



IMMUNOLÓGIAI ÉS
BIOTECHNOLÓGIAI
INTÉZET



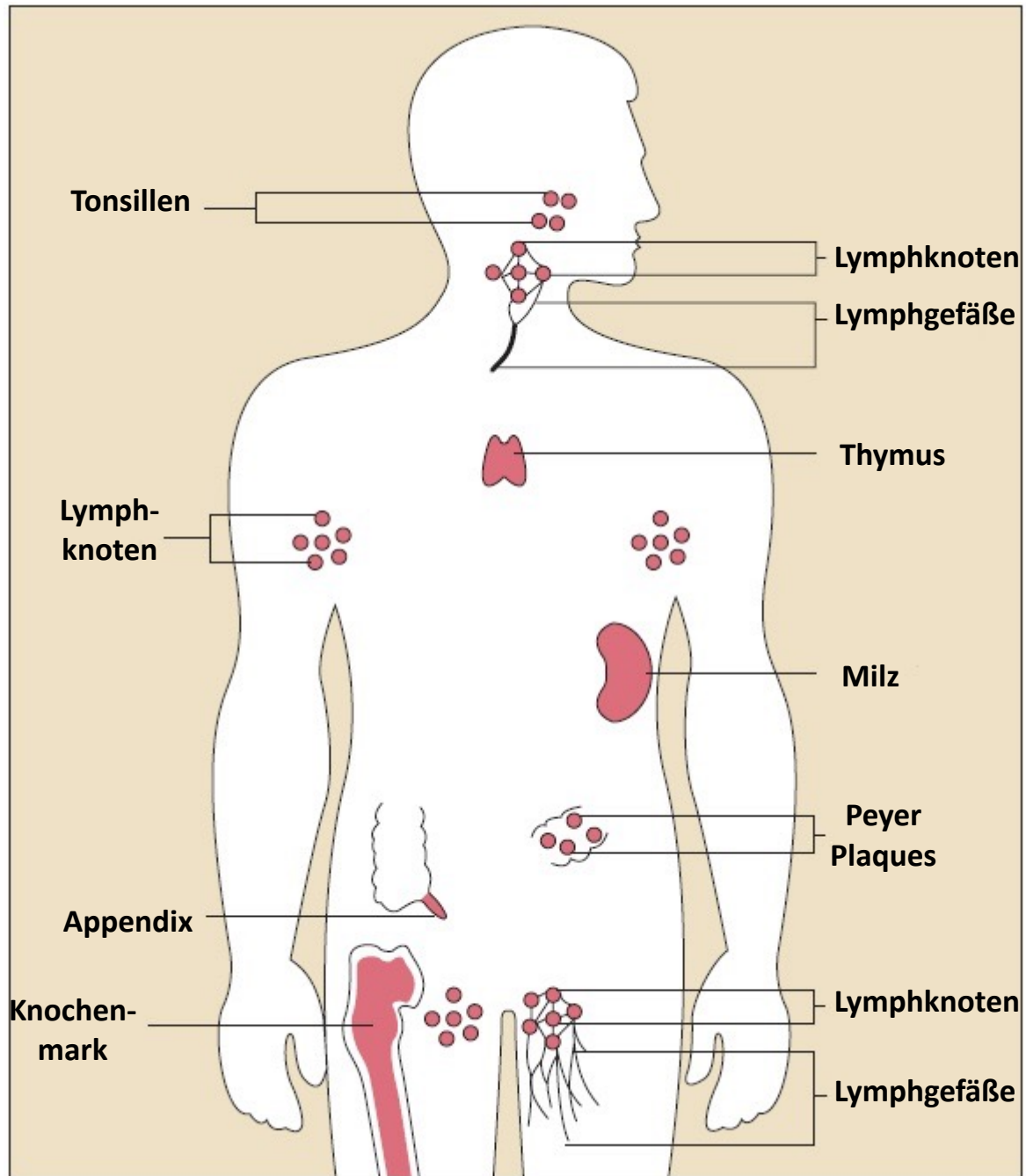
2. Praktikum: Struktur der lymphoiden Organe

Grundlagen der Immunologie

Universität Pécs, Klinisches Zentrum
Institut für Immunologie und Biotechnologie
Pécs, 2023.

Organe des Immunsystems

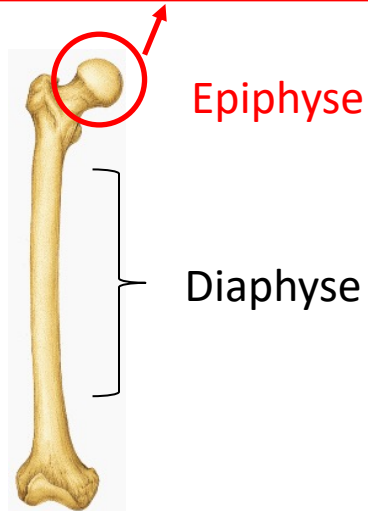
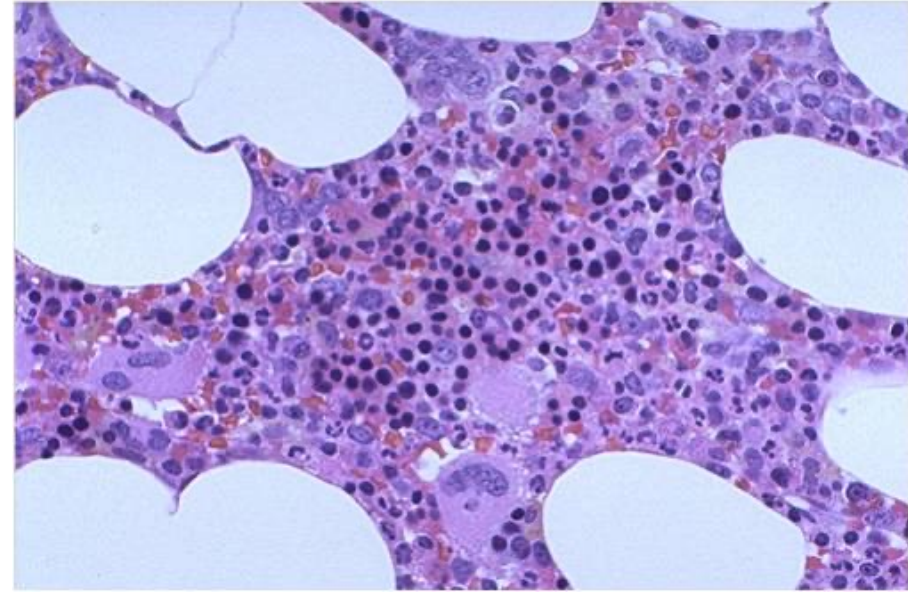
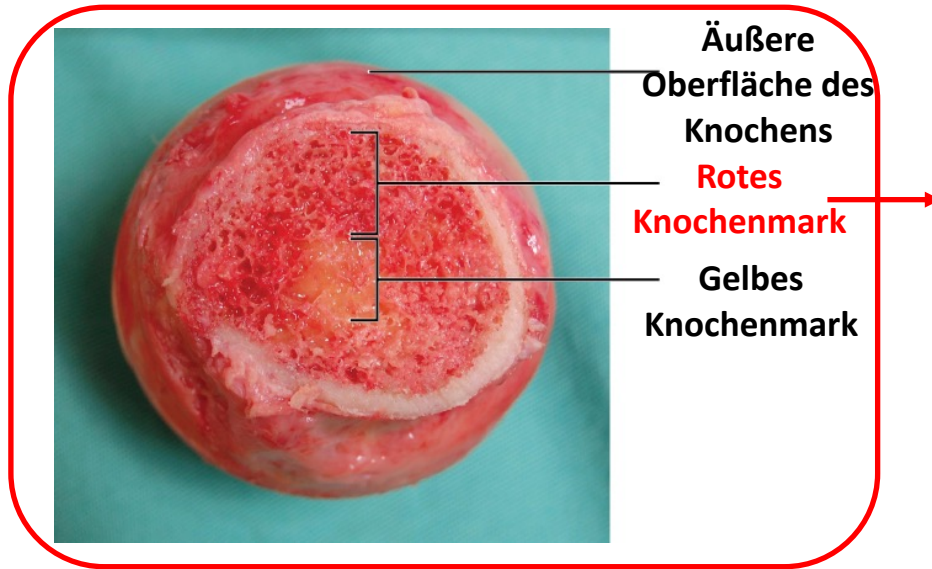
- Das Immunsystem besteht aus einem **Netzwerk** von Zellen und Organen. (Der gesamte Körper muss vor Erregern geschützt werden.)
- Lymphoide Organe:
 - Primäre (für die Produktion von Immunzellen)
 - **Knochenmark, Thymus**, embryonische Leber (+Bursa Fabricii in Vögeln [Nomenklatur: „B“ Lymphozyten stammen von der Bursa und „T“ Zellen vom Thymus^[1.]])
 - Sekundär (Ort der Antigenerkennung und Immunantwort)
 - **Lymphknoten, Milz, MALT** (mucosa-assoziiertes lymphatic tissue), **SALT** (skin-associated lymphatic tissue)
 - Tertiär (pathologisch, normalerweise bei chronischer Entzündung)
 - Z.B. ektopische (=an einer abnormen Stelle) Lymphfollikel



Knochenmark (medulla ossium)

- Spongiöses Gewebe im Knocheninneren das 4-5% des Gesamtkörpergewichts in Erwachsenen ausmacht. ($\approx 2,6$ kg)^[2.]
- Rotes Knochenmark (medulla ossium rubra):
 - Befindet sich in **kurzen und flachen Knochen** (Sternum, Rippen, Schlüsselbein, Becken, Wirbel und Schädel) und in der **Epiphyse der langen Knochen** (z.B. Femur)
 - Funktion: Produziert Zellen des Blutes (Hämatopoese) → allein 10^{11} neue Neutrophile Granulozyten täglich^[3.] (Der menschliche Körper besteht aus ca. $3,7 \times 10^{13}$ Zellen)^[4.]
- Gelbes Knochenmark (medulla ossium flava):
 - Befindet sich in der **Diaphyse der langen Knochen**
 - Besteht aus Adipozyten, kann sich aber bei Bedarf in rotes Knochenmark umwandeln (z.B. nach Blutverlust)

Struktur des roten Knochenmarks

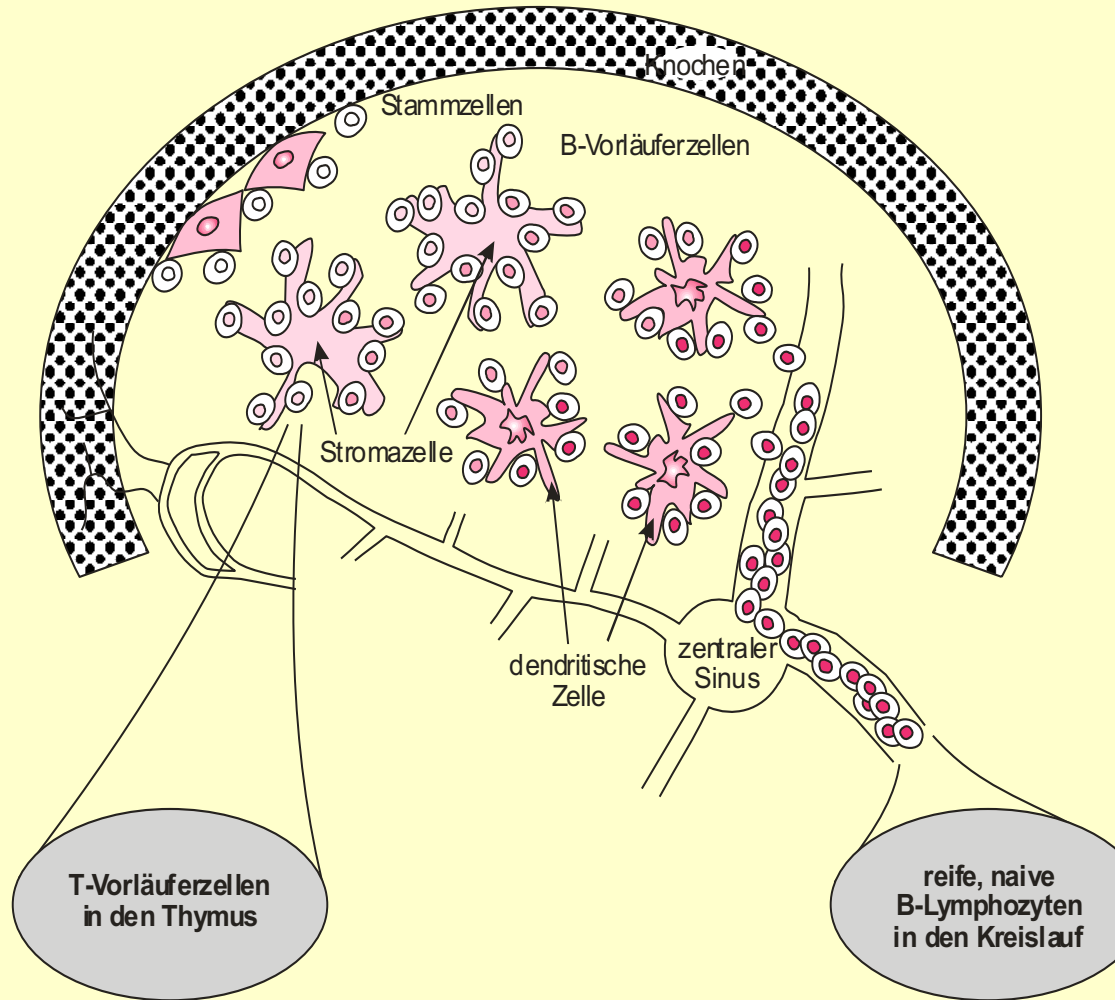


- Spongiöses Knochengewebe mit Sinusoiden, Räume sind mit Zellen verschiedener Abstammungen die sich der Hämatopoese unterziehen (siehe später), Stromazellen und Adipozyten gefüllt [2.]
- Reife und unreife/naive B-Zellen verlassen das Knochenmark, während T-Zellen, die im Knochenmark produziert werden, zu unreif sind, und im Thymus weiter reifen müssen.
- **Reif:** Können Antigen erkennen
- **Naiv:** sind noch nicht auf Antigene getroffen.

Die Entwicklung der Lymphozyten im Knochenmark

Reife, naive B-Zellen, und T-Vorläuferzellen stammen aus dem Knochenmark

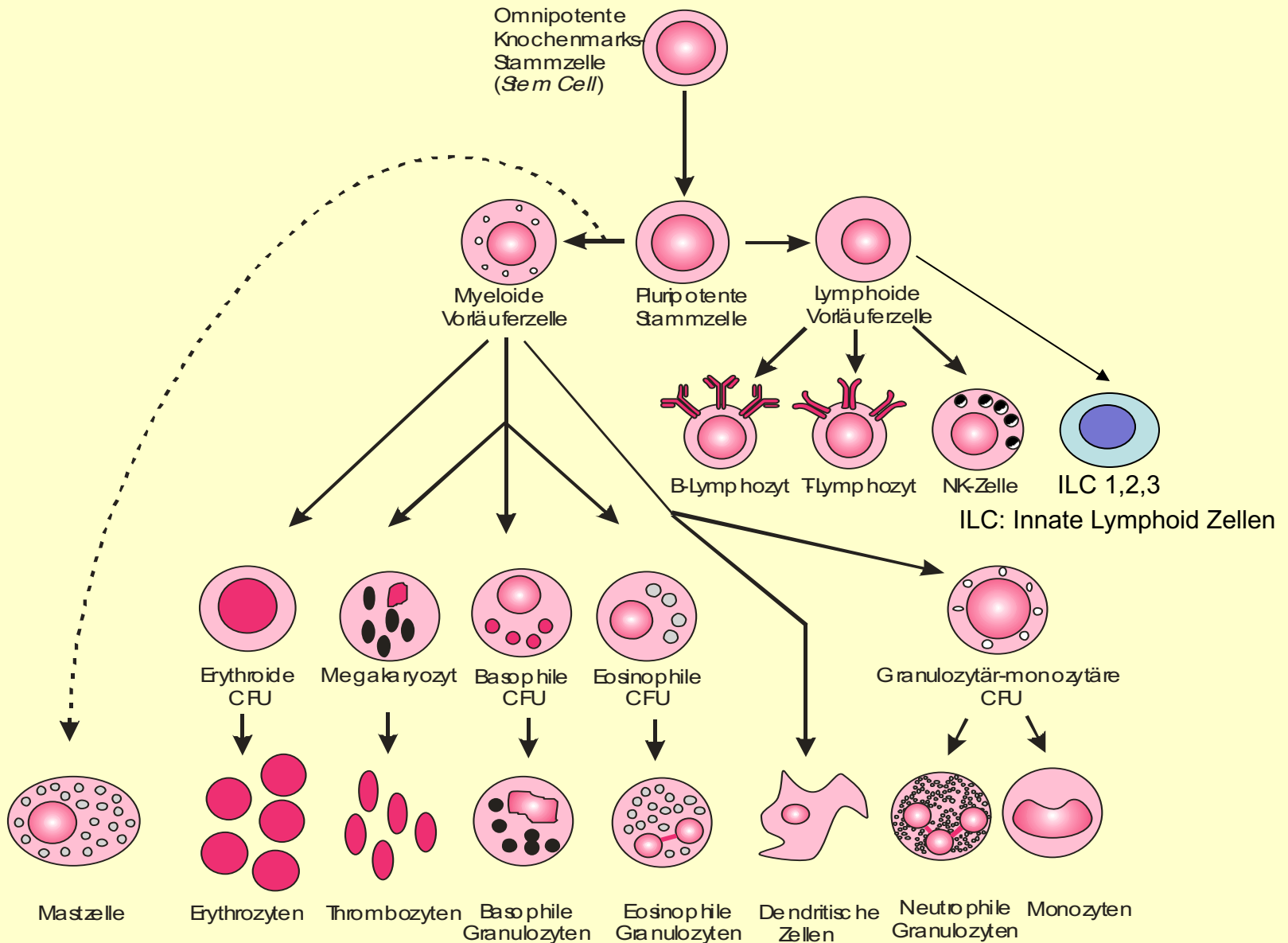
Die T-Vorläuferzellen wandern sich dann im Thymus um ihren Reifung dort zu beenden



Stromazelle:

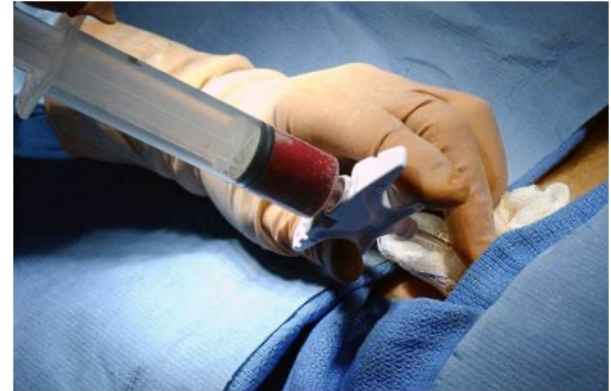
Wachstumsfaktoren:
Zytokine, Chemokine
Adhäsionsmoleküle

Stammbaum der Zellen des Immunsystems



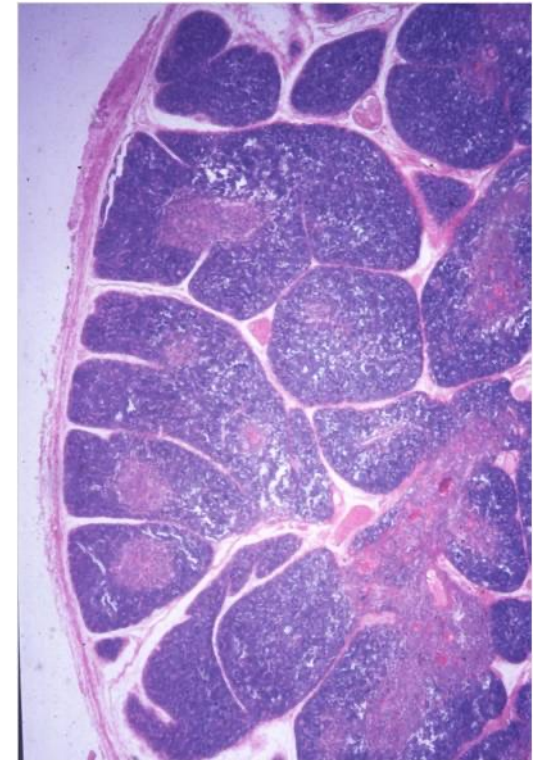
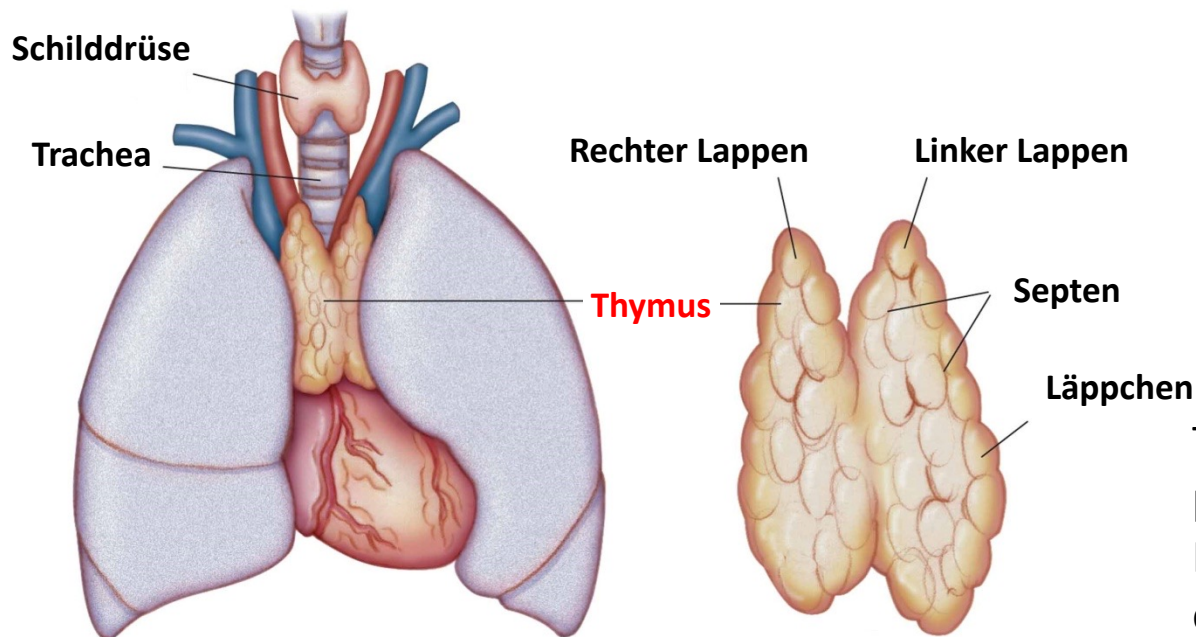
Klinische Bedeutung des Knochenmarks

- Knochenmarksbiopsien oder –aspiration für histologische und zytologische Beurteilung bei hämatologischen Krankheiten (z.B. Leukämie, aplastische Anämie, etc.)
 - Probenentnahme von: **Crista Iliaca** oder **Sternum**^[5.]
- Sammeln hämatopoetische Stammzellen (HSC) für die Durchführung eine Knochenmarks-transplantation
 - Üblicherweise aus peripherem Blut nach einer Zelmobilisierung gesammelt. ^[6.]



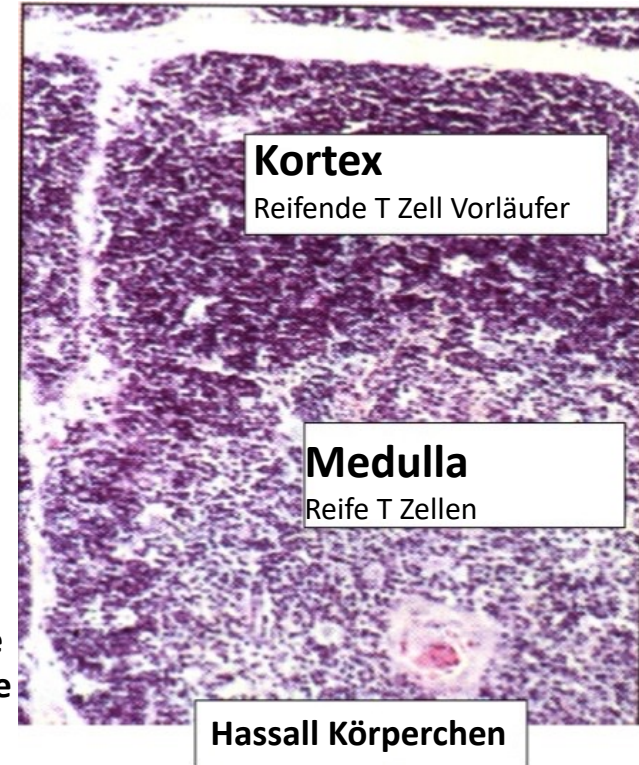
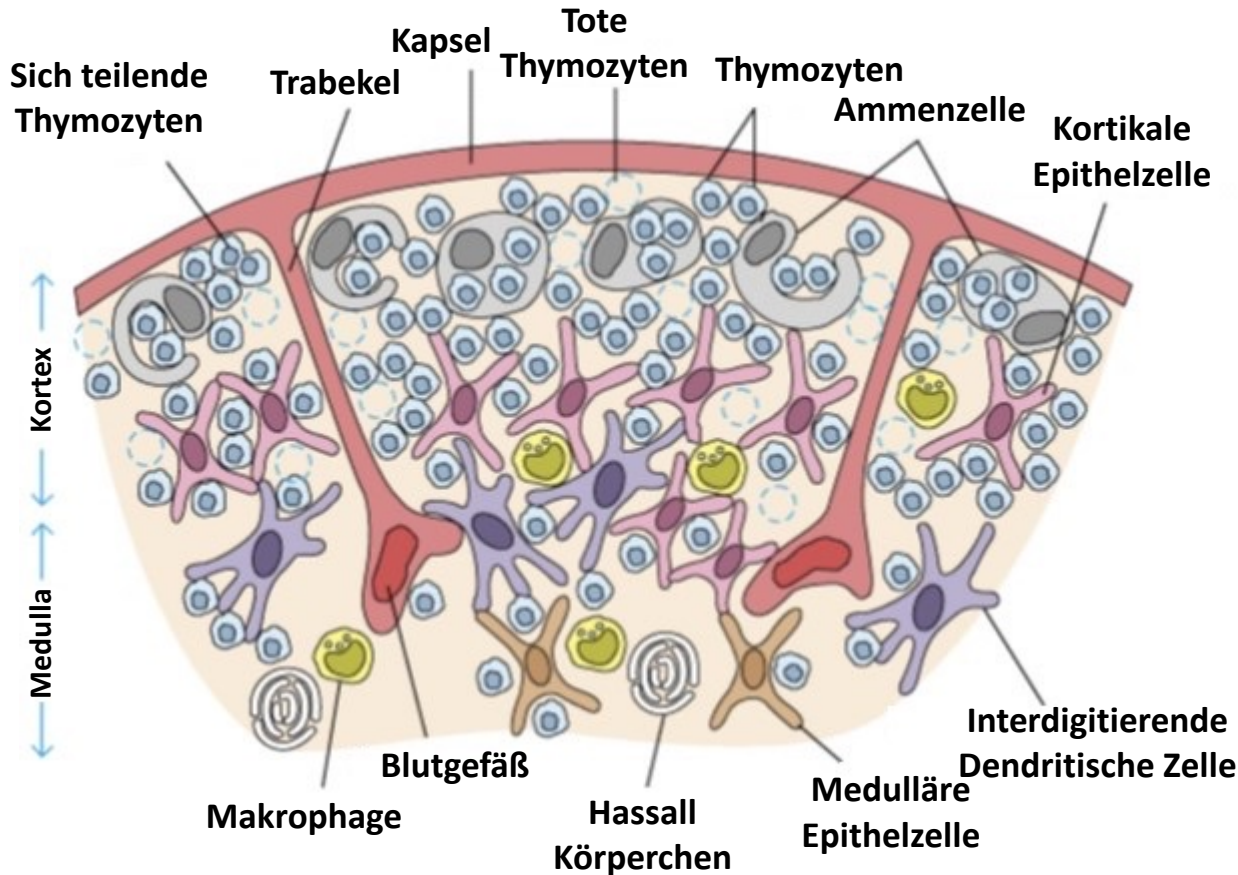
Thymus

- Ein lobuliertes Organ dass sich im oberen Mediastinum befindet, es ist der **primäre Ort der T-Zell Reifung**.
- Besteht aus **2 Lappen** die in weitere **Läppchen** durch Bindegewebesepten geteilt sind. Die innere Schicht von Läppchen wird **Medulla** genannt, die periphere Schicht **Kortex**.



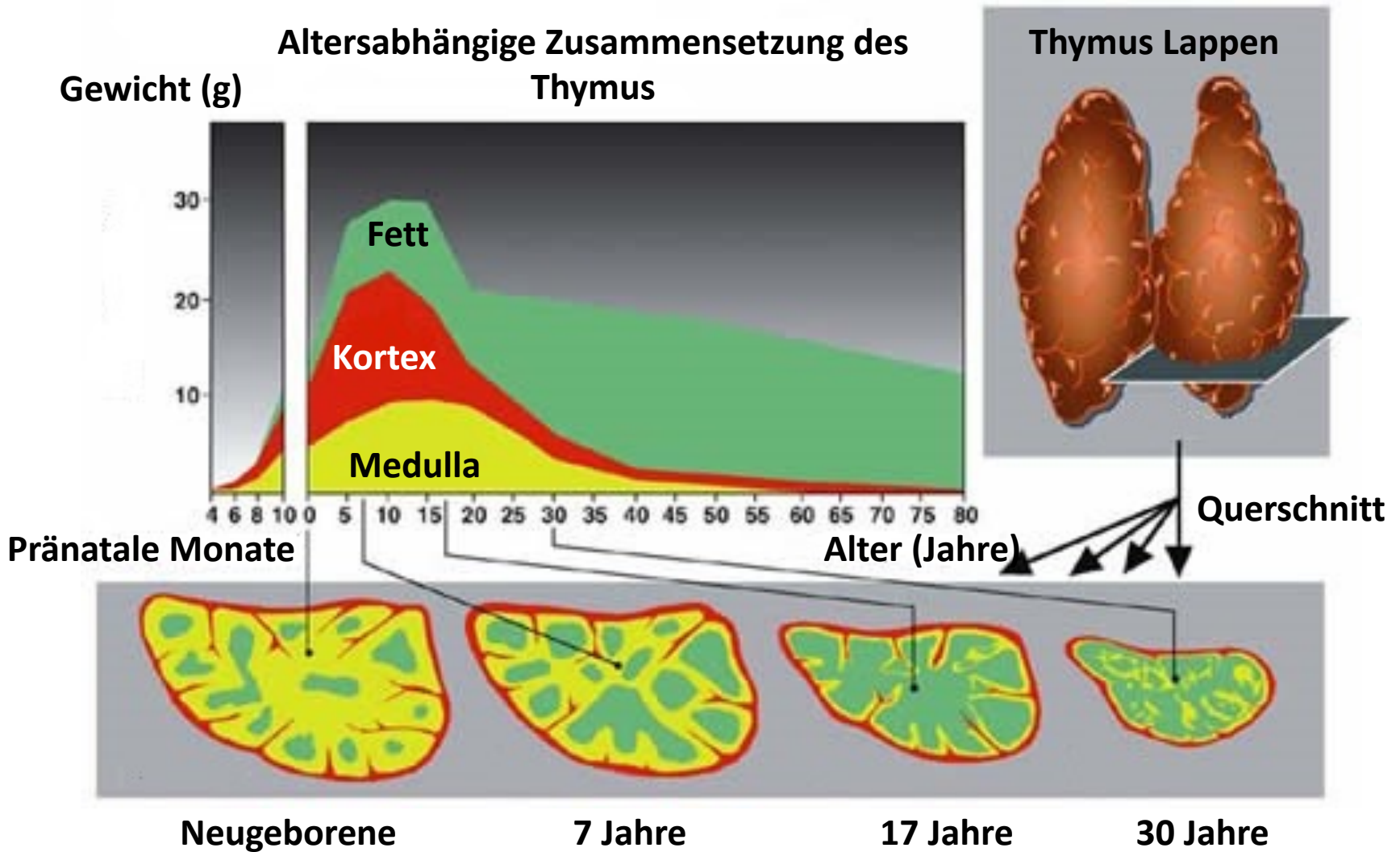
Thymus (H&E Färbung): die periphere basophile Schicht ist die Kortex. Die inner Medulla erscheint eosinophiler da sie weniger Nuklei enthält.

Histologie des Thymus



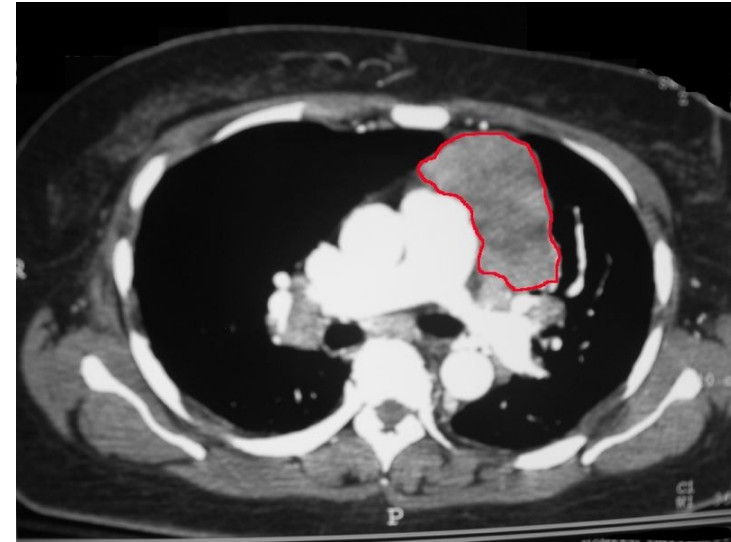
- T Zell Vorläufer (=unreife Zellen) die vom Knochenmark produziert werden betreten den Thymus durch Blutgefäße → **Reifung** (siehe später) → Reife und naive T Zellen verlassen den Thymus und treten in den Blutkreislauf ein
- **Hauptzellbestandteile des Thymus: T Zellen (Thymozyten), Thymusepithelzellen, Dendritische Zellen, Makrophagen, Epitheloretikuläre Zellen**^[7.]

Involution des Thymus



Klinische Bedeutung des Thymus

- Kongenital Fehlbildungen (z.B. ektopischer Thymus oder Thymusaplasie[=Fehlen des Thymus] z.B. bei dem DiGeorge Syndrom → **Immundefizienz**)
- Tumore (Thymom, Thymus Karzinom)^[8.]
 - Kann mit Autoimmunkrankheiten wie Myasthenia Gravis assoziiert sein (mehr dazu später)
 - Kann naheliegende Strukturen komprimieren (z.B. Superior Vena Cava Syndrom, Dysphagie: mehr dazu in dem Klinischen Teil des Studiums)



Thorax CT Angiographie (das Färbemittel befindet sich in den Blutgefäßen): Die rote Linie markiert eine thorakale Raumförderung die später bei einer histologischen Untersuchung als Thymom identifiziert wurde.

Lymphknoten (nodus lymphaticus)

- Agiert als **Filter der Lymphe**: Lymphflüssigkeit die den Knoten durch afferente Lymphgefäße erreicht wird für **Pathogene** und **Tumorzellen gefiltert**. (Es ist eins der Organe wo die adaptiven Immunzellen erstmals auf Antigene treffen können.)
- Das ist der Ort wo Antigene die in das Lymphsystem eintreten von den adaptiven Immunzellen **erkannt** werden gefolgt von **Zellproliferation** und **-differenzierung**.
- **Wichtige Klinische Bedeutung**: Infektionserreger und Tumorzellen können sich über das Lymphsystem ausbreiten.

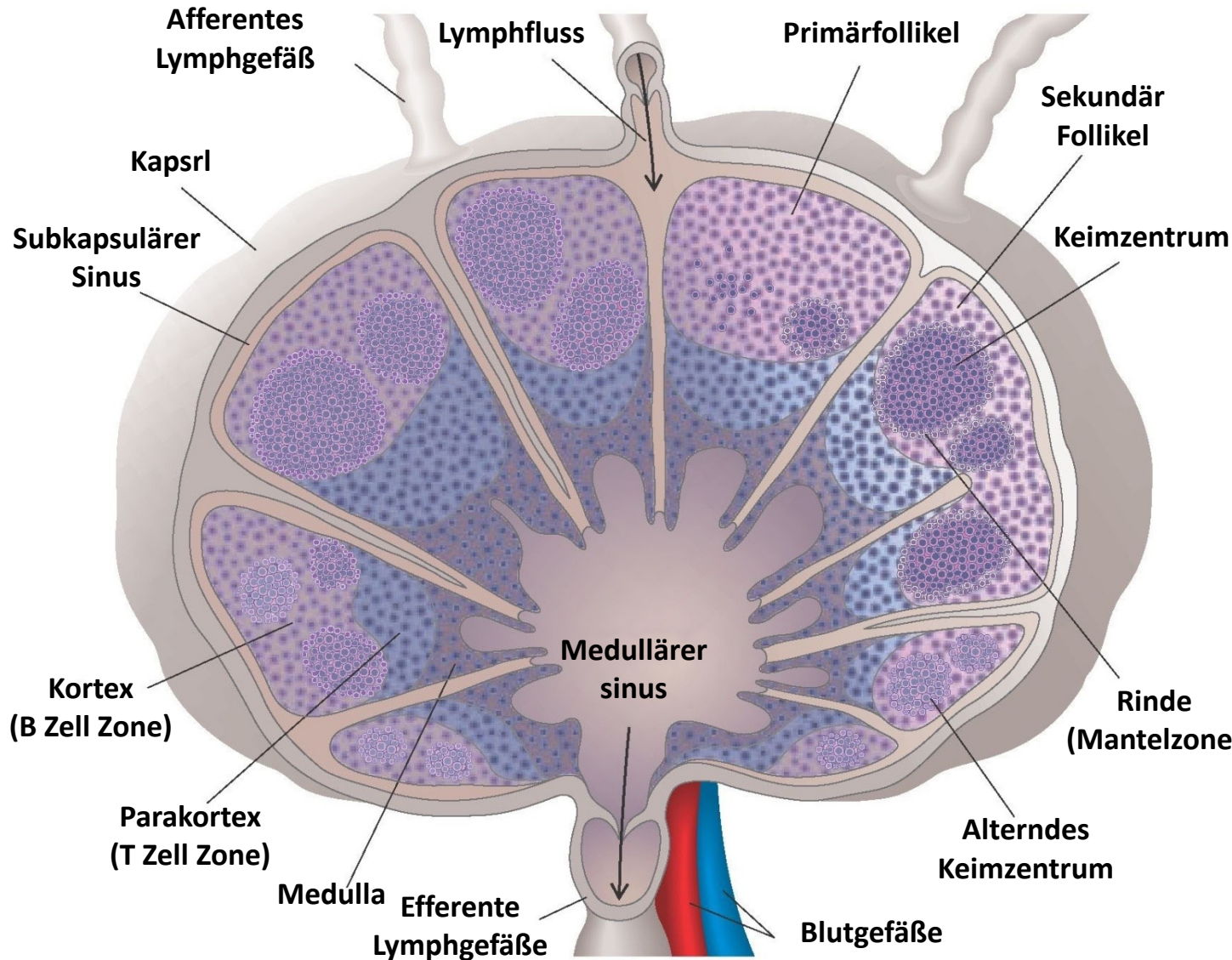


Retroperitoneale Lymphadenomegalie (=vergrößerte Lymphknoten) können im CT Bild gesehen werden. Pfeile markieren die vergrößerten Knoten.

Struktur der Lymphknoten 1.

- Verfügt über eine äußere fibröse Kapsel von der Trabekel in das Organinnere strahlen.
- Äußerste bis innerste Lagen: **Kortex**, **Parakortex** und die **Medulla**.
- Afferente Lymphgefäße treten durch die konvexe Oberfläche ein; Die efferenten Lymph- und Blutgefäße befinden sich im Hilum.
- Retikuläres Bindegewebe bildet das Gerüst der Lymphknoten.
- Eintrittsorte der Immunzellen:
 - Aus dem Blut: **Hochendotheliale Venole** (HEV)
 - Aus dem Lymphsystem: afferente Lymphgefäße
- Zelluläre Zonen:^[9.]
 - Kortex: **B Zellen** sind in **Follikeln** organisiert, Zellen die ein Antigen erkennen proliferieren und bilden ein Keimzentrum.
 - Parakortex: **T Zellen** und **Dendritische Zellen** diffus verteilt
 - Medulla: vor allem Antikörper produzierende **Plasmazellen**.

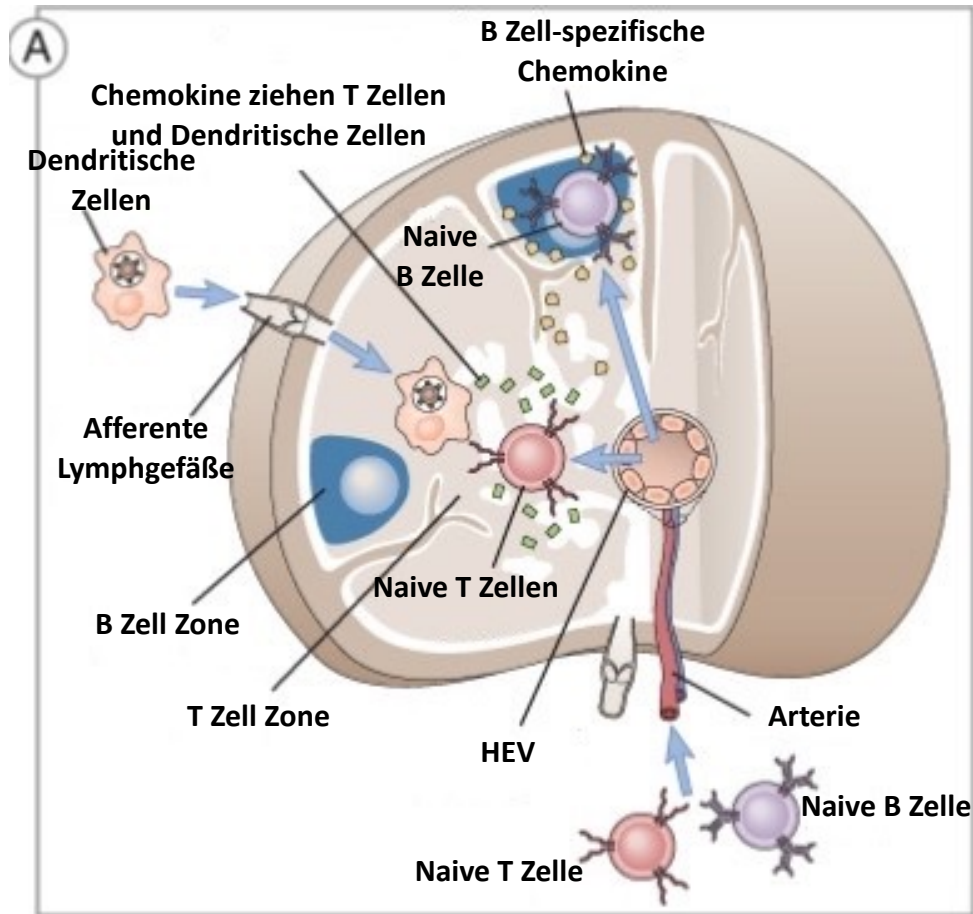
Struktur der Lymphknoten 2.



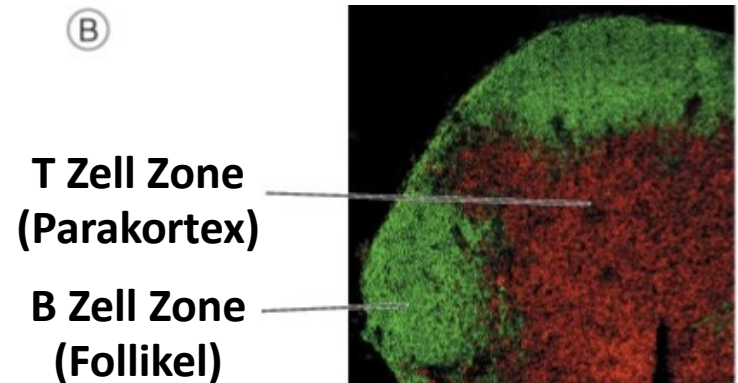
Weg der Lymphe
(mit Endothelzellen
bedeckt):

1. Afferentes Lymphgefäß
- ↓
2. Subkapsulärer Sinus
- ↓
3. Kortikaler Sinus
- ↓
4. Parakortikaler Sinus
- ↓
5. Medullärer Sinus
- ↓
6. Efferentes Lymphgefäß

Struktur der Lymphknoten 3.

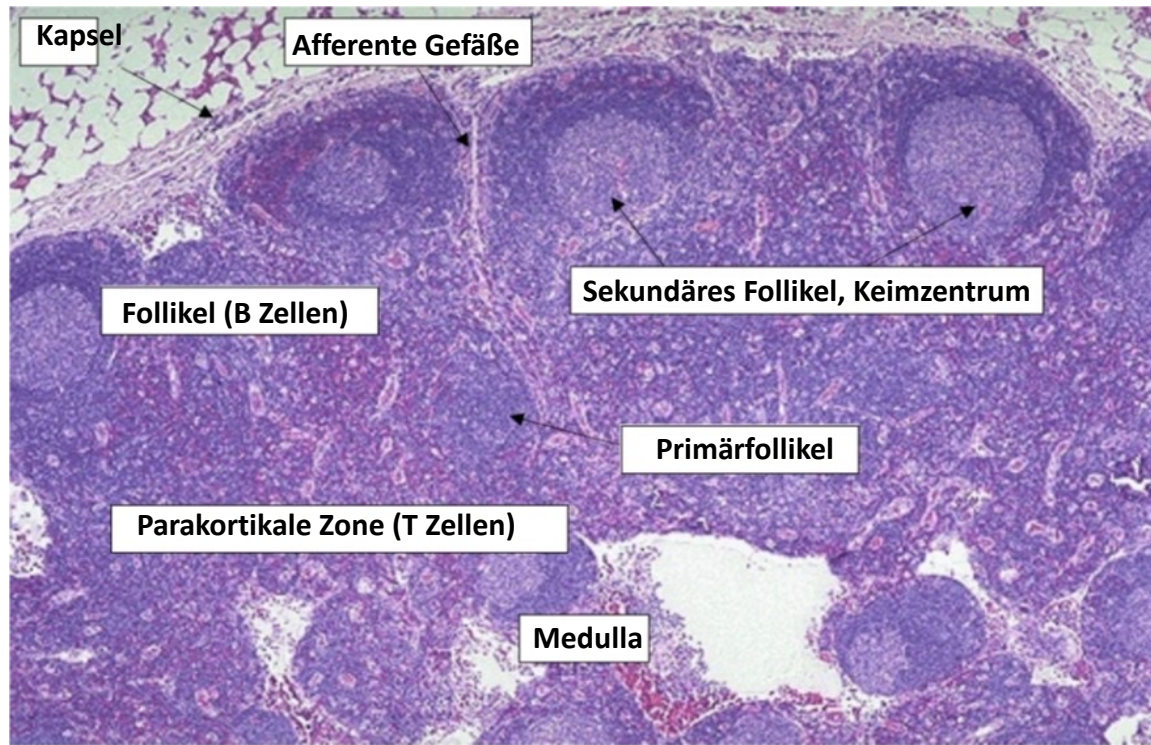


Die Zellorganisation wird durch **Chemokine** (später in den Vorlesungen behandelt)



Immunfluoreszenzmikroskopie (siehe später)

Lymphfollikel (folliculus lymphaticus)



Hauptzellbestandteile:

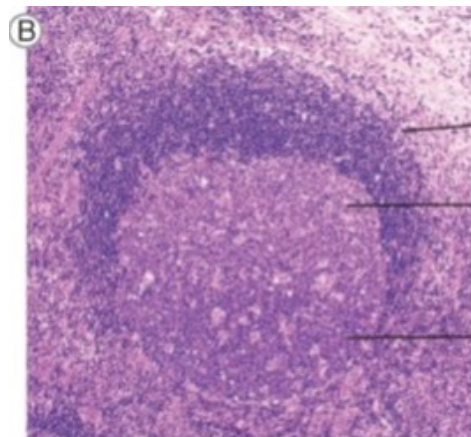
**B Zellen, Makrophagen,
Follikuläre-T-Helferzellen,
Follikuläre Dendritische
Zellen (FDC)**

1. Primärfollikel:

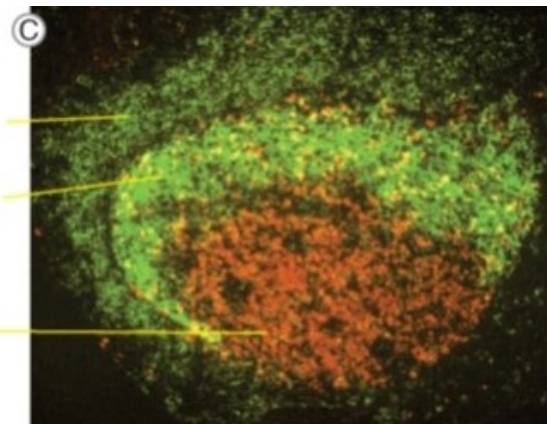
Naive B Zellen die noch auf kein Antigen getroffen sind

2. Sekundäres Follikel (Keimzentrum):^[9.]

- **Dunkle Zone: Zentroblasten** (proliferierende B Zellen)
- **Helle Zone: Zentrozyten** (B Zellen die sich antigenabhängiger Reifung unterziehen, siehe später)
- **Rinde: transiente B Zellen** (=auf Durchreise)

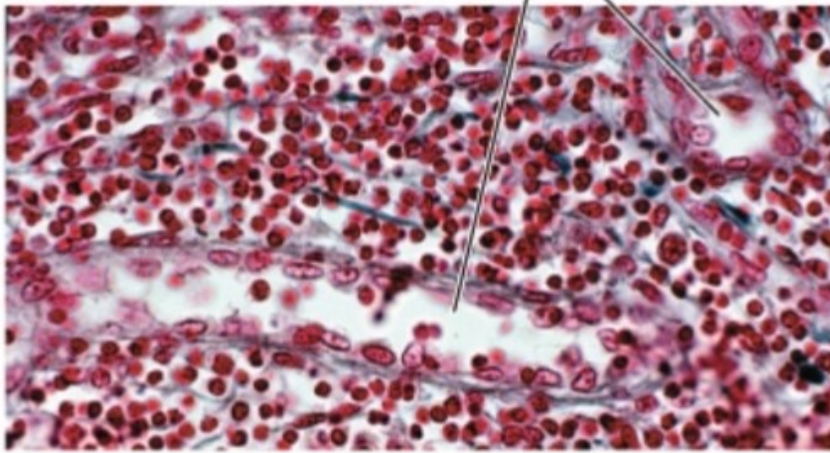


**Rinde
(Mantel
Zone)
Helle
Zone
Dunkle
Zone**

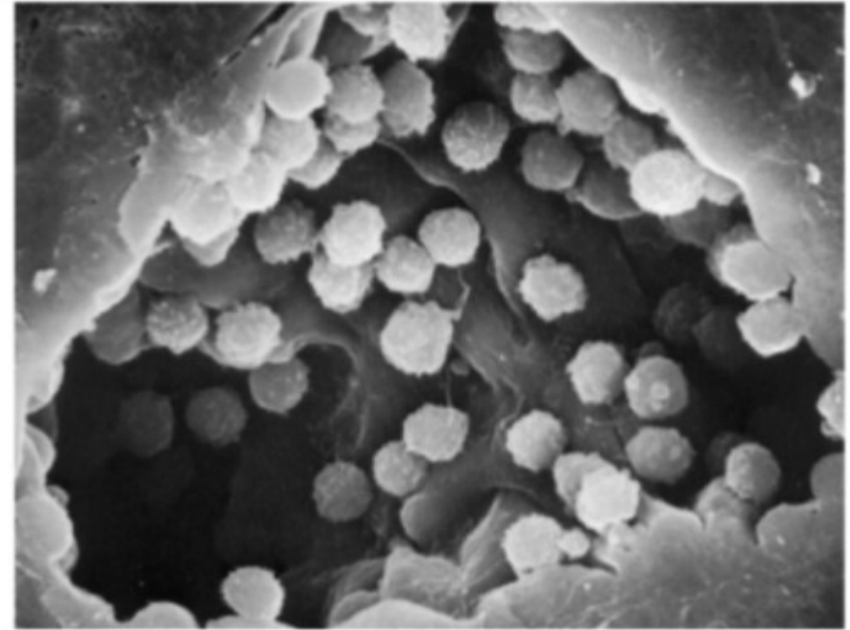


Hochendotheliale Venolen (HEV)

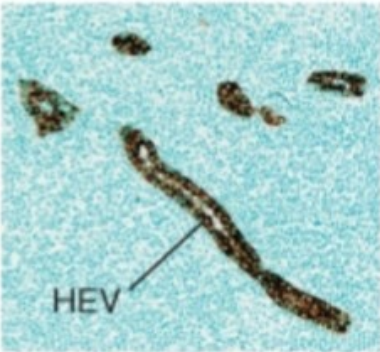
(A) HEVs in einem Lymphknoten



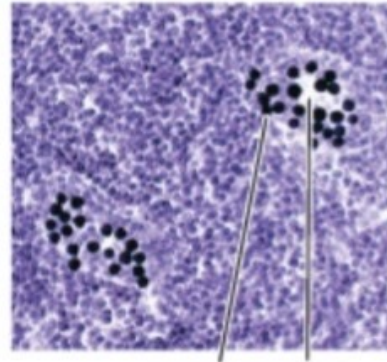
(D) T Zellen binden an die luminal Oberfläche der HEV (Elektronenmikroskop Bild)



(B) L-Selektin Ligand auf Endothelzellen (IHC)



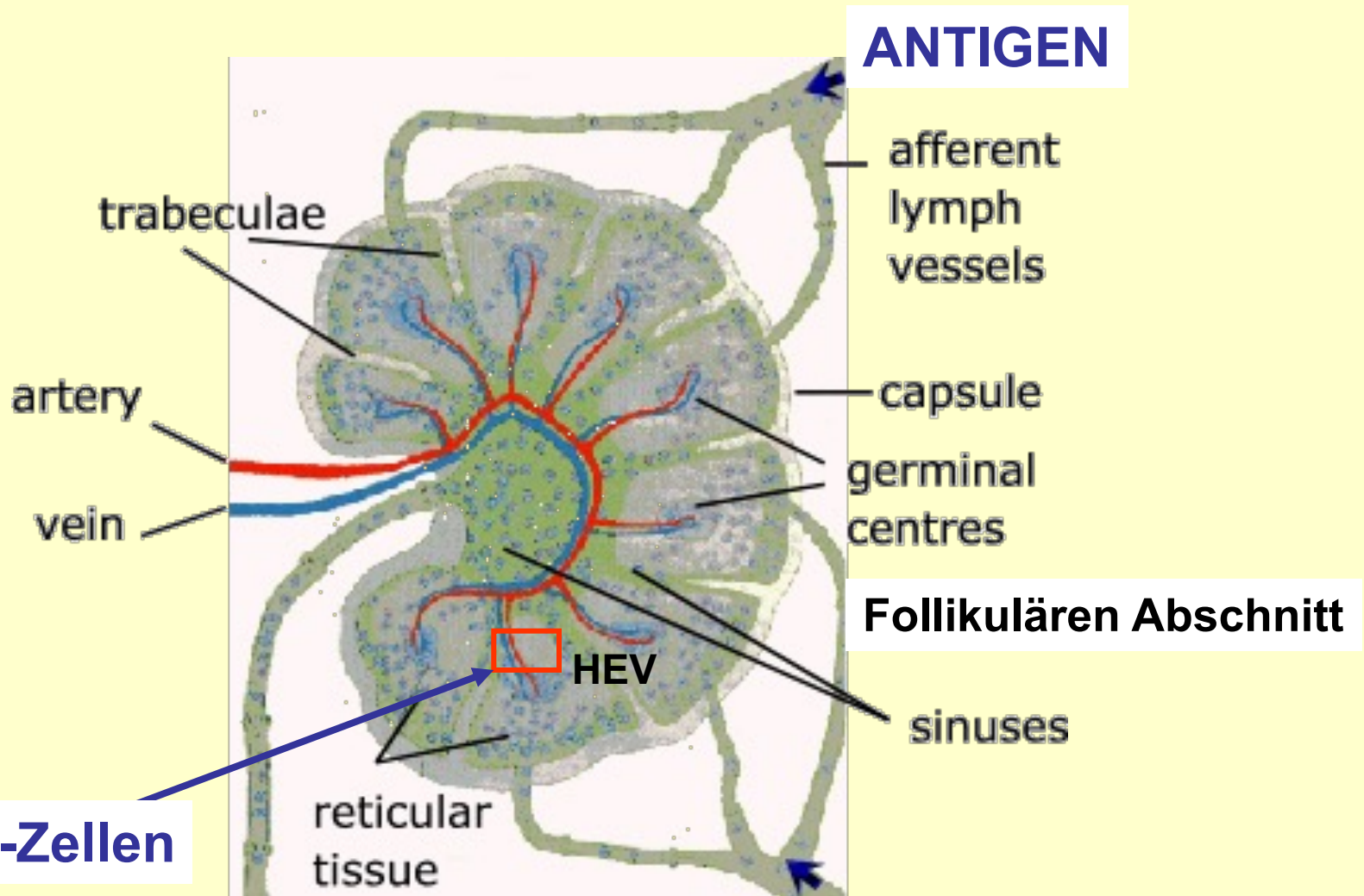
(C) T Zellen binden an HEV (Gefrierschnitt)



T Zellen HEV

- Lymphozyten nutzen HEVs um in Lymphorgane einzutreten (durch L-Selektin, mehr dazu später)
- Kann in allen sekundären Lymphorganen gefunden werden (z.B. Lymphknoten, Tonsillen, Peyersche Plaques), **AUßER DER MILZ**^[10.]

Antigen gelangt Lymphknoten mit Lymphe



ANTIGEN

afferent lymph vessels

trabeculae

artery

vein

capsule

germinal centres

Folikulären Abschnitt

HEV

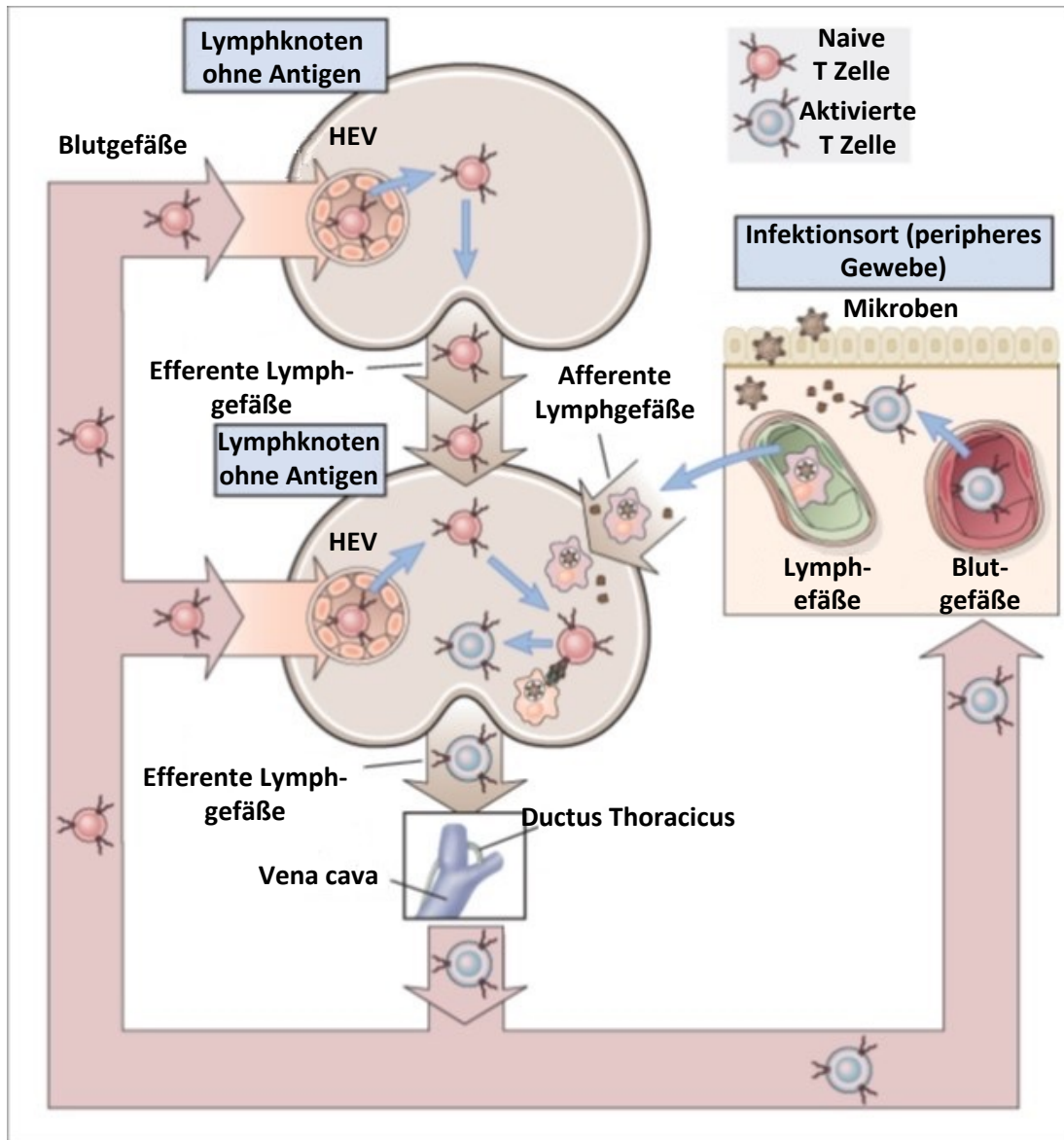
sinuses

T und B-Zellen

reticular tissue

Parafolikulären Abschnitt

Filterierung der Lymphe durch LKs 1.

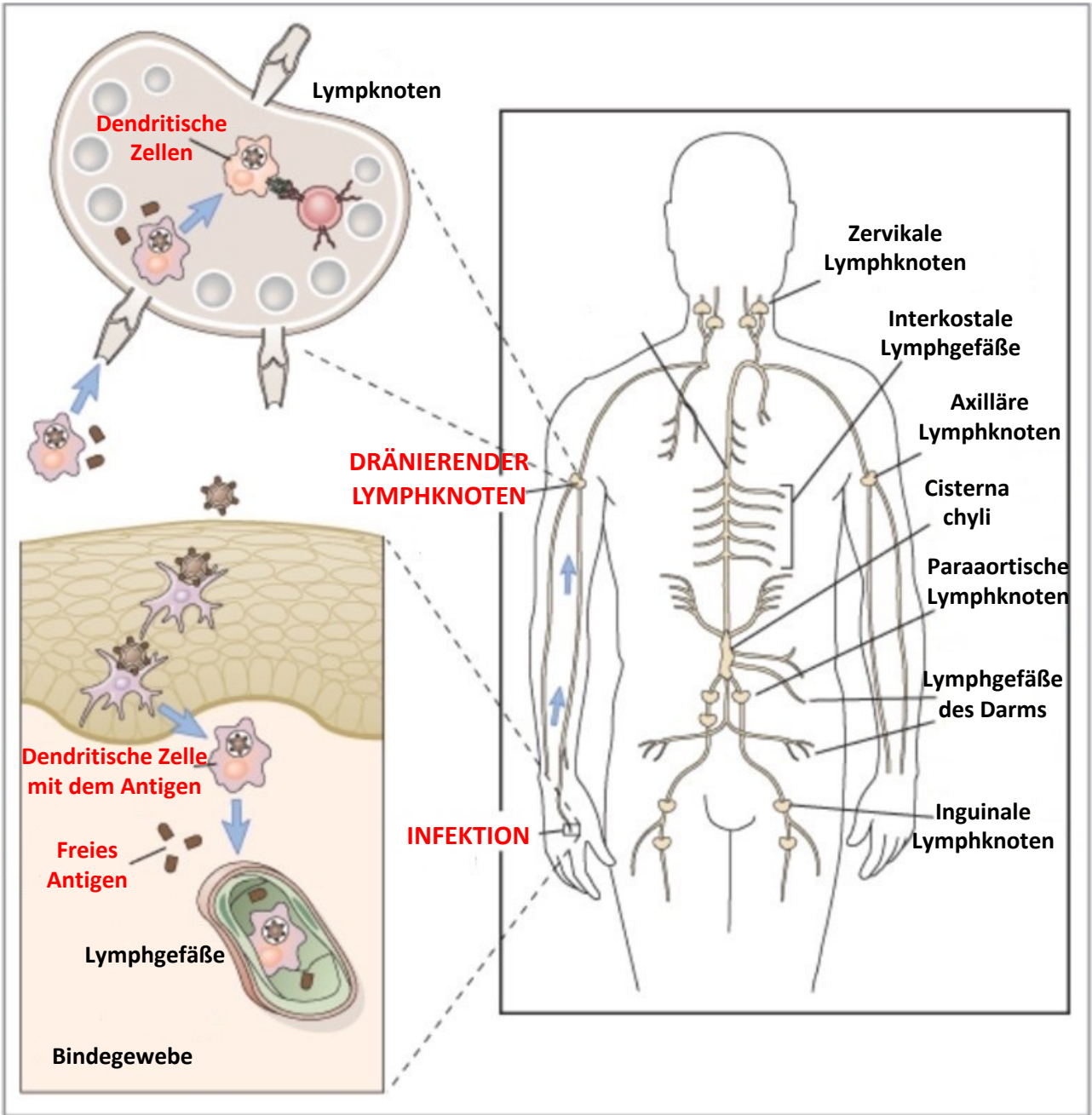


1. Infektion in der Peripherie
2. Das selbe Antigen kann die Lymphgefäße auf verschiedene Wege betreten:
 - **Nativ gebundenes Antigen** (z.B. lebendes Bakterium)
 - **Nativ lösliche Form** (z.B. Proteine toter Bakterien)
 - **Verarbeitete Form: Dendritische Zellen** phagozytieren das Antigen und **präsentieren es** als ein Peptid den **T-Helferzellen**
3. Lymphozyten treten in die Lymphknoten entweder durch die **afferenten Lymphgefäße** oder die **HEVs** ein und treffen auf die Antigene (mehr Details in den Vorlesungen)

ANTIGEN-PRÄSENTATION UND T ZELL ANTWORT

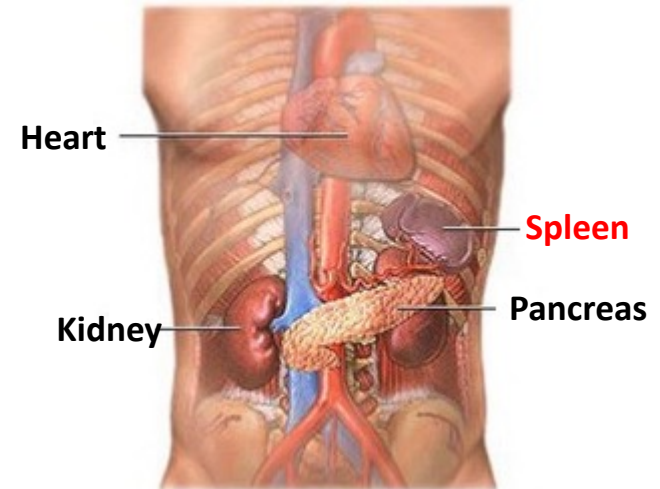


ANTIGENFANG UND -TRANSPORT



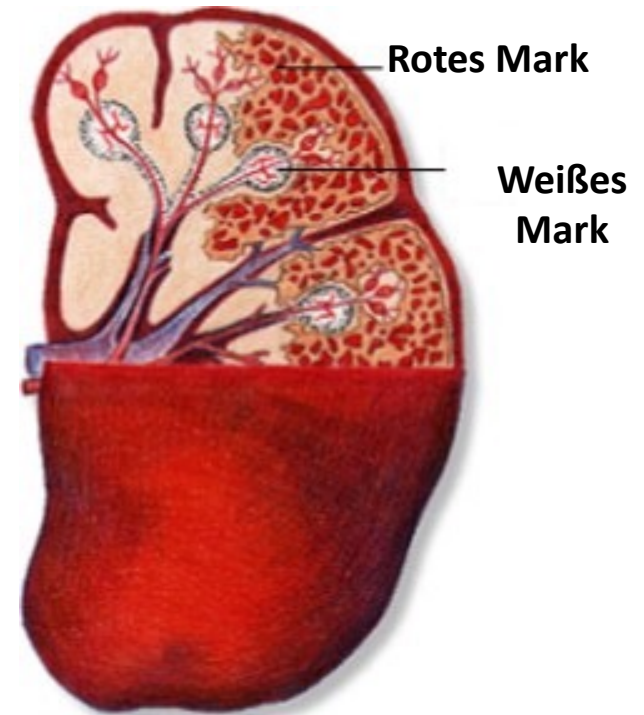
Milz (lien oder splen)

- In der linken hypochondrischen Region des Abdomens lokalisiert, wiegt ca. 150-200 gramm.
- Funktionen:
 - Immunologisch: **Filtert** die Pathogene **im Blut**
 - Hämoglobinmetabolismus: Elimination alter Erythrozyten durch die retikuloendothelialen Zellen → Bildung des Bilirubins
 - Ort der Hämatopoese im Embryo, wie auch in der Leber (kann Erythrozyten auch in Erwachsenen produzieren bei pathologischen Zuständen)
 - Dient als Lager für Rote Blutkörperchen und Plättchen (im Menschen weniger wichtig)

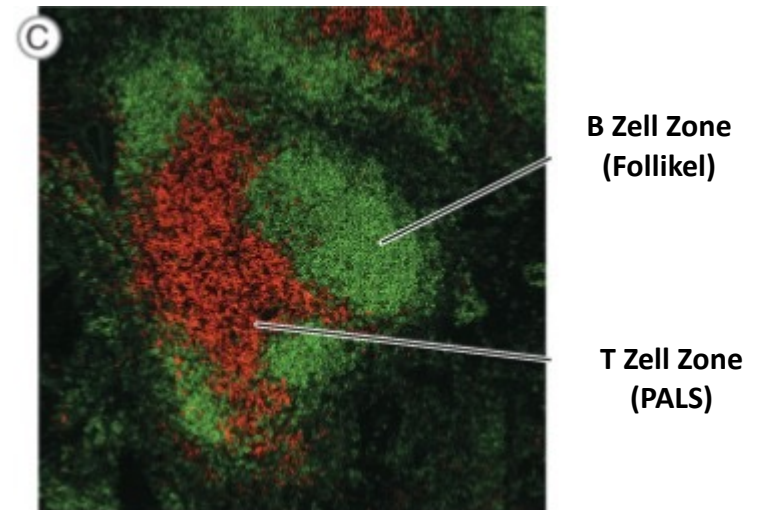
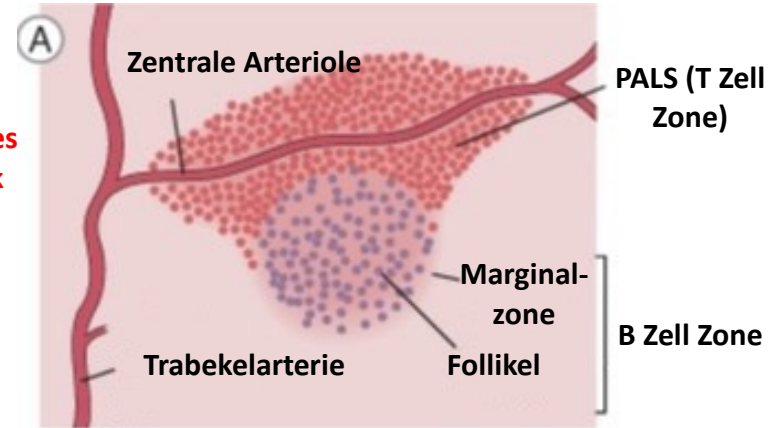
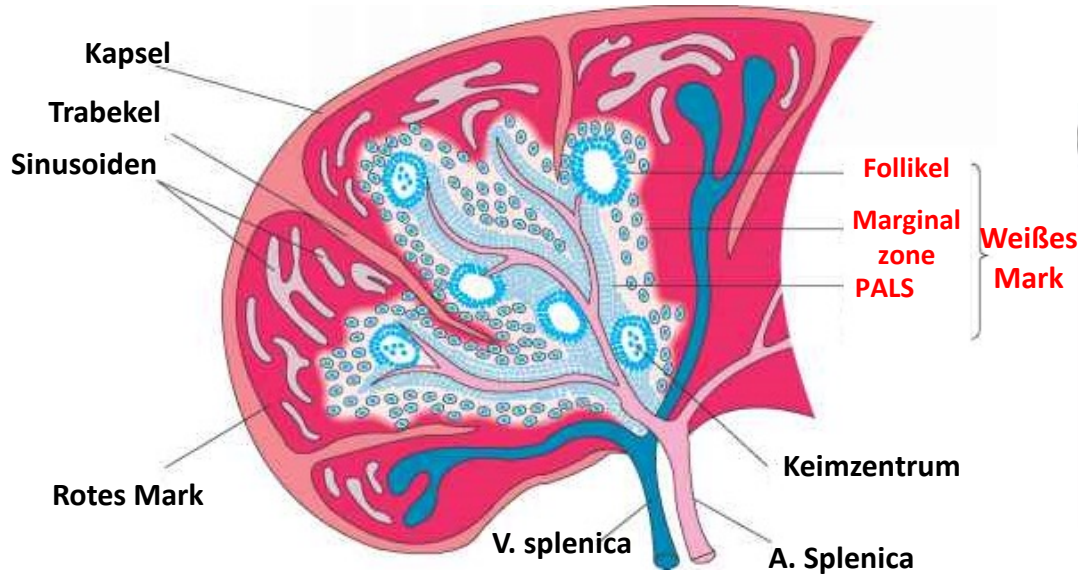


Struktur der Milz 1.

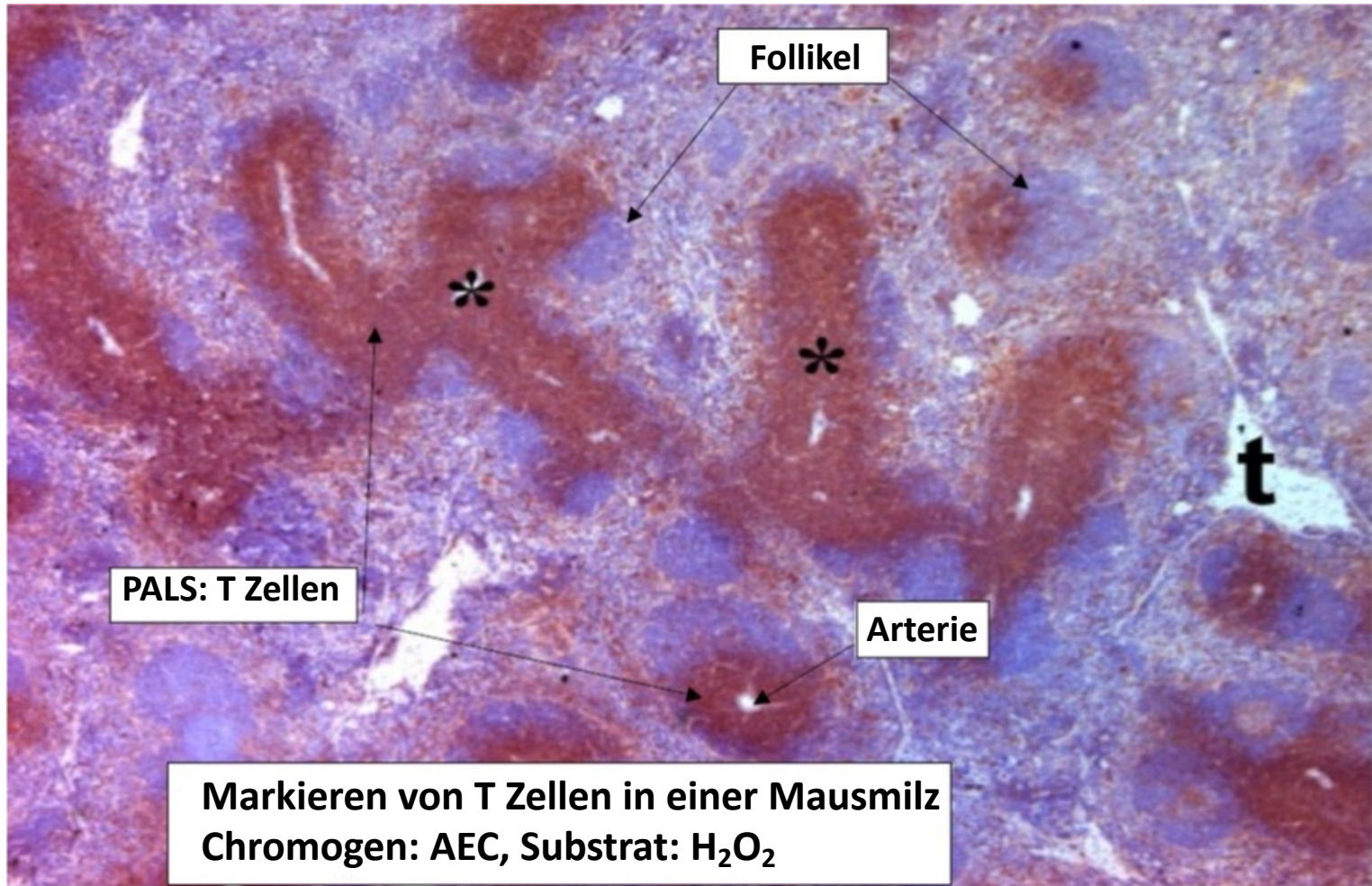
- Hat eine Bindegewebskapsel und Trabekel.
- **KEINE** afferente Lymphgefäße und HEVs.
- Gewebearchitektur:^[11.]
 - **Rotes Mark:** Blutgefüllte Sinusoiden mit offenem Blutkreislauf: haben ein retikuläres Gerüst das vor allem mit Erythrozyten, Makrophagen, Plasmazellen und retikuläre Fibrozyten.
 - **Weißes Mark: Lymphgewebe**
 - **PALS** (periarteriolare lymphatische Scheide):
T Zellen, Dendritische Zellen
 - **Follikel** (Malpighi Körperchen): **B Zellen und Folliculäre Dendritische Zellen (FDC)**
 - **Marginalzone:** special, **marginalzonen B Zellen (MZB, mehr später)** und **MZ Makrophagen**



Struktur der Milz 2.



Weißes Mark mit Immunhistochemie



Klinische Bedeutung der Milz

- Splenomegalie (=vergrößerte Milz):
Kann verschieden Ursachen haben, wie: Hämatologisch-Maligne Erkrankungen, Hypersplenismus (z.B. Hämolytische Anämie), erhöhter portalvenöser Druck (bei Zirrhose), Infektionen (Mononukleose, Malaria), Speicherkrankheiten [12.]
- Milzruptur (ruptura lienis):
Verursacht durch Träume oder einer zugrundeliegenden Pathologie, hat ein hohes Risiko der intra-abdominellen Blutung
- Splenektomie (=chirurgische Entfernung der Milz):
Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Bakterien mit Polysaccharidkapsel (mehr dazu später)^[13.]



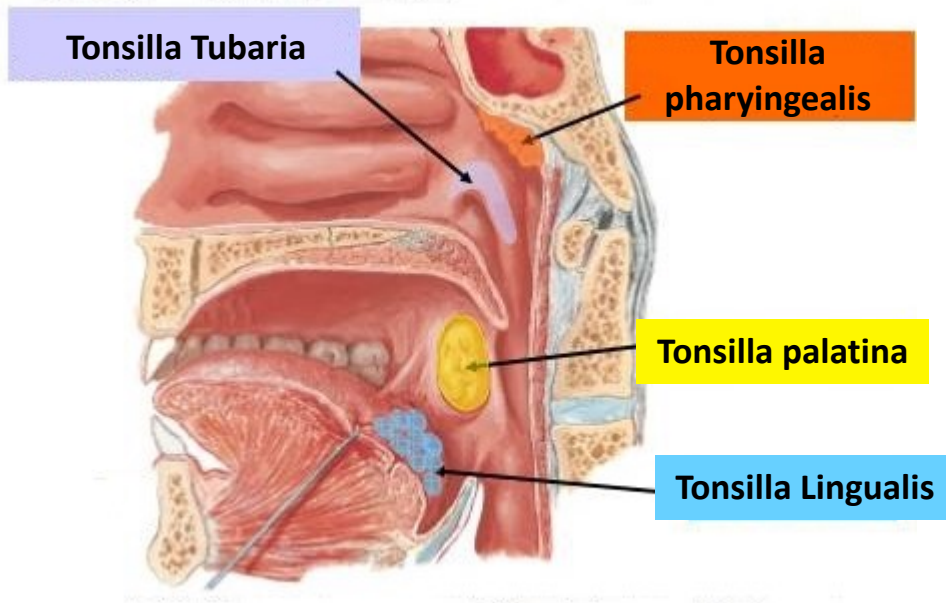
CT scan of a patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) showing massive splenomegaly.

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)

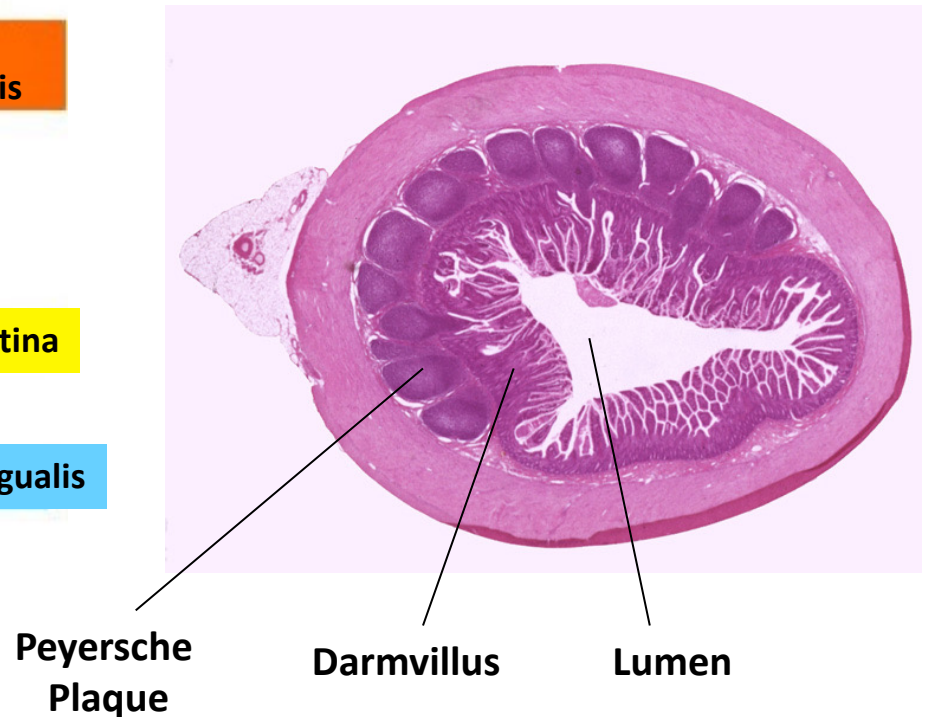
- Mukosa = **riesige Oberfläche** über die Erreger den Körper betreten können!
- MALT = Das **größte Lymphgewebe**.
- MALT: kann anhand der Lokalisation weiter klassifiziert werden:^[14.]
 - GALT (gut-associated lymphoid tissue)
 - BALT (bronchus-associated lymphoid tissue)
 - NALT (nasopharynx-associated lymphoid tissue)
- Organisiertes MALT (Ort der Antigen Erkennung):
 - **Lymphzellen von organisierten Strukturen** wie Follikeln (z.B. Tonsillen des Waldeyersche Rings, Peyersche Plaques, Kryptopatches, isolierte Follikel (siehe die Vorlesungen)
- Diffuses MALT (hat Effektorfunktionen):
 - **Diffus verstreute Lymphozyten** in der Epithelschicht und der Lamina Propria der Schleimhäute (IEL=Intraepitheliale Lymphozyten)

Organisiertes MALT

Waldeyersche Ring (Tonsillen):



Peyersche Plaques im Ileum (H&E, Querschnitt):

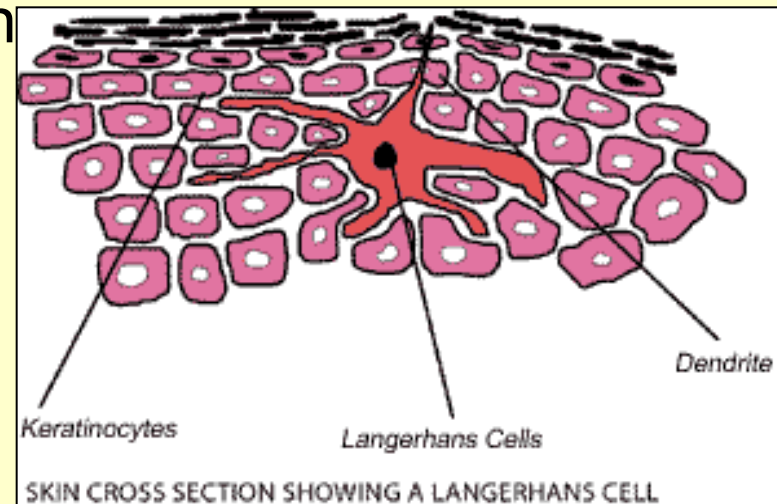


Die Gewebsarchitektur sowohl der Tonsillen als auch der Peyerschen Plaques ähnelt der der Lymphknoten (Follikel mit B-Zellen, getrennte T-Zell Zonen, HEVs), aber im Gegensatz zu Lymphknoten **haben sie keine Bindegewebskapsel.**

Hautassoziiertes Immunsystem (SIS oder SALT)

Spezielle strukturelle Elemente:

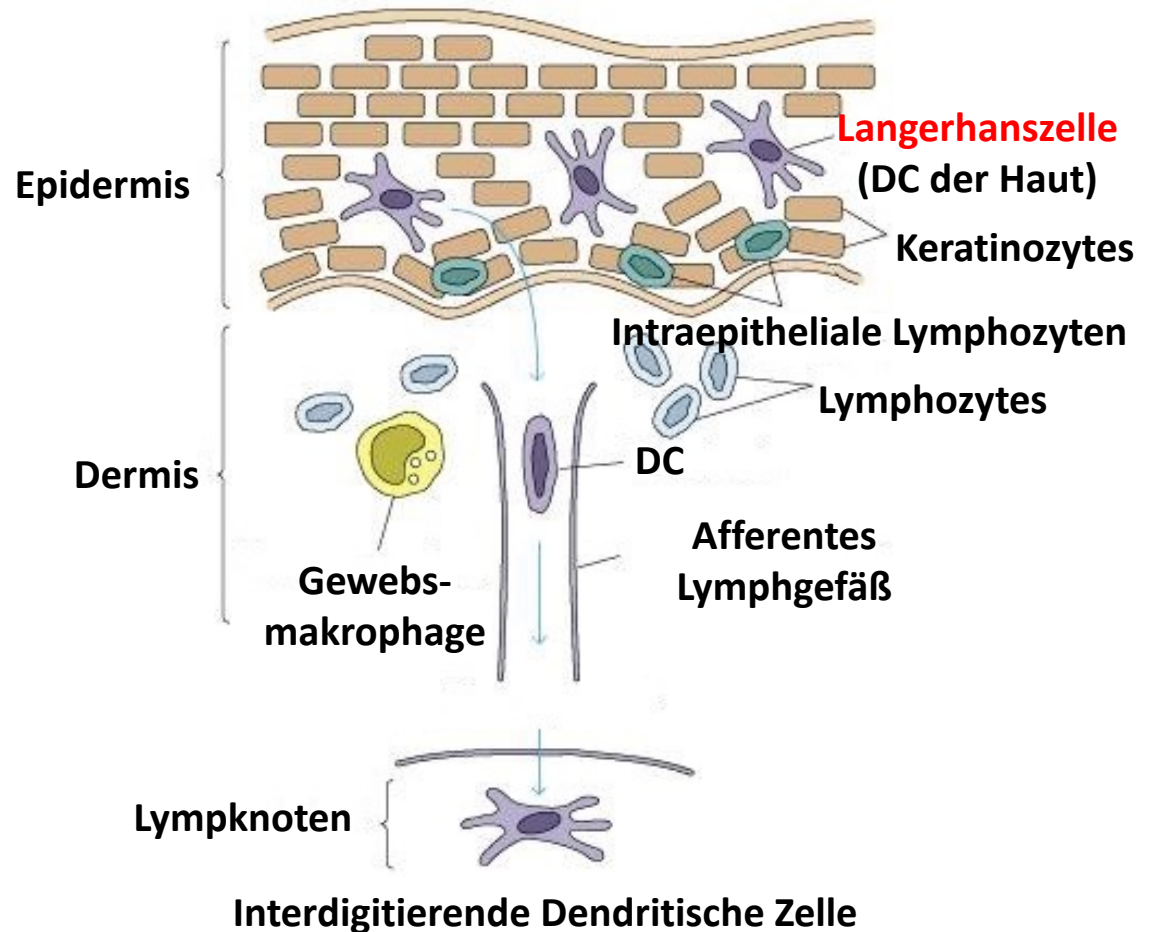
- Keratinocyten (Zytokinproduktion)
- Antigenpräsentierende Zelle : Langerhans-Zellen (dendritische Zellen), Makrophagen
- Effektorzellen: γ/δ T-Zellen, α/β T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen, Granulozyten, Mastzellen

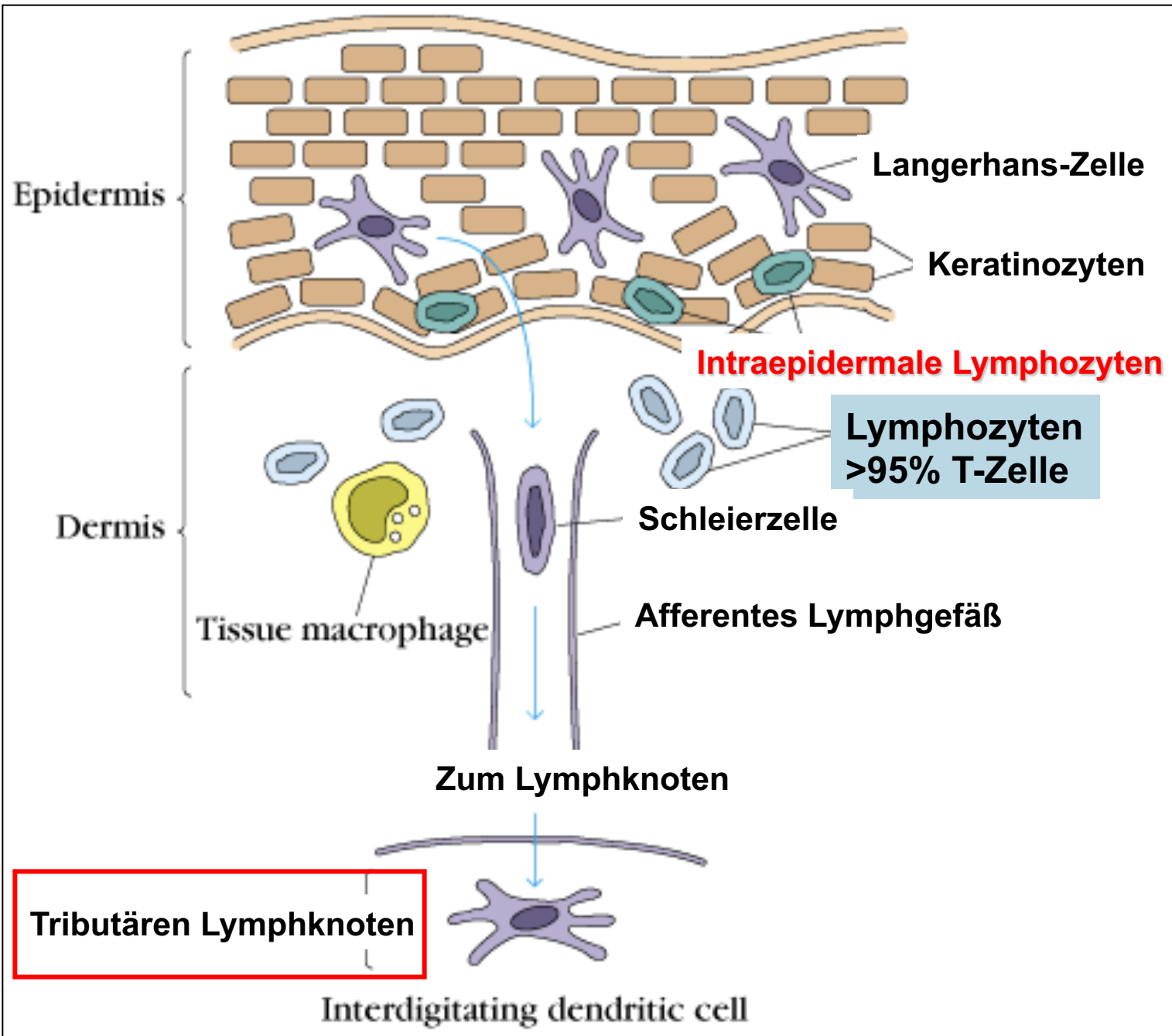


SALT (skin-associated lymphoid tissue)

Langerhanszellen fangen das Antigen in der Epidermis ein, verarbeiten es dann und wandern in den abfließenden Lymphknoten durch die Lymphgefäße. Im Lymphknoten **präsentieren sie das verarbeitete Antigen** den Helfer-T-Zellen.^[15.]

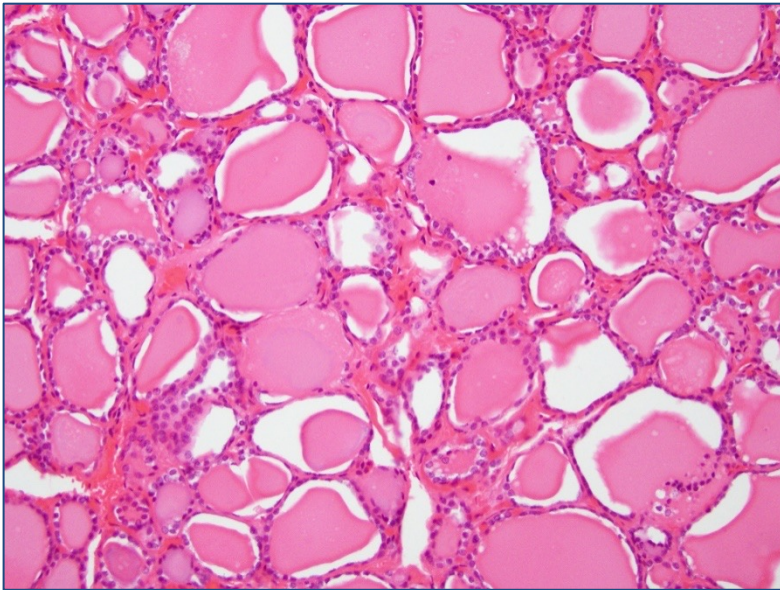
Mehrere Zelltypen beteiligen sich an der immunologischen Abwehr der Haut. (z.B. Keratinozyten, Makrophagen, $\gamma\delta$ -T-Zellen, mehr dazu später)



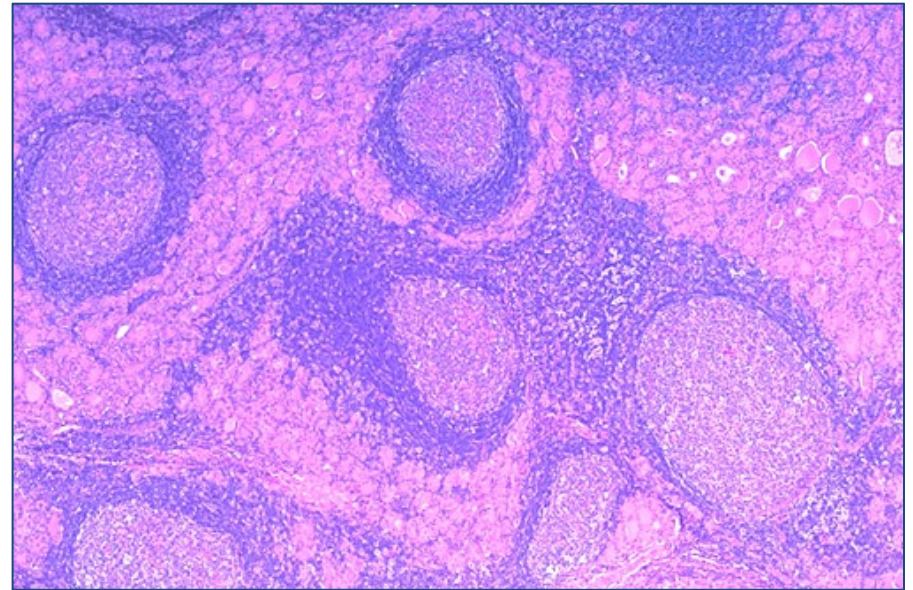


Beispiel für tertiäre Lymphgewebe

PATHOLOGISCH!



Gesundes
Schilddrüsengewebe
(mittlere Vergrößerung)



Ektopische Lymphfollikel in der Thyroidea
bei Hashimoto Thyreoiditis
(geringe Vergrößerung)

Quellen 1.

1. Davison TF: **The immunologists' debt to the chicken.** *Br Poult Sci.* 2003 Mar;44(1):6-21.
2. Travlos GS: **Normal structure, function, and histology of the bone marrow.** *Toxicol Pathol.* 2006;34(5):548-65.
3. Blood Journal: **Of mice and men ... and elephants**
(<http://www.bloodjournal.org/content/100/13/4679?sso-checked=true>)
4. Bianconi E, et al.: **An estimation of the number of cells in the human body.** *Ann Hum Biol.* 2013 Nov-Dec;40(6):463-71
5. Riley RS, et al.: **A pathologist's perspective on bone marrow aspiration and biopsy: I. Performing a bone marrow examination.** *J Clin Lab Anal.* 2004;18(2):70-90.
6. Levesque JP, Winkler IG: **Mobilization of hematopoietic stem cells: state of the art.** *Curr Opin Organ Transplant.* 2008 Feb;13(1):53-8.
7. Pearse G: **Normal structure, function and histology of the thymus.** *Toxicol Pathol.* 2006;34(5):504-14.
8. Tomaszek S, et al.: **Thymomas: review of current clinical practice.** *Ann Thorac Surg.* 2009 Jun;87(6):1973-80.
9. Willard-Mack CL: **Normal structure, function, and histology of lymph nodes.** *Toxicol Pathol.* 2006;34(5):409-24.
10. Umemoto E, et al.: **Novel regulators of lymphocyte trafficking across high endothelial venules.** *Crit Rev Immunol.* 2011;31(2):147-69.

Quellen 2.

11. Cesta MF: **Normal structure, function, and histology of the spleen.** *Toxicol Pathol.* 2006;34(5):455-65.
12. Mayo clinic: **Enlarged spleen (splenomegaly)** (<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/enlarged-spleen/basics/causes/con-20029324>)
13. Weledji EP: **Benefits and risks of splenectomy.** *Int J Surg.* 2014;12(2):113-9.
14. Cesta MF: **Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue.** *Toxicol Pathol.* 2006;34(5):599-608.
15. Tay SS, et al.: **The Skin-Resident Immune Network.** *Curr Dermatol Rep.* 2013 Nov 28;3:13-22. eCollection 2014.