die Botenstoffe, über welche die Zellen Informationen austauschen, sind noch in billionstel-molarer Konzentration aktiv und unter dem Sammelbegriff Zytokine bekannt. Dieser schliesst Substanzen wie Interleukine, Kolonien stimulierende Faktoren, Interferone und den Tumornekrose-Faktor mit seinen Varianten ein (Tab. 2, 3). Die meisten Zytokine sind Produkte von Lymphozyten und anderen weissen Blutzellen oder auch von Fibroblasten sowie

Tab. 2: Interleukine (IL) bei Mensch und Tier

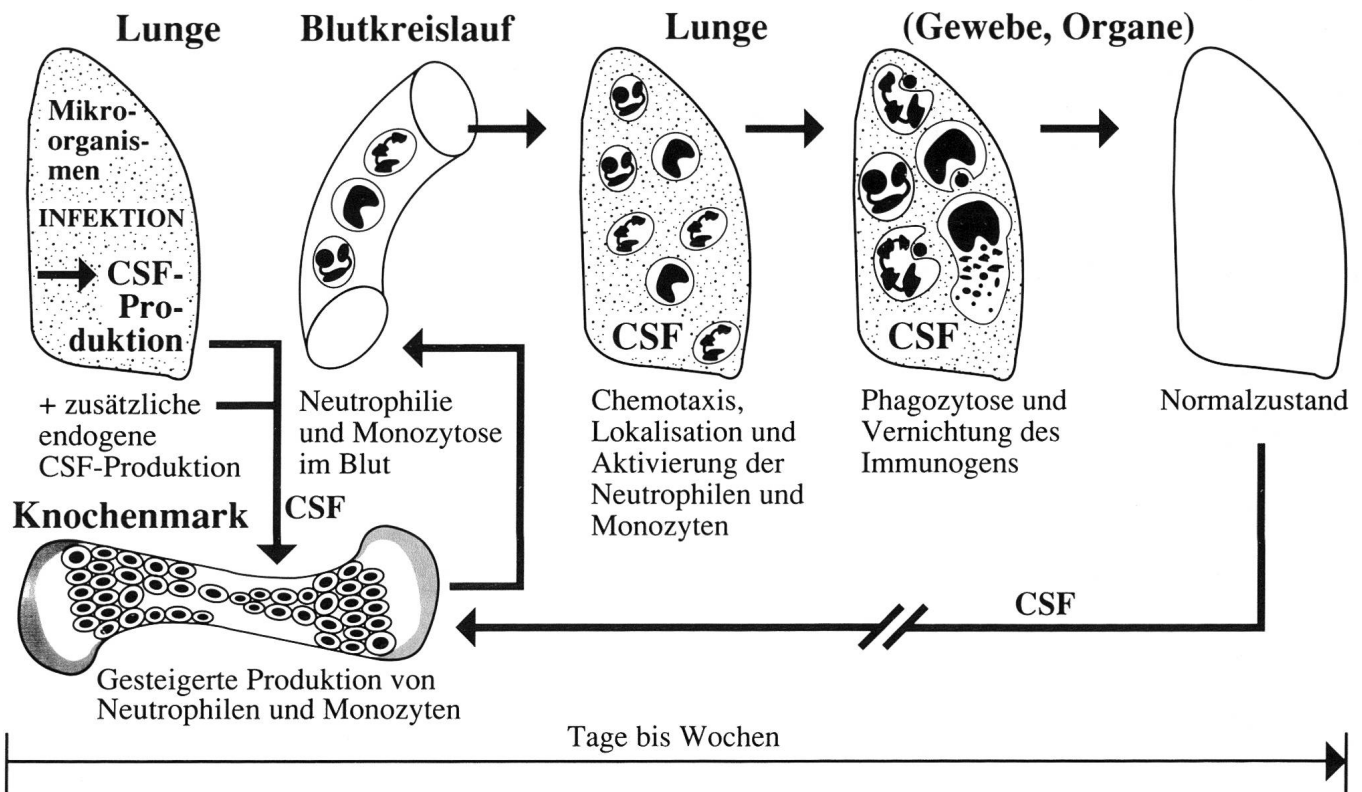
CHARAKTERISIERUNG	IL-1 α/β	IL-2	IL-3	IL-4	IL-5	IL-6	IL-7	IL-8
Molekulargewicht (natives Molekül): kD*	7-31	15	14-28	15-20	12-45	23-26	15-25	8
Anzahl Aminosäuren*	153-269	133	133-152	129	112-134	184-212	129-152	72
Glykosylierung	-	+	+	+	+	+	+	
Homologie Maus/Mensch	62%/67%	53%	29%	48%	67%	41%	70%	
Homologie Gibbon/Mensch			93%					
<i>Herkunft:</i> - T-Zellen (T-Ly)	-	+	+	+	+	+		
- B-Zellen (B-Ly)	(+)	-	-	-	(+)	+		
- Nat. Killerzellen (NK-Zellen)	+	+	-	-	-	-		
- Makrophagen/Monozyten	+(Ma)	-	-	-	-	+(Mo)		+(Mo/Ma)
- Mastzellen	-	-	(+)	(+)	(+)	(+)		+
- Fibroblasten	+	-	(+)	(+)	-	+		+
- Endo-/Epithelzellen	+	-	-	-	-	+		+
- Keratinozyten			+			+		+
- Stromazellen							+	
<i>Wirkung:</i> - Stimulierung von T-Zellen	+	+(akt)	-	+	-			
- Stimulierung von B-Zellen	+	+	-	+	(+)	+	+	
- Stimulierung von NK-Zellen	(+)	+	-	-		(+)		
- Aktivierung von Makrophagen		-	+	+	-			
- Aktivierung von Neutrophilen								+
- Stimulierung von Fibroblasten	+							
- Stimulierung von Endothelz.	+							
- Induktion der IL-Synthese	IL-2,3,4,6							
- Induktion der IFN-Synthese	IFN- γ							
- Akutphase-Protein-Induktion	+					+		
- Hämatopoetische Aktivität	+	+	+++	+	++	+	+	
-	(Stammz)	(T-Ly, Nullz)	(Stammz, E/M-CFC)	B-,T-Ly, Mastz, Neu)	(B-Ly, Eos)	(B-Ly, Mega, Go \Rightarrow Zyklus)	(Prä-B-Ly)	

* = speziesabhängig; (+) = nur gewisse Spezies; - = kein Effekt; + = Effekt (abgestuft bei Hämatopoese); kein Eintrag = keine Angaben gefunden/nicht bekannt; akt = nur aktivierte T-Zellen (mit IL-2-Rezeptor); Stammz = Stammzellen; CFC = Kolonien bildende Zellen; E/M = erythoide/myeloide Zelllinien; Ma = Makrophagen; Mo = Monozyten; Ly = Lymphozyten; Mastz = Mastzellen; Neu = Neutrophile; Eos = Eosinophile; Mega = Megakaryozyten; Go \Rightarrow Zyklus = Einleiten des Zellzyklus aus der Ruhephase (Go).

Literaturhinweise: *Baggiolini et al., 1989; Cavaillon, 1990; Dexter, 1990; Fink, 1989; Karcher, 1989; Whetton und Dexter, 1989.*

Abb. 13: So wirken Kolonien stimulierende Faktoren

Systemische Wirkung von Kolonien stimulierendem Faktor (CSF)



Endo- und Epithelien. Analog wie Hormone oder Transmitter müssen die Zytokine spezifische Rezeptoren – ebenfalls Proteinmoleküle – in der Zellmembran ansteuern, um in der Zelle wirksam zu werden.

Blenden wir also zurück zu «Petit Prince», in dessen Körper massenhaft Toxoplasmen eingedrungen sind und nun fortwährend Gewebeläsionen setzen (Abb. 5, 9, 10). In dieser bedrohlichen Lage haben die aufgebrachten lokalen Makrophagen sozusagen als Repräsentanten der ortsständigen Gesundheitspolizei unverzüglich ihren Dienst aufgenommen und soweit möglich die Eindringlinge durch Phagozytose und Digestion zu eliminieren versucht (Abb. 9, 10, 13). Gleichzeitig wird durch die Interaktion der von den Mikroorganismen stammenden, einverleibten Fremdsubstanzen und -proteine mit der Makrophagenmembran die Zytokinsynthese eingeleitet, was die Makrophagen blitzartig in die Lage versetzt, eine Vielzahl unterschiedlichster Warnsignale (IL-1, -6, -8; TNF; IFN- α ; GM-, G- und M-CSF) an die benachbarten Zellverbände und das Blut abzugeben (Abb. 13; Tab. 2, 3). Angeregt durch das von den Makrophagen freigesetzte IL-1 und den Tumornekrose-Faktor beginnen die anwesenden Fibroblasten, Endo- und Epithelzellen ihrerseits ähnliche Zytokine zu

produzieren und zu sezernieren, was erhöhte lokale Zytokin-konzentrationen nach sich zieht und in der Folge die ortsgebundene Abwehr besonders nachhaltig verstärkt und moduliert (Aktivierung der Funktionen ausgereifter Zellen durch CSF; Stimulierung von T- und B-Lymphozyten durch IL-1 und -6, was wiederum eine neue Zytokinkaskade auslöst; Abb. 13; Tab. 2, 3). Mittlerweile sind die ans Blut abgegebenen Botenstoffe auch bis zum Knochenmark gelangt, wo sie die Produktion phagozytischer Zellen ankurbeln und ihre Ausreifung beschleunigen (Abb. 13, 14). Bei den Granulozyten finden beispielsweise pro Population sich gerade im Teilungskompartiment befindlicher Zellen 3–4 zusätzliche Zellteilungen statt, und die gesamte Knochenmarks-Durchlaufzeit der Neutrophilen wird durch den Einfluss von GM- und G-CSF erheblich verkürzt (Lord et al., 1989). Der durch GM- und M-CSF beeinflusste Proliferationszuwachs der Monozytopoese, die normalerweise auf «Sparflamme» läuft und im Knochenmark nicht über einen Reservespeicher mit ausgereiften Zellen verfügt, ist das Ergebnis einer kürzeren Zellzykluszeit und eines vermehrten Eintritts von Ruhephase-Zellen (GO) in den Zellzyklus (Abb. 15; Meuret, 1974).

Abb. 14: Monozyten und Neutrophile: Bildung, Transport und Funktion

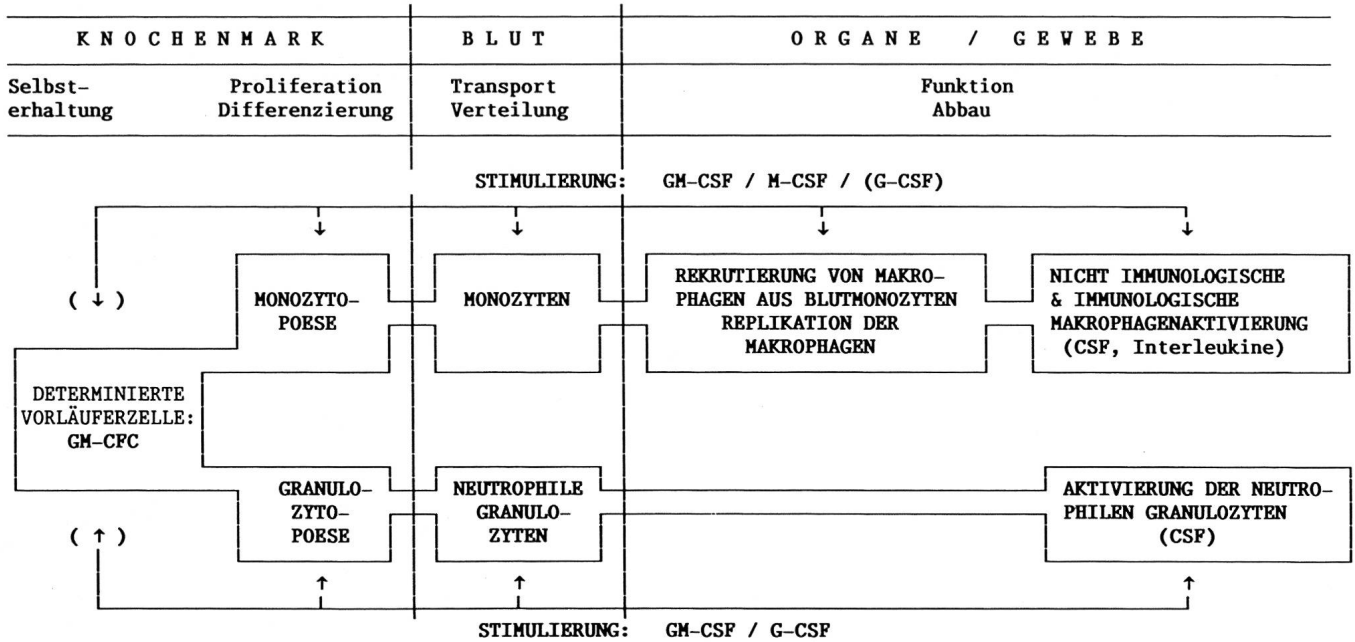
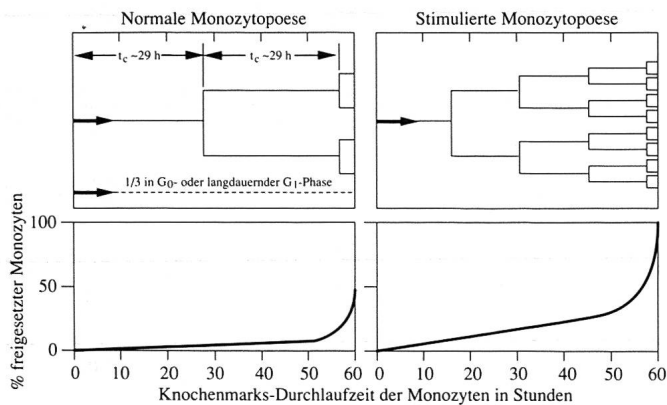


Abb. 15: Die Monozytopoese: auf «Sparflamme» und in Stress-Situationen

Monozytopoese



Unterdessen hat sich die Abwehrfront auf viele Organe ausgedehnt, denn die Toxoplasmen vermehren sich vor allem im lymphatischen Gewebe, aber auch in Lunge, Leber und Gehirn (extraintestinaler oder Gewebezcyklus), befallen Endothelien und werden über die Lymph- und Blutbahn als freie Erreger sowie als «blinde Passagiere» in weissen Blutzellen und Makrophagen verbreitet. Überdies ist die Auseinandersetzung hartnäckiger geworden, denn viele Zellen gehen zu Grunde, weil der Parasit in sie eingedrungen ist und sich den Zellstoffwechsel zunutze macht, um damit sein Überleben

und die eigene Vermehrung sicherzustellen (Shadduck und Pakes, 1978).

Dieser stetigen Veränderung der Lage begegnet der Organismus durch ein differenziertes, an die jeweilige Situation angepasstes, taktisches Vorgehen, was natürlich auch eine Vergrößerung des zur Nachrichtenübermittlung benötigten Wortschatzes, oder anders ausgedrückt, eine Erweiterung der Palette von sezernierten Zytokinen bedingt (Tab. 2, 3). Parallel dazu wird nun die anfänglich vorwiegend unspezifische Abwehr, welche sich in Form einer Zusammenarbeit von Zellen des mononukleären Phagozytensystems, Neutrophilen und Eosinophilen mit Fibroblasten, Endo- und Epithelien in den Entzündungsherden abwickelt (Abb. 6–10, 13), durch eine spezifische Immunreaktion ergänzt, unter zusätzlicher Beteiligung von T-, Null- und B-Zellen sowie Antikörper produzierenden Plasmazellen (Abb. 11, 12, 16).

Aber auch für diese Phase sind die Makrophagen absolut unentbehrlich (Abb. 16), denn sie verschlingen ja die Mikroorganismen und sind somit als einzige Zellart in der Lage, die daraus extrahierten Fremdproteine und Toxine mittels Klasse-II-Histokompatibilitätsmolekülen den Vorläufer-T-Helferzellen zu präsentieren, die dank ihres CD4-Hilfsrezeptors den «Klasse-II-Präsentierteller» mitsamt dem Toxin erkennen und sich ans dargebotene Antigen binden. Darauf betört der Makrophage die jungfräuliche Vorläufer-T-Zelle mit seinem Signalstoff Interleukin-1 und animiert sie damit zur Transformation (Bildung von «Immunoblasten»; Abb. 11) und an-

DAS PERIPHERE BLUTBILD: EIN GUCKFENSTER

schliessenden Zellteilung. Die «neugeborenen» Tochter-T-Lymphozyten sind vorläufig inaktive T-Helferzellen. Treffen die Tochter-T-Helferzellen mit ihrem CD4-Hilferezeptor jedoch auf B-Lymphozyten, welche mittels Antikörpermolekül-Rezeptoren entsprechende Antigene eingefangen haben und diese ebenfalls mit Hilfe eines «Klasse-II-Präsentierers» vorzeigen, kommt es zur Bindung der T-Helferzellen an die B-Lymphozyten. Dadurch werden die T-Helferzellen angeregt und sezernieren erneut eine Flutwelle von Botenstoffen (IL-2 bis IL-6; IFN- γ), die nun die weiteren Reaktionsschritte dirigieren und unterstützen. Die B-Zelle wird hiermit unverzüglich zur Teilung und Transformation zu humoralen Effektorzellen veranlasst. Diese sogenannten Plasmazellen

(Abb. 12) oder Antikörperfabriken geben schliesslich massenhaft spezifische Antikörper ans Blut ab, welche das herumschwimmende Antigen abfangen, binden und seine Vernichtung einleiten. Andererseits stimuliert die durch die Aktivierung von T-Helferzellen ausgelöste Zytokinsynthese und -freisetzung auch K-Zellen (Killerzellen, d.h. Lymphozyten, die zu den Nullzellen gehören und für die antikörperabhängige Zytolyse verantwortlich sind), welche die Vernichtung von antikörperbedeckten Zielzellen durch Bindung an die Zielzelle via Fc-Rezeptor, der an die Fc-Region von IgG andockt, vermitteln (Abb. 16).

Der zusehends in die Enge gedrängte Parasit versucht nun da und dort sich durch Einkapselung in Zysten mit argyrophilen

Tab. 3: Kolonien stimulierende Faktoren (CSF)¹, Interferone (IFN) und Tumornekrose-Faktoren (TNF) bei Mensch und Tier

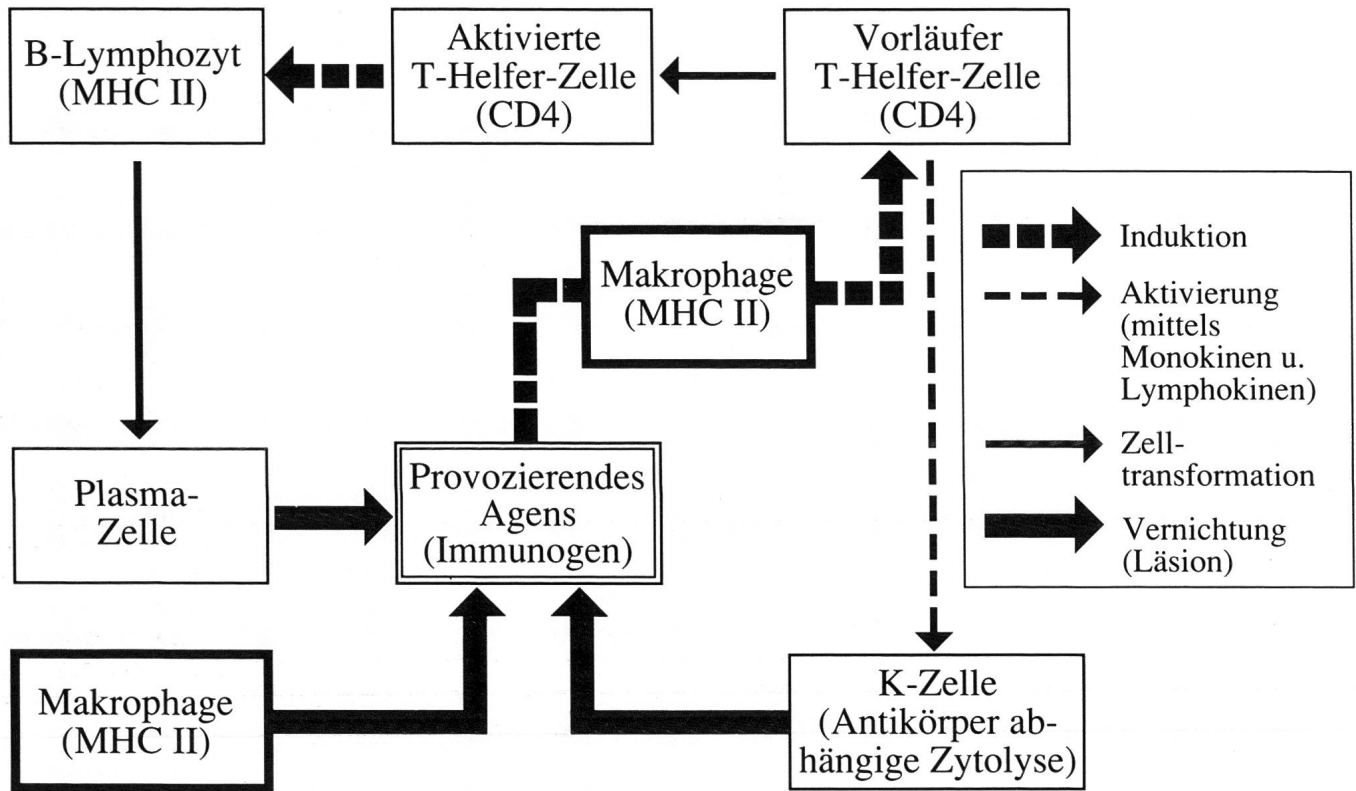
CHARAKTERISIERUNG	GM-CSF	G-CSF	M-CSF	EPO	IFN- α	IFN- β	IFN- γ	TNF- α/β
Molekulargewicht (natives Molekül): kD*	14–35	18–25	36–90	34–39	16–20	19–21	17–24	17/25
Anzahl Aminosäuren*	127	174–177	256–554	166	165–166	166–184	146–212	156/171
Glykosylierung	+	+	+	+	+	+	+	(+);Ho:-
Homologie Maus/Mensch	56%	75%	80%					79%
Herkunft: – T-Zellen (T-Ly)	+			–			+	+(α,β)
– Makrophagen	+	+	+	–	+			+(α)
– Monozyten			+	–				+(α)
– Fibroblasten	+	+	+	–		+		
– Endo-/Epithelzellen	+	+	+	–				
– Niere/fötale Leber				+				
Wirkung: – Ziel-Zelllinien	<i>Mo, Ma, Eos, Neu, Mo</i>		<i>Ma, Mo</i>	<i>Ery-CFC, Mega</i>				
– Hämatopoetische Aktivität	+++	+++	+++	+++				
– Stimulierung der Proliferation	+	+	+	+				
– Stimulierung der Ausreifung	(+)	+	+	+				
– Stimulierung der Zellfunktion#	+	+	+					
– Stimulierung von T-Zellen	–	–	–	–		+		
– Stimulierung von B-Zellen	–	–	–	–	+			(+)
– Stimulierung von NK-Zellen	–	–	–	–				
– Stimulierung von Makrophagen	+	(+)	+					
– Expression von MHC-Molekülen	–	–	–	–	+(MHC-I)		+(MHC-I/II)	
– Virushemmung	–	–	–	–	+	+	+	
– Antiproliferativer Effekt	–	–	–	–	+	+	+	
– Immunstimulation	–	–	–	–	+	+	+	
– Induktion von Tumornekrosen	–	–	–	–				+

¹Multi-CSF = IL-3 (siehe Tab. 2); EPO = Erythropoetin; Ery-CFC = Kolonien bildende erythroide Vorläuferzellen (CFU-E, BFU-E); MHC = Haupt-Histokompatibilitäts-Molekül; # = Chemotaxis, Phagozytose, Zytotoxizität, Oberflächenantigen-Expression, Superoxidbildung; Ho = Mensch; übrige Anmerkungen: siehe Tab. 2.

Literaturhinweise: *Beutler und Cerami, 1989; DeLamarter et al., 1987; Gabrilove, 1989; Jacobs et al., 1985; Karcher, 1989; Metcalf, 1988; Morstyn und Burgess, 1988; Whetton und Dexter, 1989.*

Abb. 16: Die Bedeutung der Makrophagen bei immunologischen Reaktionen

Makrophagen innerhalb der immunologischen Reaktionskette



Wänden der zellulären und humoralen Immunantwort des Wirtes zu entziehen. Zerspringt aber der Schutzwall der Zyste, so löst dies eine äusserst intensive Überempfindlichkeitsreaktion aus, welche vom Untergang der Protozoen und auch von nekrotisierenden und granulomatösen Prozessen gefolgt wird (Shaddock und Pakes, 1978). Das Blutbild und die histologischen Charakteristika der Läsionen (lange Induktionsphase, Nekrosen, granulomatöse und entzündliche Herde, Neutrophile, Monozyten und Makrophagen, mässig Eosinophile und Basophile sowie verschiedene Lymphozytenpopulationen) erinnern dabei an eine von T-Zellen vermittelte Allergie vom Spättyp (Bhan und McCluskey 1988; Bradley, 1985; Parwaresch et al., 1985). Allergische Reaktionen vom Spättyp wurden etwa vier Wochen nach Infektion mit Toxoplasmen beim Menschen, Affen und Meerschweinchen beobachtet (Jortner und Percy, 1978). Unbestritten ist ferner die Rolle der Eosinophilen bei der Vernichtung verschiedener Parasitenarten und -stadien (Butteworth et al., 1975; Kazura und Grove, 1978; Mahmoud et al., 1977; Metcalf, 1988).

Miteinbezogen in diesen komplizierten Verteidigungsmechanismus gegen Parasiten und ihre Larven sind ausser der beschriebenen, antikörperspezifischen T-Helferzellen-Proliferation unter anderem auch die dabei freiwerdenden Zytokine IL-3, IL-5 und GM-CSF (Coffman et al., 1989; Metcalf, 1988; Strath und Sanderson, 1986; Whetton und Dexter, 1989). Nichts mit den Abwehrvorgängen zu tun hat dagegen der terminale Schub oxyphiler Erythroblasten. Das Phänomen steht aber höchstwahrscheinlich trotzdem im Zusammenhang mit den Auswirkungen der vom Krankheitserreger verursachten, ausgedehnten Lungenschädigung und wurde ebenfalls durch Vermittlung eines Zytokins hervorgerufen. Dieses Zytokin, das Erythropoetin, verdankt seine Entstehung jedoch nicht den Lymphozyten oder anderen Blutzellen, sondern entstammt der Niere (Zanjani et al., 1967). Ungenügender Sauerstofftransport (d.h. zuwenig Erythrozyten und verminderte Sauerstoffsättigung) oder ungenügende Sauerstoffabgabe an die Gewebe (z. B. bei erhöhter Sauerstoffaffinität der roten Blutkörperchen) führt nämlich zur Gewebshypoxie, was

schliesslich die Niere zur Erythropoetinbildung und -freisetzung veranlasst und in einer Steigerung der Erythroblastenproduktion resultiert.

Nun, der Blick hat uns weit hinter den Vorhang und ins Reich der Molekularbiologie getragen, und mit gespitzten Ohren haben wir der bunten Sprachenvielfalt der Zellen gelauscht. Obwohl wir manche Wortlaute kaum verstehen und die Bedeutung mancher Sätze noch gar nicht kennen (man glaubt bereits zwei weitere Zytokine entdeckt zu haben und gab ihnen die provisorischen Nummern IL-9 und IL-10) oder gar falsch interpretieren, gewinnen wir doch den Eindruck, dass alles, was wir im Makrokosmos gesehen und beobachtet haben (Klinik, Blutstaten und -ausstriche, Histopathologie), eine Folge von dem ist, was die Zellen im Bereich des Mikrokosmos (molekulare Ebene) ausführlich miteinander be- und abgesprochen haben.

LITERATUR

- Baggiolini M., Walz A., Kunkel S. L. (1989): Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8; a novel cytokine that activates neutrophils. *J. Clin. Invest.* 84, 1045–1049. — Beutler B., Cerami A. (1989): The biology of cachectin/TNF, a primary mediator of the host response. *Ann. Rev. Immunol.* 7, 625–655. — Bhan A. K., McCluskey R. T. (1988): T-cell mediated reactions. In: *Diagnostic Immunopathology*. Eds: R. B. Colvin, A. K. Bhan and R. T. McCluskey. Raven Press, New York, 1–16. — Bradley S. G. (1985): Immunologic mechanisms of host resistance to bacteria and parasites. In: *Immunotoxicology and Immunopharmacology*. Eds: J. H. Dean, M. I. Luster, A. E. Munson and H. Amos. Raven Press, New York, 45–53. — Butterworth A. E., Sturrock R. F., Houba V., Mahmoud A. A. F., Sher A., Rees P. H. (1975): Eosinophils as mediators of antibody-dependent damage to schistosomula. *Nature* 256, 727–729. — Cavillon J. M. (1990): Interleukines et inflammation. *Path. Biol.* 38, 36–42. — Coffman R. L., Seymour W. P., Hudak S., Jackson J., Rennick D. (1989): Antibody to interleukin-5 inhibits helminth-induced eosinophilia in mice. *Science* 245, 308–310. — DeLamarter J. F., Hession C., Semon D., Gough N. M., Rothenbühler R., Mermod J. J. (1987): Nucleotide sequence of a cDNA encoding murine CSF-1 (macrophage-CSF). *Nucl. Acids Res.* 15, 2389–2390. — Dexter T. M. (1990): Mündliche Mitteilung. — Fink R. (1989): Immunohormone steuern unsere Abwehrreaktionen. *Diatrend* 14, 12–14, Boehringer Mannheim (Schweiz) AG. — Gabrilove J. L. (1989): Introduction and overview of hematopoietic growth factors. *Seminars in Hematol.* 26, 1–4. — Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorf R., Neill S. D., Kaufman R. J., Mufson A., Seehra J., Jones S. S., Hewick R., Fritsch E. F., Kawakita M., Shimizu T., Miyake T. (1985): Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 313, 806–810. — Jortner B. S., Percy D. H. (1978): The nervous system: Toxoplasmosis. In: *Pathology of Laboratory Animals*, Volume I. Eds: K. Benirschke, F. M. Garner and T. C. Jones. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 369–374. — Karcher H. L. (1989): Zytokine und was sie bewegen. *Selecta* 41, 2348–2356. — Kazura J. W., Grove D. I. (1978): Stage-specific antibody-dependent eosinophil-mediated destruction of *Trichinella spiralis*. *Nature* 274, 588–589. — Lord B. I., Bronchud M. H., Owens S., Chang J., Howell A., Souza L., Dexter T. M. (1989): The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 9499–9503. — Mahmoud A. A. F., Stone M. K., Kellermeyer R. W. (1977): Eosinophilopoietin: a low molecular weight peptide stimulating eosinophil production in mice. *Trans. Ass. Am. Phys.* 90, 127–134. — Metcalf D. (1988): *The Molecular Control of Blood Cells*. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, London. — Meuret G. (1974): Human monocytopoiesis. *Exp. Hematol.* 2, 238–249. — Morstyn G., Burgess A. W. (1988): Hemopoietic growth factors: a review. *Cancer Res.* 48, 5624–5637. — Parwaresch M. R., Horny H. P., Lennert K. (1985): Tissue mast cells in health and disease. *Path. Res. Pract.* 179, 439–461. — Queisser W. (1978): Das Knochenmark. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart. — Shaddock J. A., Pakes S. P. (1978): Protozoal and metazoal diseases: Genus *Toxoplasma*. In: *Pathology of Laboratory Animals*, Volume II. Eds: K. Benirschke, F. M. Garner and T. C. Jones. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1613–1617. — Strath M., Sanderson C. J. (1986): Detection of eosinophil differentiation factor and its relationship to eosinophilia in *Mesocestoides corti*-infected mice. *Exp. Hematol.* 14, 16–20. — Whetton A. D., Dexter T. M. (1989): Myeloid haemopoietic growth factors. *B. B. A.* 989, 111–132. — Zanjani E. D., Cooper G. W., Gordon A. S., Wong K. K., Scribner V. A. (1967): The renal erythropoietic factor (REF). VI. Distribution in mammalian kidneys. *P.S.E.B.M.* 126, 540–542.

L'examen du sang périphérique: un moyen d'évaluer le combat de l'organisme pour sa survie

Chez le chat atteint de toxoplasmose, l'étude de la morphologie et des fluctuations des éléments figurés du sang permet d'apprécier l'état et l'activité de systèmes cellulaires importants: d'une part, les défenses cellulaires non spécifiques par le biais de la phagocytose ainsi que du recrutement et de la stimulation fonctionnelle des phagocytes par les cytokines, et d'autre part, la réaction immune spécifique provoquée par l'absorption de l'antigène dans les macrophages, ce qui induit une réponse immune dans les lymphocytes T immunocompétents et déclenche finalement la formation de plasmocytes producteurs d'anticorps à partir des lymphocytes B.

Il quadro ematologico periferico: una finestra attraverso la quale dare uno sguardo alla lotta dell'organismo per la sopravvivenza

Le variazioni numeriche e morfologiche dei costituenti cellulari del sangue rivelate dal quadro ematologico del gatto ammalato di toxoplasmosi forniscono delle informazioni sul-

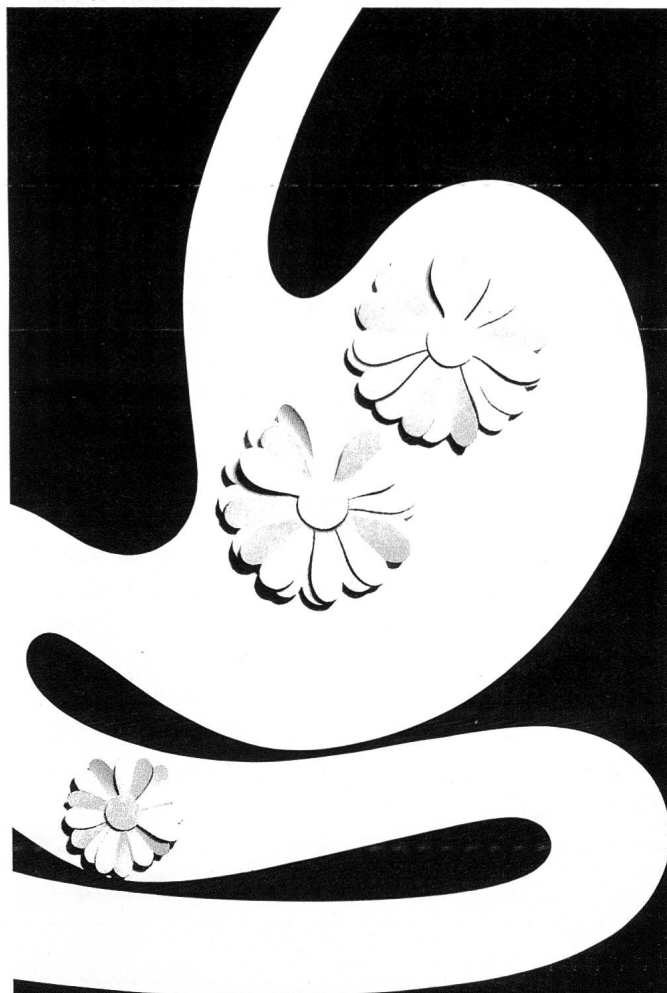
le condizioni e l'attività di questo importante sistema cellulare: da una parte la difesa aspecifica effettuata dalle cellule mediante la fagocitosi e mediante la stimolazione funzionale delle cellule fagocitanti indotta dalle citochine, dall'altra la reazione immunologica specifica, avviata dal passaggio dell'antigene nei macrofagi, che porta alla induzione di una risposta immunitaria nelle cellule T immunocompetenti ed in definitiva dà inizio alla formazione, ad opera dei B linfociti, delle plasmacellule produttrici di anticorpi.

VERDANKUNGEN

Wir danken der Klinik für kleine Haustiere der Universität Bern für die Überlassung der Krankengeschichte und Blutausstriche des Patienten, Frau Chr. Zihlmann, F. Hoffmann-La Roche AG., für die Herstellung der Differentialfärbungen sowie Herrn Dr. J. Burckhardt, F. Hoffmann-La Roche AG., für die gewissenhafte Durchsicht des Manuskriptes.

Adresse: PD Dr. med. vet. P. Keller-Rupp
Abt. für Präklinische Entwicklung
F. Hoffmann-La Roche AG.
Grenzacherstrasse 124
CH-4002 Basel

Manuskripteingang: 10. August 1990



Lactoferment[®]

Lactoferment, das biologische Präparat aus selektierten Kulturen von Milchsäurebakterien, regelt die Funktionen des Verdauungsapparates und ist sehr gut verträglich.

Lactoferment bei akuten und chronischen Magen- und Darmstörungen, wie Enteritis, Diarrhöen und Säuglingsdiarrhöen.

Packungen zu 110 und 250 Tabletten

Siehe Packungsprospekt oder Kompendium für weitere Informationen.

Zyma

