

# Die lymphatischen Organe: Blutbildung und Konferenzzentren

*Andrea Kruse*

- 2.1 Die lymphatischen Organe: eine Übersicht – 16
- 2.2 Die zentralen lymphatischen Organe:  
die Wiege unserer Immunzellen – 16
- 2.3 Die peripheren lymphatischen Organe – 27
- Literatur – 30

## 2.1 Die lymphatischen Organe: eine Übersicht

Die Träger der angeborenen und adaptiven Immunantwort sind die weißen Blutkörperchen, die Leukocyten. Sie zirkulieren in unserem Blut, wandern als Wachposten in unsere Gewebe, schlagen Alarm, wenn Eindringlinge in unseren Körper gelangen, wehren sie ab, kommunizieren untereinander mithilfe löslicher Stoffe, reparieren Wunden und machen uns schließlich immun. Doch wo kommen sie her, die Leukocyten, unsere Körperpolizei? Wann lernen Sondereinheiten dieser Zellen Pathogene abzuwehren, aber eigene Strukturen dagegen zu schonen? Wo treffen sie sich, um eine adaptive Immunantwort einzuleiten?

Die Überwachung des Körpers durch Immunzellen und deren schnelles und effektives Eingreifen im Falle eines Angriffs von außen oder innen setzt nicht nur ein feinmaschiges Transportsystem voraus, sondern auch eine Organisation der Zellen in lymphatische Organe. Man unterscheidet aufgrund ihrer Funktion zwei Typen von lymphatischen Organen (■ Tab. 2.1). Die sogenannten **zentralen** oder primären **lymphatischen Organe** dienen der Bildung, Entwicklung und Reifung der Immunzellen. Dazu gehören beim erwachsenen Menschen das Knochenmark und der Thymus, beim Fetus auch die Leber. Im Knochenmark entstehen alle Zellen des Immunsystems und des Blutes aus einer gemeinsamen **hämatopoetischen Stammzelle**. Bis auf die T-Lymphocyten (auch T-Zellen genannt) vollenden hier alle übrigen Zellen weitestgehend ihre Entwicklung. Dagegen reifen die T-Zellen im Thymus und werden dort zu immunkompetenten Zellen erzogen. T-Vorläuferzellen, die sich im Thymus befinden, bezeichnet man als Thymocyten.

Milz, Lymphknoten, die lymphatischen Gewebe der Schleimhäute, die Tonsillen (Mandeln) des Rachens, der Blinddarm und die Peyer-Plaques des Darms werden zu den **peripheren** oder sekundären lymphatischen Geweben zusammengefasst. Sie sind Antigensammelstellen und „Konferenzzentren“ zugleich. In ihnen werden Antigene festgehalten, hier treffen sich naive T- und B-Zellen, um nach Eindringlingen oder Tumorzellen zu suchen, hier kommunizieren sie miteinander und mit Zellen des angeborenen Immunsystems. Gegebenenfalls wird eine spezifische Immunantwort ausgelöst. Während die Lymphocyten immer über das Blut in die peripheren oder sekundären lymphatischen Organe einwandern, werden Antigene auf unterschiedliche Weise eingefangen. Die über den Körper verstreut liegenden Lymphknoten sind über ein Netzwerk von Lymphgefäßen miteinander verbunden, über die Antigene im Fluss der Lymphe frei oder mithilfe von Makrophagen oder dendritischen Zellen transportiert werden. Die Milz sammelt Antigene aus dem Blut und die Peyer-Plaques der Darmwand erhalten Antigene über spezialisierte Zellen der Schleimhaut, die sogenannten **M-Zellen**. Doch auch das Knochenmark leistet wichtige Beiträge zur peripheren Immunüberwachung. So bilden die Stromazellen des Knochenmarks wichtige Nischen, in denen antikörpersezernierende Plasmazellen Überlebenssignale erhalten, mit deren Hilfe sie viele Jahre überdauern können. Unterstützt werden die Stromazellen des Knochenmarks durch eosinophile Granulocyten, die lebenswichtige Cytokine und Proliferationsfaktoren bereitstellen. Entfernt man die Eosinophilen aus der Nische, werden die Plasmazellen apoptotisch.

Wir wollen uns zunächst die zentralen lymphatischen Organe ansehen, die Orte, in denen unsere Immunzellen entstehen.

## 2.2 Die zentralen lymphatischen Organe: die Wiege unserer Immunzellen

### Die Immunzellen entstehen aus hämatopoetischen Stammzellen

Die Mehrzahl der reifen Blutzellen hat eine kurze Lebensdauer und existiert wenige Wochen oder Tage, manche Zellen leben nur Stunden, bevor sie abgebaut werden (■ Tab. 2.2). Sie müssen deshalb ständig vom Organismus ersetzt werden. Diesen Prozess der Blutzellbildung bezeichnet man als **Hämatopoese**. Die Hämatopoese muss jedoch auch schnell und kontrolliert auf Situationen wie Infektionen und Blutverlust durch Verletzungen reagieren können. Fehlfunktionen in diesem System können zu schweren Erkrankungen wie Anämie und Leukämie führen. Für einen geordneten Ablauf der Hämatopoese ist deswegen ein kompliziertes Netzwerk von Wachstumsfaktoren, Botenstoffen, Chemokinen und direkten Zell-Zell-Kontakten erforderlich.

Alle zellulären Bestandteile des Blutes, die sauerstofftransportierenden roten Blutkörperchen (Erythrocyten), die an der Gerinnung beteiligten Blutplättchen (Thrombocyten) und die Leukocyten, unsere Immunzellen, stammen von ein und derselben Stammzelle ab. Man bezeichnet diese Zelle deshalb als multipotente hämatopoetische Stammzelle. Bis heute ist nicht eindeutig klar, wann und wo in der Embryonalentwicklung die allerersten hämatopoetischen Stammzellen gebildet werden. Doch bereits kurz nach der Gastrulation ist Blutbildung im Dottersack als Band kernhaltiger Erythrocyten, den sogenannten Blutinseln, nachweisbar. Neben dem Dottersack gelten auch die Aorta-Gonaden-Mesonephros-Region und die Plazenta als Quelle von hämatopoetischen Stammzellen. Von diesen Orten dringen sie über die Blutzirkulation des Embryos zunächst in die fetale Leber und später ins Knochenmark ein. Bei erwachsenen Säugetieren übernimmt hauptsächlich das Knochenmark die Blutbildung. Doch die hämatopoetischen Stammzellen kommen auch hier nicht zur Ruhe. Einige von ihnen verlassen kontinuierlich das Knochenmark – ein Prozess, der als Mobilisierung bezeichnet wird – und lassen sich vom zirkulierenden Blut zu verschiedenen Geweben transportieren. Sie wandern in die Lunge, Leber, Nieren und andere Organe ein, gehen von dort in die Lymphe und gelangen über die Lymphe zurück ins Blut. Von hier kehren sie entweder zurück ins Knochenmark (dieses Heimfinden wird Homing genannt) und unterstützen die dort stattfindende Hämatopoese, oder sie nehmen an einem weiteren Reisezyklus teil. Obwohl die biologischen Gründe dieses „Nomaden-Daseins“ noch nicht vollständig geklärt sind, könnten zirkulierende hämatopoetische Stammzellen eine schnell rekrutierbare Quelle darstellen, die im peripheren Gewebe bei Gefahr die sofortige Produktion von Immunzellen ermöglicht. Auch könnte durch die Abgabe von Stammzellen ins Blut ihre Zahl im Knochenmark reguliert und eine zu große Anhäufung verhindert werden. Dies nutzt man heute medizinisch, indem man periphere, im Blut zirkulierende Stammzellen isoliert und anstelle

## 2.2 • Die zentralen lymphatischen Organe: die Wiege unserer Immunzellen

■ **Tab. 2.1** Die lymphatischen Organe. Sie lassen sich in zentrale (primäre) und periphere (sekundäre) lymphatische Organe beziehungsweise Gewebe unterteilen. Die Aufgabe der zentralen lymphatischen Organe ist die Blutzellbildung (Hämatopoese) und die Reifung und Selektion der Zellen des adaptiven Immunsystems. Die peripheren lymphatischen Organe dienen dem Sammeln von Antigenen und der Präsentation der Antigene an T-Zellen, der Kommunikation zwischen den Immunzellen und der Auslösung einer primären Immunantwort. Bei einer primären Immunantwort hat das adaptive Immunsystem zum ersten Mal Kontakt mit einem bestimmten Erreger.

	Zentrale oder primäre lymphatische Organe	Periphere oder sekundäre lymphatische Organe
Organ/Gewebe	Knochenmark	Lymphknoten
	Thymus	Milz Knochenmark
		Mucosaassoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT): – Darmassoziiertes lymphatisches Gewebe (GALT) – Bronchienassoziiertes lymphatisches Gewebe (BALT) – Nasenassoziiertes lymphatisches Gewebe (NALT)
Funktion	Hämatopoese, Reifung und Selektion der B-Zellen im Knochenmark	Festhalten der Antigene Präsentation der Antigene Kommunikation zwischen Zellen des adaptiven Immunsystems und mit Zellen des angeborenen Immunsystems sowie mit Stromazellen
	Reifung und Selektion der T-Zellen im Thymus	Induktion einer primären Immunantwort Überlebenssignale für Plasmazellen

■ **Tab. 2.2** Zellen des Blutes. Angegeben sind die Normwerte von Erythrocyten, Thrombocyten und Leukocyten bei Erwachsenen beziehungsweise der prozentuale Anteil einiger Leukocyten-Subpopulationen, die Lebensdauer und die pro Tag gebildete Anzahl dieser Zellen.

	Normwerte im Blut (Erwachsener)	Gebildete Anzahl pro Tag	Lebensdauer im Körper (und als Blutprodukt)	Prozentualer Anteil der Leukocyten-Subpopulationen im Blut
<b>Erythrocyt</b>	4,0–5,5 Mio. $\mu\text{l}^{-1}$	200 Milliarden	120 Tage (45 Tage)	
<b>Thrombocyt</b>	150.000–400.000 $\mu\text{l}^{-1}$	220 Milliarden	5–10 Tage (5 Tage)	
<b>Leukocyt</b>	4500–8000 $\mu\text{l}^{-1}$			
<b>Granulocyt</b> – neutrophiler – eosinophiler – basophiler	3200–6700 $\mu\text{l}^{-1}$ 2200–6500 $\mu\text{l}^{-1}$ 50–360 $\mu\text{l}^{-1}$ 0–70 $\mu\text{l}^{-1}$	100–200 Milliarden	2–4 Tage 2–10 Tage ?	55–75 % 2–4 % 0–1 %
<b>Monocyt</b>	40–630 $\mu\text{l}^{-1}$	15 Milliarden	1–2 Tage im Blut, dann Wanderung ins Gewebe; dort Monate	2–7 %
<b>Lymphocyt</b>	1500–3000 $\mu\text{l}^{-1}$	1 Milliarde	3 Tage (1–2 % der B-Zellen) bis mehrere Jahre (Gedächtniszellen)	25–40 %

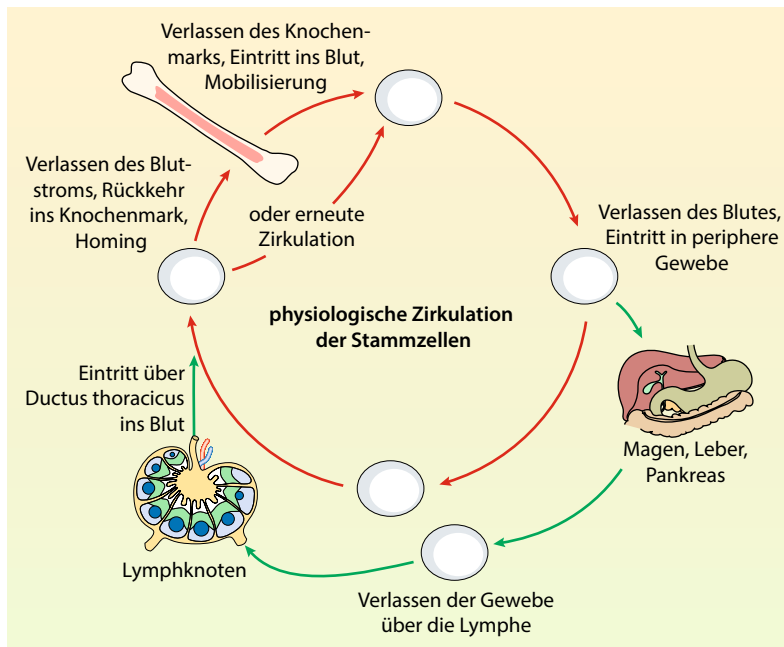
von Knochenmark transplantiert. Mobilisation und Homing der Stammzellen wird durch Adhäsionsmoleküle, Chemokine und andere Faktoren ihrer funktionellen Umgebung gesteuert (■ [Abb. 2.1](#)).

### Nischen im Knochenmark

Hämatopoetische Stammzellen sind täglich die Quelle von Milliarden neuer reifer Blutzellen (■ [Tab. 2.2](#)). Nur dadurch können gealterte, kranke oder zerstörte Erythrocyten und Leukocyten ersetzt werden. Die Mehrzahl der hämatopoetischen Stammzellen befindet sich im Knochenmark und bildet hier den Ausgangspunkt der Blutzellbildung. Fast alle Knochen enthalten Knochenmark, vor allem aber die Röhrenknochen (Arm- und Beinknochen), die platten Knochen des Schädeldachs, die Rippen, das Becken und das Brustbein. Es füllt die Hohlräume der Knochen, die sogenannte Knochenmarkhöhle, und Hohlräume der Knochenbälkchen (Spongiosa) aus. Man unterscheidet rotes

und gelbes Knochenmark. Die Blutzellbildung findet nur im roten Knochenmark statt.

Während beim Neugeborenen fast alle Knochen rotes Knochenmark besitzen, kommt es bei Erwachsenen nur im Innern der platten und kurzen Knochen vor. In den Schäften der Röhrenknochen wird es mit zunehmendem Alter durch das fetthaltige gelbe Knochenmark ersetzt. Die inneren Hohlräume der Knochen sind mit einem feinen Bindegewebe überzogen. Es wird als Endost bezeichnet. Vom Endost ausgehend, durchzieht retikuläres Bindegewebe die Hohlräume. Außerdem werden die Knochen von zahlreichen Blutgefäßen versorgt, die sich im Mark zu sogenannten Blutsinusoiden erweitern. Die Wände der Sinusoide werden von einem dünnen, durchbrochenen Endothel ausgekleidet, das keine Basalmembran besitzt. Dadurch wird die Auswanderung der im Knochenmark gebildeten Blutzellen in die Blutsinusoide ermöglicht. Im Knochenmark besiedeln die Stammzellen spezialisierte Nischen. Signale aus der Nische unterstützen ihr Über-



■ **Abb. 2.1 Mobilisation und Homing von Stammzellen.** Bei erwachsenen Säugetieren findet die Blutzellbildung vor allem im Knochenmark statt. Die Immunzellen entstehen aus hämatopoetischen Stammzellen. Doch einige Stammzellen verlassen das Knochenmark (Mobilisierung), zirkulieren im Blut und treten in die peripheren Gewebe ein. Diese verlassen sie über die Lymphe und gelangen über den Ductus thoracicus schließlich wieder zurück ins Blut. Von hier kehren sie entweder zurück ins Knochenmark (Homing) oder sie nehmen an einem weiteren Zyklus teil. (Verändert nach Laird *et al.*)

leben, Selbsterneuerung, Expansion und Differenzierung in reife Immunzellen. Die Nische besteht aus zellulären Komponenten wie Knochenbildungszellen (Osteoblasten), retikulären Stromazellen und Endothelzellen der Blutgefäße sowie der extrazellulären Matrix, an deren Aufbau wiederum die Osteoblasten durch die Produktion von Proteoglykanen und Glykoproteinen beteiligt sind. Es kommt ständig zu Interaktionen zwischen Stammzellen, Stromazellen und Komponenten der extrazellulären Matrix. Die Kommunikation erfolgt mithilfe von Adhäsionsmolekülen sowie ausgeschiedenen Wachstumsfaktoren, Lock- und Botenstoffen. Diese Signale können zum Beispiel zu einer Polarisierung der Stammzelle und zu asymmetrischen Zellteilungen führen. Während eine Tochterzelle einen Differenzierungsstopp erhält und Stammzelle bleibt, kann sich die andere Tochterzelle in Richtung der benötigten Blutzelle differenzieren. Einer der Faktoren ist der Stammzellfaktor (SCF), der auf der Plasmamembran von Stromazellen vorkommt und das Wachstum der Stammzellen fördert. Zusammen mit Chemokinen und Proteasen wie Mitgliedern der ADAM-Familie (ADAM: *a disintegrin and metalloproteinase*) entscheiden diese Signale auch über Verbleib der Stammzellen im Knochenmark oder deren Mobilisierung.

## Die Hämatopoese

Aus der undifferenzierten, multipotenten hämatopoetischen Stammzelle (► **Exkurs 2.1**) gehen Vorläuferzellen hervor, die ihre Stammzeleigenschaften (zum Beispiel die Fähigkeit zur Selbsterneuerung) verloren haben und deswegen eingeschränkt in ihren Entwicklungsmöglichkeiten sind. Sie stellen die Basis für zwei verschiedene hämatopoetische Zellreihen dar, die myeloische und die lymphatische Entwicklungsreihe. Während ihrer Reifung erlangen die Vorläuferzellen schrittweise die Funktionen, die für die reifen Zellen charakteristisch sind. Eigenschaften und Oberflächenmarker unreifer Zellen gehen dagegen verloren

(► **Abb. 2.2**). Ein Beispiel für einen Marker unreifer Zellen ist CD34, das auch zum Anreichern von peripheren Stammzellen aus dem Blut genutzt wird.

## Die myeloische Zell-Linie

Aus der myeloischen (myeloiden) Vorläuferzelle entwickeln sich eosinophile, basophile und neutrophile Granulocyten, Blutmonocyten und ihre gereifte Form, die Makrophagen der Gewebe, myeloide dendritische Zellen (DC) und Mastzellen. Diese Leukocyten stellen den größten Teil der angeborenen, unspezifischen Immunabwehr dar. Ihre Reifungsstufen sind in ► **Abb. 2.2** dargestellt. Außerdem entstehen in dieser Entwicklungsreihe auch die für den Sauerstofftransport zuständigen roten Blutkörperchen (Erythrocyten) und die aus den Megakaryocyten hervorgehenden Blutplättchen (Thrombocyten), die für die Blutgerinnung essenziell sind. Mit ihnen wollen wir uns hier nicht beschäftigen. Alle im Knochenmark herangereiften Zellen myeloiden Ursprungs gelangen schließlich in den Blutkreislauf und erfüllen je nach Typ dort oder in den Geweben ihre Funktion. Wie diese Zellen aussehen, soll im Folgenden kurz erläutert werden und ist in den ► **Abb. 2.2** und ► **Abb. 2.3** dargestellt. Welche Rolle ihnen im Immunsystem zukommt, wird in ► **Kap. 3** und ► **Kap. 4** genauer beschrieben.

## Polymorphkernige Granulocyten

Polymorphkernige Granulocyten sind sehr kurzlebig und werden je nach Subpopulation nach zwei bis zehn Tagen abgebaut. Nennenswert für diese Leukocyten ist ihr unregelmäßig geformter, also polymorpher Zellkern, der in drei bis vier Segmente unterteilt ist, und die reichhaltige Granulierung ihres Cytoplasmas. Aufgrund der unterschiedlichen Anfärbbarkeit dieser Granula werden drei Subpopulationen unterschieden: die neutrophilen, basophilen und eosinophilen Granulocyten.

Die **neutrophilen Granulocyten** stellen den größten Anteil (55–75 %) der im Blut zirkulierenden Leukocyten dar. Sie ent-

## Exkurs 2.1: Was sind Stammzellen?

Stammzellen sind unspezialisierte Vorläuferzellen, die eine besondere Fähigkeit besitzen: Zum einen produzieren sie differenzierte Tochterzellen mit speziellen Funktionen, gleichzeitig sind sie zur Selbsterneuerung fähig, um den Stammzellpool zu erhalten und aufzufüllen. Die Mechanismen, die diesen Prozessen zugrunde liegen, sind noch nicht vollständig geklärt. Wissenschaftliche Untersuchungen lassen vermuten, dass die Stammzellen Signale vom biologischen Mikromilieu bekommen, also von der „Nische“, in der sie lokalisiert sind. Um über lange Zeit erhalten zu bleiben, müssen Stammzellen solche Nischen aufsuchen. Stammzellen werden nach ihrem ontogenetischen Alter und ihrem Differenzierungspotenzial unterschieden. Die befruchtete Eizelle (Zygote) und die ersten daraus entstehenden

Zellen sind totipotent. Aus ihnen können alle Zellen des Organismus entstehen, einschließlich der extraembryonalen Zellen der Plazenta (Trophoblast). Nachdem die Morula aus dem Eileiter in den Uterus gewandert ist, setzen die ersten Differenzierungsprozesse ein. Es kommt zur Bildung der Blastocyste. Sie besteht aus dem außen liegenden Trophoektoderm (nach Implantation als Trophoblast bezeichnet), das die innen liegenden undifferenzierten Zellen, die sogenannte innere Zellmasse oder den Embryoblast, umgibt. In der inneren Zellmasse befinden sich die embryonalen Stammzellen. Aus ihnen gehen sämtliche Zellen des Embryos hervor, außer den Trophoblastzellen. Die embryonalen Stammzellen sind pluripotent. Die nach der Embryonalzeit im Körper eines Säugetieres vorkommenden Stammzellen werden als postembryonale Stammzellen

bezeichnet. Je nach Entwicklungsalter handelt es sich um fetale, neonatale oder adulte Stammzellen. Ihr Differenzierungspotenzial ist auf bestimmte Gewebe beschränkt. Als Beispiel sind die adulten hämatopoetischen Stammzellen zu nennen, die hauptsächlich im Knochenmark, aber auch in geringerem Umfang im Blut und in noch kleinerer Zahl im Gewebe von Erwachsenen vorkommen. Sie sind multipotent und dienen sowohl dem Austausch von kurzlebigen, reifen Effektorzellen als auch der verletzungsinduzierten Erneuerung von kranken oder geschädigten Tochterzellen. Adulte Stammzellen mit anderem Differenzierungspotenzial sind auch in der Haut, im Fettgewebe, in der Leber, im Gehirn und anderen Organen zu finden. Beispiele stellen die mesenchymalen und neuronalen Stammzellen dar.

halten eine Mischung aus basophilen und azidophilen Granula, die sich nur schwach anfärben lassen und deswegen als neutrophil bezeichnet werden. Im normalen, gesunden Gewebe sind neutrophile Granulocyten kaum zu finden. Sie gehören zu den wichtigsten Zellen der unspezifischen Immunabwehr im Kampf gegen Mikroorganismen, vor allem gegen Bakterien.

Die Funktion der **basophilen** und **eosinophilen** Granulocyten ist die Abwehr großer extrazellulärer Parasiten wie Würmer (Helminthen). Sie sind neben den Mastzellen auch an allergischen Reaktionen vom Soforttyp beteiligt. **Basophile Granulocyten**, deren Granula viele saure Proteoglykane enthalten und die durch basische Farbstoffe dunkelviolett bis schwarz gefärbt werden können, machen im menschlichen Blut nur einen Anteil von 0–1 % aus. Neue Untersuchungen zeigen, dass sie möglicherweise eine zentrale Funktion bei immunologischen Reaktionen auf bakterielle Proteine und Eiweiße aus Impfstoffen haben. Nach Bindung dieser Proteine setzen sie Cytokine wie Interleukin-4 (IL-4) und IL-6 frei, die wiederum B-Zellen zur Antikörperbildung stimulieren. Die Granula der **eosinophilen Granulocyten** speichern argininreiche, basische Proteine, die durch den roten, sauren Farbstoff Eosin angefärbt werden können. Durch ihre unterschiedlichen Granula (saure versus basische Granula) sind basophile und eosinophile Granulocyten zur Arbeitsteilung befähigt. Vereinfacht ausgedrückt: Was die eine Zelle nicht töten kann, fällt der anderen zum Opfer. Eosinophile halten sich meist in Geweben auf und repräsentieren nur 2–4 % der Leukocyten im Differenzialblutbild. Unter normalen Umständen werden Eosinophile nur in sehr geringer Zahl im Knochenmark gebildet. Die Bildung von eosinophilen und basophilen Granulocyten unterliegt im Knochenmark einer wechselseitigen Kontrolle, an der Cytokine wie IL-3, IL-5 und Wachstumsfaktoren wie TGF- $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ) und GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) beteiligt sind. Bei Infektionen und anderen Entzündungsreaktionen wird die Produktion der eosinophilen Granulocyten erhöht und ihre Zahl steigt im Blut dramatisch an. Verantwortlich für die vermehrte Bildung sind von T-Helfer-2-Zellen ( $T_H2$ -Zellen) ausgeschüttete Cytokine wie

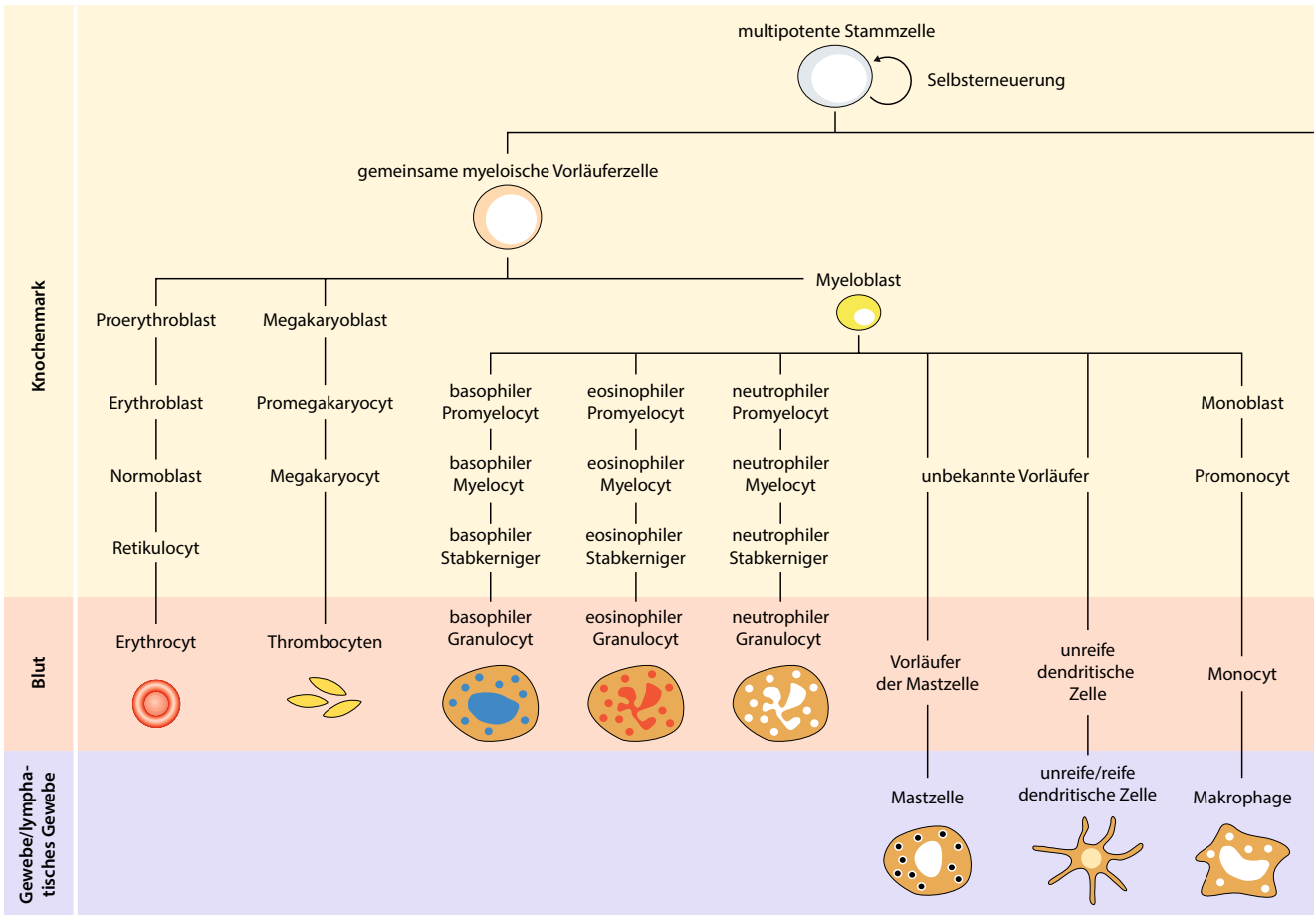
IL-5. Da eosinophile Granulocyten in der Peripherie ebenfalls IL-5 bilden, kommt es zu einer Verstärkung der Zellproduktion (positive Rückkopplung). Das Verlassen des Blutstroms (Extravasation) und die Einwanderung der eosinophilen Zellen in ein Gewebe erfolgt unter der strengen Kontrolle von vaskulären Adhäsionsmolekülen und den Chemokinen CCL11, CCL24 und CCL26, die unter dem Begriff Eotaxine zusammengefasst werden. Eotaxine scheinen auch das Wanderungsverhalten von basophilen Granulocyten zu beeinflussen.

### Mastzellen

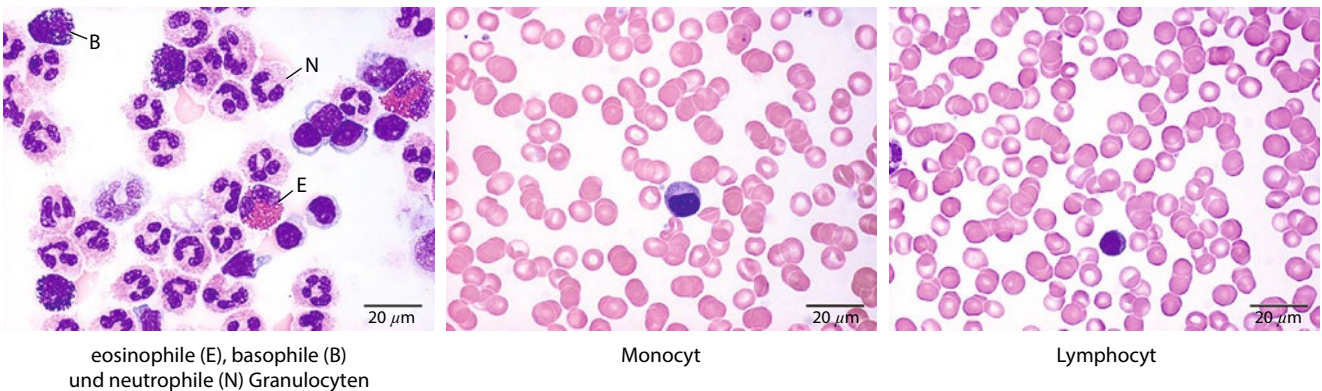
Die Vorläuferzellen der Mastzellen im Knochenmark und Blut sind nur unzureichend bekannt. Die Mastzellen sind typische Zellen der Gewebe und reifen auch hier. Untersuchungen im Tiermodell zeigten, dass der Stammzellfaktor, IL-3 und die von  $T_H2$ -Zellen produzierten Cytokine IL-4 und IL-9 die Entwicklung dieser Zellen maßgeblich beeinflussen. Man unterscheidet zwei Arten von Mastzellen, die sich in ihrer Gewebeverteilung und in ihren intrazellulären Granula unterscheiden. Die **mucosaassoziierten Mastzellen** sind im Darm und in den Atemwegen besonders häufig und stellen eine erste Verteidigungslinie gegen eindringende Parasiten dar. In ihrem Innern beherbergen sie große Granula, in denen unter anderem Histamin, Heparin und die charakteristische Tryptase gespeichert sind. Ihre Differenzierung ist abhängig von IL-3, das von anwesenden T-Zellen ausgeschieden wird. Die **bindegewebeassoziierten Mastzellen** sind beim Menschen in der Haut und im interstitiellen Bindegewebe der Organe zu finden. Im Gegensatz zu den Mastzellen der Schleimhäute enthalten ihre Granula außer Tryptase auch Carboxypeptidase, Chymase und Cathepsin G. Ihre Differenzierung erfolgt T-Zell-unabhängig.

### Monocyten und Makrophagen

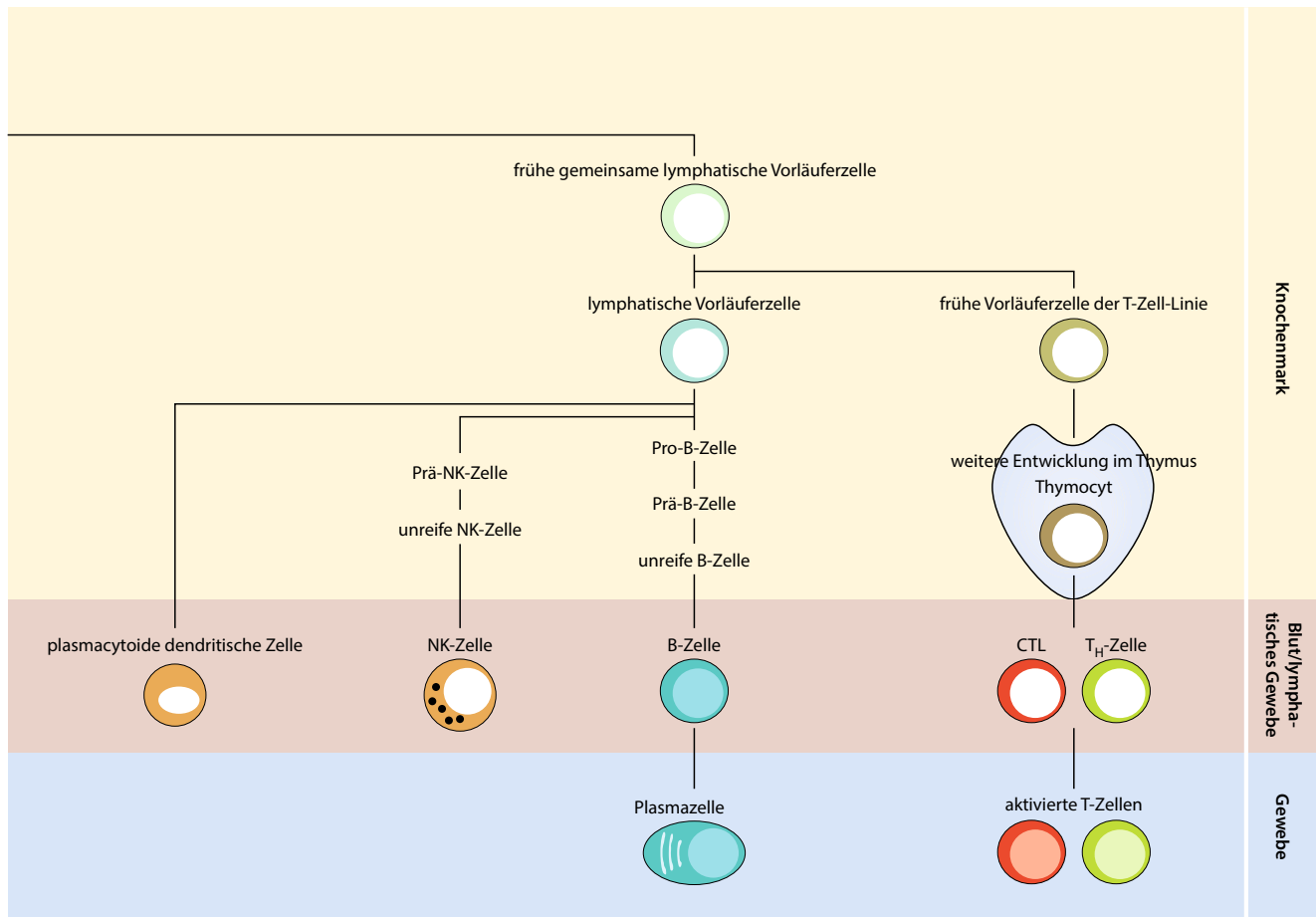
Sie stammen von Promonocyten des Knochenmarks ab und entwickeln sich unter Einfluss verschiedener Cytokine und Wachstumsfaktoren wie GM-CSF und M-CSF zu Monocyten, die ins Blut abgegeben werden. Dort stellen sie zwei bis sieben Prozent



■ **Abb. 2.2 Der hämatopoetische Stammbaum.** Die Leukozyten, Erythrozyten und Thrombocyten leiten sich von multipotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark ab. Die Stammzellen sind zum einen zur Selbsterneuerung fähig, zum anderen teilen sie sich und erzeugen myeloide und lymphatische Vorläuferzellen. Aus der myeloiden Vorläuferzelle entstehen über mehrere Entwicklungsstufen neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten, Monozyten, myeloide dendritische Zellen, Mastzellen, aber auch die roten Blutkörperchen und die Blutplättchen. In der lymphatischen Reihe werden NK-Zellen,



■ **Abb. 2.3 Histologische Darstellung der Immunzellen des Menschen.** Charakteristisch für **Granulozyten** sind der polymorphe Zellkern und die starke Granulierung des Cytoplasmas. Im Gegensatz zu **Neutrophilen** (N) können die Granula bei basophilen (B) und eosinophilen (E) Granulozyten durch entsprechende Färbungen deutlich dargestellt werden. **Basophile Granulozyten** besitzen Granula mit vielen sauren Proteoglykanen. Sie werden durch basische Farbstoffe dunkelviolett bis schwarz gefärbt. Die Granula der **eosinophilen Granulozyten** sind reich an argininhaltigen, basischen Proteinen, die durch den roten, sauren Farbstoff Eosin angefärbt werden können. **Monozyten** sind mit etwa 15 µm die größten Blutzellen. Sie besitzen einen relativ großen Anteil an Cytoplasma und einen ovalen bis nierenförmigen Zellkern. **Lymphocyten** im Blut sind kleine Zellen mit großem Zellkern und wenig Cytoplasma



plasmacytoide dendritische Zellen (pDC) und die Zellen des adaptiven Immunsystems, die B-Zellen und die Vorläufer der T-Zellen, gebildet. Während die B-Zellen den größten Teil ihrer Entwicklung im Knochenmark durchmachen, wandern die T-Zellen auf einer frühen Vorläuferstufe aus dem Knochenmark aus und gelangen über das Blut zum Thymus. Dort reifen sie zu immunkompetenten T-Zellen heran. CTL: cytotoxischer T-Lymphocyt

der zirkulierenden Leukocyten dar. Mit einem Durchmesser von etwa 15 µm sind Monocyten die größten Blutzellen. Im mikroskopischen Bild zeigen sie einen relativ großen Anteil an Cytoplasma und einen ovalen bis nierenförmigen Zellkern. Ihr Cytoplasma enthält viele lysosomale Enzyme. Monocyten zirkulieren für etwa 20 bis 30 Stunden im Blut und wandern schließlich in Organe und Gewebesysteme aus. Dort reifen sie zu Makrophagen. Monocyten und Makrophagen gehören neben den Granulocyten und den dendritischen Zellen zu den Phagocyten des Immunsystems. Im Gegensatz zu den neutrophilen Granulocyten sind sie langlebige Zellen.

### Dendritische Zellen

Sie sind die dritte Phagocytengruppe des Immunsystems und gehören zusammen mit den Monocyten, Makrophagen und den B-Zellen zu den „professionellen“ antigenpräsentierenden Zellen des Immunsystems. Sie wurden Mitte der 1970er-Jahre von Ralph Steinman beschrieben, der sie zuerst in der Milz entdeckte. Ihren Namen (lat. *dendriticus*, verzweigt) haben sie von ihren langen, fingerförmigen cytoplasmatischen Ausläufern, die ihnen eine sternförmige Gestalt verleihen (aber nur innerhalb von Geweben). DC stammen von hämatopoetischen

Stammzellen im Knochenmark ab (*progenitor DC*: Vorläuferzelle im Knochenmark) und gelangen über das Blut (*precursor DC*: Vorläuferzelle im Blut) ins Gewebe und werden dort ortsansässig (*immature* oder unreife DC). Im Gewebe sind die cytoplasmatischen Ausläufer der unreifen dendritischen Zellen fortwährend in Bewegung, strecken sich durch die *tight junctions* der Deckgewebe, werden zurückgezogen und an anderer Stelle wieder ausgestreckt. Dadurch sind sie in der Lage, überall Antigene aufzuspüren. Die unreifen DC nehmen die eingefangenen Antigene auf, degradieren sie in ihrem Innern, prozessieren und präsentieren sie auf MHC-Klasse-I- und MHC-Klasse-II-Molekülen (► [Abschn. 5.1](#)). Als Reaktion auf Gefahrensignale werden die unreifen DC des Gewebes zu reifen DC, die nun einem chemotaktischen Gradienten folgend in die lymphatischen Organe wandern und dort mit T-Zellen interagieren. Neuere Untersuchungen zeigen, dass sie im lymphatischen Gewebe auch mit B-Zellen und NK-Zellen in Wechselwirkung treten und maßgeblich an deren Reifung (B-Zellen) und Aktivierung (NK-Zellen) beteiligt sind. DC umfassen eine sehr heterogene Gruppe von Zellen, deren genaue Entwicklungsstufen im Rahmen der Hämatopoese noch unklar sind. So unterscheidet man zum Beispiel die CD14-negativen Langerhans-Zellen der Epidermis,

Schleimhaut und Lunge von den CD14-exprimierenden interstitiellen dendritischen Zellen. Auch können unter dem Einfluss des Mikromilieus der Gewebe unreife DC zu Makrophagen und umgekehrt Monocyten zu dendritischen Zellen werden. Neben den myeloischen dendritischen Zellen existiert auch eine kleine Untergruppe, die einer lymphatischen Vorläuferzelle entstammt. Dabei handelt es sich um die sogenannten plasmacytoiden dendritischen Zellen (pDC).

### Die lymphatische Zell-Linie

Die frühen lymphatischen Vorläuferzellen können zu T-Lymphocyten, B-Lymphocyten oder natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) werden (■ Abb. 2.2). Auch die plasmacytoiden dendritischen Zellen (pDC) entstehen in der lymphatischen Zellreihe. Im Gegensatz zu den Lymphocyten des adaptiven Immunsystems (T- und B-Zellen) besitzen NK-Zellen und pDC keinen antigenspezifischen Rezeptor. Sie werden deshalb dem angeborenen, unspezifischen Immunsystem zugerechnet. NK-Zellen können trotzdem virusinfizierte Zellen und Tumorzellen von normalen Zellen unterscheiden. Wie dies geschieht, werden wir in ► Kap. 3 betrachten. Im Folgenden soll auf die Entwicklung der Lymphocyten näher eingegangen werden.

Wann die Trennung in T- und B-Zell-Linie innerhalb der lymphatischen Reihe erfolgt, ist noch umstritten. Möglicherweise gehen die T-Zell-Vorläufer direkt aus der frühen gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzelle hervor. Wichtig ist, dass die frühe lymphatische Vorläuferzelle auf ihrer Oberfläche die Rezeptortyrosinkinase FLT3 exprimiert, die mit den Liganden FLT3L (FLT3-Ligand) und dem Stammzellfaktor auf den Stromazellen in Wechselwirkung steht. Verstärkt werden diese direkten Zell-Zell-Kontakte durch Adhäsionsmoleküle. Die über FLT3 gesendeten Signale leiten Wachstum und die weitere Differenzierung der Vorläuferzelle ein. Sie exprimiert jetzt den Interleukin-7-Rezeptor (IL-7R). Über ihn vermittelt IL-7, das von den Stromazellen im Knochenmark gebildet wird, Überlebenssignale für die Vorläuferzellen der B- und T-Zellen.

### Knochenmark und B-Zell-Entwicklung

B-Zellen haben ihren Namen ursprünglich von ihrem Bildungsorgan bei Vögeln, der *Bursa fabricii*. Dabei handelt es sich um ein sackförmiges lymphatisches Organ am Dach der Kloake. Beim Menschen und bei allen anderen daraufhin untersuchten Säugetieren entstehen die B-Zellen im Knochenmark, daher erhielt der Buchstabe B hier nachträglich die Bedeutung des englischen Wortes für Knochenmark: *bone marrow*.

In der B-Zell-Reihe induziert IL-7 den B-Zell-linienspezifischen Transkriptionsfaktor E2A. E2A und IL-7 führen zur Expression eines frühen B-Zell-Faktors (*early B cell factor*; EBF), der die Zellen auf die B-Zell-Reihe festlegt (■ Abb. 2.2 und ■ Abb. 2.4). Die erste Zelle, die in der B-Zell-Reihe aus der lymphatischen Vorläuferzelle hervorgeht, wird als frühe Pro-B-Zelle bezeichnet. Sie beginnt mit der Umlagerung der Immunglobulingene (► Kap. 6). Es werden zunächst schwere  $\mu$ -Ketten der Immunglobulinklasse M (IgM) gebildet, die jedoch nicht allein auf die Zelloberfläche transportiert werden können. Sie verbinden sich im endoplasmatischen Reticulum der Zelle mit einem von zwei Ersatzproteinen ( $\lambda 5$  und VpreB) für die leichte Kette. Diese Ersatzproteine werden als

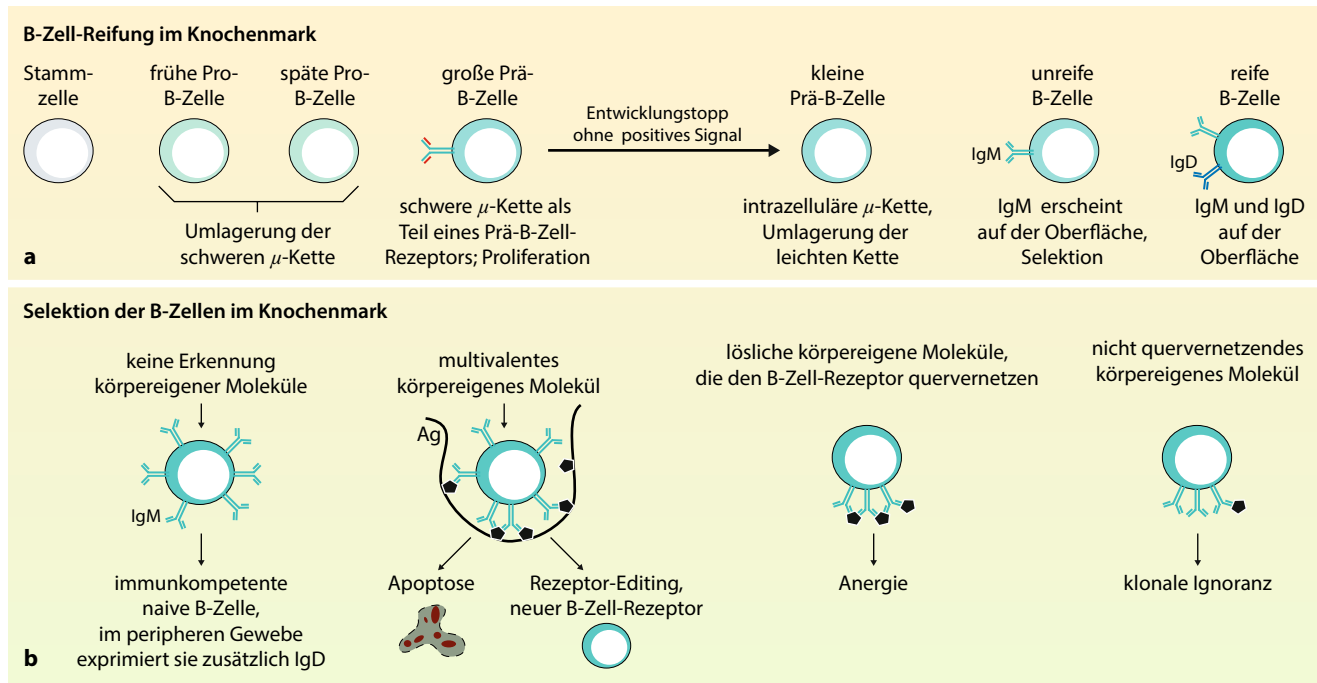
*surrogate light chains* bezeichnet und entsprechen in ihrer Struktur der leichten Kette des B-Zell-Rezeptors, besitzen aber keine antigenspezifischen Bindungsstellen. Sie werden also von Genen codiert, die sich nicht umordnen und in jeder B-Vorläuferzelle gleich sind. Dieser Prä-B-Zell-Rezeptor befindet sich hauptsächlich im Cytoplasma, erscheint aber auch auf der Zelloberfläche und ist mit den an der Signaltransduktion beteiligten invarianten Proteinen Ig $\alpha$  und Ig $\beta$  assoziiert. In diesem Entwicklungsstadium wird die B-Vorläuferzelle als große Prä-B-Zelle bezeichnet.

Die großen Prä-B-Zellen teilen sich rege. Danach differenzieren sie sich zu kleinen ruhenden Prä-B-Zellen. Bindungen des Prä-B-Zell-Rezeptors an einen noch unbekanntem Liganden senden Signale in die Zelle und führen zu Umlagerung der leichten B-Zell-Rezeptorketten. An der Signalgebung sind die Bruton-Tyrosinkinase und das Signalmolekül BLNK beteiligt. Mutationen im Gen, das für die Bruton-Tyrosinkinase codiert, führen beim Menschen zum Bruton-Syndrom, einer Immunschwäche, bei der keine reifen B-Zellen gebildet werden (► Kap. 16). Durch die angestoßene Umlagerung der leichten B-Zell-Rezeptorketten wird die Bildung und Expression der Ersatzketten eingestellt. Aber auch die Umlagerung neuer schwerer Ketten wird blockiert. Diese Blockade erzwingt einen **Allel-Ausschluss**, das heißt, innerhalb der diploiden Zelle wird nur eines der beiden Allele für die schwere Kette exprimiert (das gilt auch für die leichte Kette). Dadurch wird verhindert, dass B-Zellen mit zwei oder mehr Rezeptorspezifitäten auf einer Zelle entstehen. Würde eine leichte Immunglobulinkette aus Gensegmenten erfolgreich hergestellt, stoppen auch die Umordnungsprozesse der leichten Kette. Neben dem Allel-Ausschluss kommt es bei den leichten Ketten noch zu einem Isotypen-Ausschluss, das heißt, die einzelne B-Zelle exprimiert nur einen Typ der leichten Kette ( $\kappa$ - oder  $\lambda$ -Kette). Es erscheinen nun vollständige IgM-Moleküle auf der Zelloberfläche, die mit den beiden Signalproteinen Ig $\alpha$  und Ig $\beta$  assoziiert sind. Die B-Zelle wird jetzt als unreife B-Zelle bezeichnet. Schafft es eine B-Zelle nicht, einen funktionellen Antikörper auf der Oberfläche zu exprimieren, so stirbt sie durch Apoptose (**positive Selektion**).

Unreife B-Zellen durchlaufen jetzt einen Selektionsprozess, bei dem die exprimierten membranständigen IgM-Moleküle (B-Zell-Rezeptor) auf Autoreaktivität geprüft werden (**negative Selektion**) (■ Abb. 2.4). Die in den zentralen lymphatischen Organen (Knochenmark und Thymus) erzeugte Toleranz wird als **zentrale Toleranz** bezeichnet. B-Zellen, die keine körpereigenen Antigene binden, reifen heran, verlassen das Knochenmark und wandern über das Blut in die peripheren lymphatischen Organe, wo sie neben IgM auch IgD (natürlich mit der gleichen Rezeptorspezifität) auf ihrer Oberfläche exprimieren und zu zirkulierenden naiven B-Zellen heranreifen.

Unreife B-Zellen, deren B-Zell-Rezeptoren im Knochenmark multivalente körpereigene Moleküle erkennen und dadurch quervernetzt werden, treten entweder in den programmierten Zelltod (Apoptose) ein und werden aus dem B-Zell-Pool entfernt oder durchlaufen ein sogenanntes **Rezeptor-Editing**. Bei diesem Prozess verändern sie ihre Rezeptorspezifität. Dies ist möglich, weil in der unreifen B-Zelle die an der Genumlagerung beteiligten Proteine noch vorhanden sind. Kommt es also durch Erkennen von multivalenten Selbst-Antigenen zu einer Aktivierung der B-Zelle, dann geht die Umlagerung der Gene





**Abb. 2.4 Die Reifung und Selektion der B-Zellen.** a) **Reifung der B-Zellen.** Am Anfang steht die hämatopoetische Stammzelle. Nachdem aus ihr hervorgehende Vorläuferzellen auf die B-Zell-Linie festgelegt wurden, beginnt die frühe Pro-B-Zelle mit der Umlagerung der Immunglobulingene. Sie werden in der späten Pro-B-Zelle weitergeführt. Es werden zunächst schwere  $\mu$ -Ketten gebildet. Um auf die Zelloberfläche gelangen zu können, lagern sie sich in der Zelle mit einer Ersatzkette zusammen, die aber keine antigenspezifische Bindungsstelle besitzt. Dieser Prä-B-Zell-Rezeptor befindet sich hauptsächlich im Cytoplasma, erscheint aber auch auf der Zelloberfläche und ist mit den invarianten Signalproteinen Ig $\alpha$  und Ig $\beta$  assoziiert. Die B-Vorläuferzelle wird nun als große Prä-B-Zelle bezeichnet. Die großen Prä-B-Zellen proliferieren und entwickeln sich dann zu kleinen ruhenden Prä-B-Zellen. Diese beginnen mit der Umlagerung der leichten B-Zell-Rezeptorketten. War die Umlagerung erfolgreich, erscheinen nun vollständige IgM-Moleküle auf der Zelloberfläche. Die B-Zelle wird jetzt als unreife B-Zelle bezeichnet. Unreife B-Zellen durchlaufen einen Selektionsprozess, bei dem sie auf Autoreaktivität geprüft werden. b) **Selektion der B-Zellen.** B-Zellen, die tolerant gegenüber körpereigenen Antigenen sind, verlassen das Knochenmark und wandern in die peripheren lymphatischen Organe. Hier vollenden sie ihre Reifung und stellen durch alternatives Spleißen der mRNA zusätzlich zur  $\mu$ -Kette noch eine schwere  $\delta$ -Kette her. Es erscheint deshalb neben IgM auch IgD auf ihrer Oberfläche (a). Erkennt der B-Zell-Rezeptor (IgM) im Knochenmark multivalente körpereigene Moleküle, stirbt die B-Zelle entweder durch Apoptose oder durchläuft ein Rezeptor-Editing, das heißt, die Gene für die leichte Kette werden so lange umgelagert, bis eine taugliche leichte Kette gebildet wurde oder alle Gensegmente verbraucht sind. Reagieren unreife B-Zellen auf körpereigene kleine, lösliche Proteine mit wenigen Bindungsstellen, die zu keiner starken Quervernetzung der B-Zell-Rezeptoren führen, werden sie reaktionsunfähig (anerg). Treffen unreife B-Zellen auf lösliche monovalente Antigene, die keine Signalübertragung ins Zellinnere auslösen, ignorieren die B-Zellen dieses Antigen und setzen ihre normale Entwicklung fort. Sie sind potenziell gefährlich. (Verändert nach Murphy, Travers und Walport.)

für die leichte Kette weiter. Ist der neu gebildete B-Zell-Rezeptor nicht autoreaktiv, dann setzen die unreifen B-Zellen ihre normale Entwicklung fort. Reagiert auch der neue B-Zell-Rezeptor mit körpereigenen Strukturen, dann gehen die Umlagerungen weiter, bis schließlich eine taugliche leichte Kette gebildet wurde oder alle Gensegmente verbraucht sind. Bleibt die Zelle autoreaktiv, stirbt sie schließlich durch Apoptose.

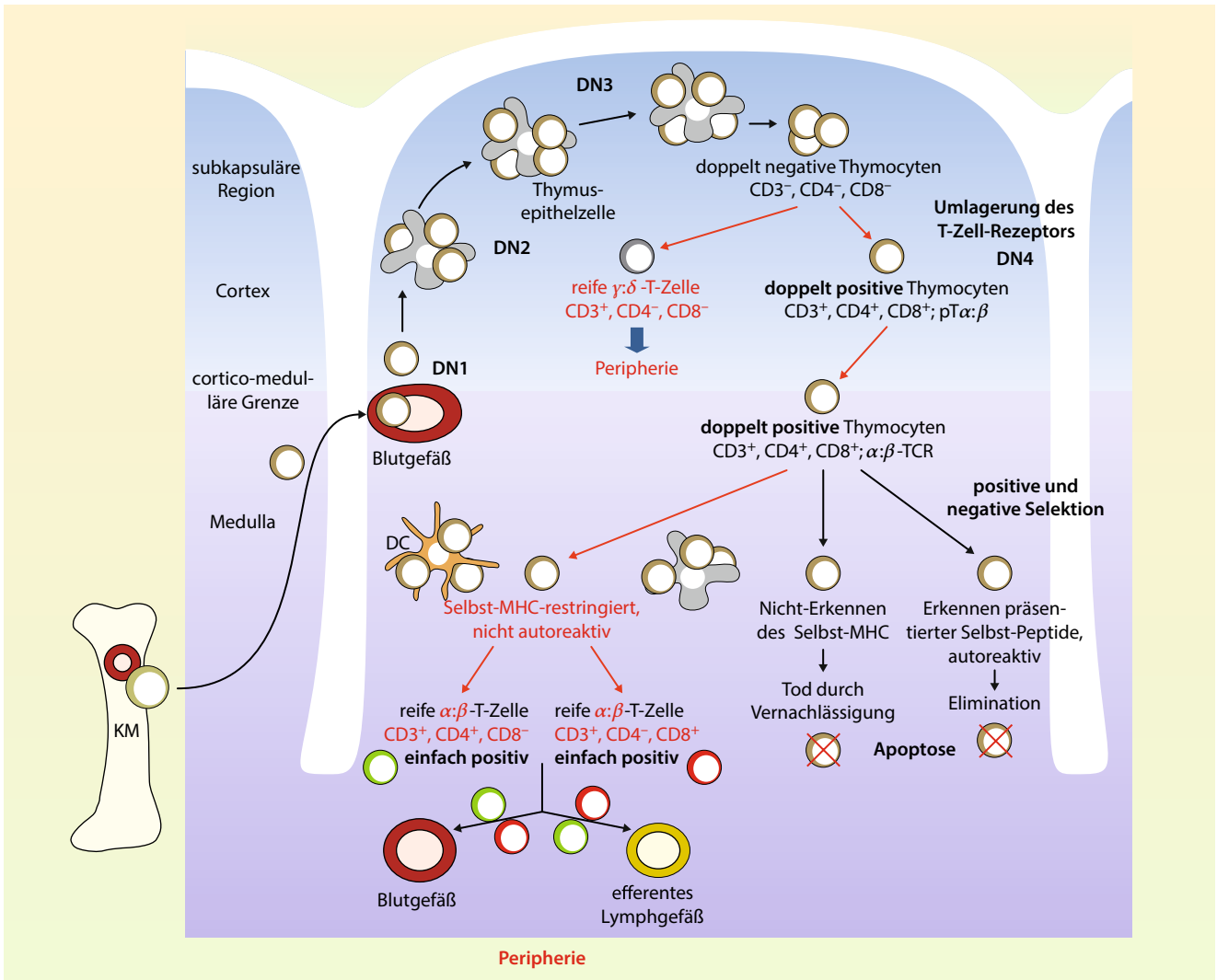
Reagieren unreife B-Zellen auf körpereigene kleine, lösliche Proteine mit wenigen Bindungsstellen, die zu einer geringen Quervernetzung der B-Zell-Rezeptoren führen, werden sie anerg. Sie verlieren also ihre Reaktivität auf dieses Antigen. Sie wandern in die Peripherie, reifen, exprimieren zusätzlich IgD auf ihrer Oberfläche, bleiben aber reaktionsunfähig und können sich in der Regel nicht in Konkurrenz mit normalen B-Zellen behaupten.

Treffen unreife B-Zellen auf lösliche monovalente Antigene, die zur keiner Quervernetzung der B-Zell-Rezeptoren führen, gelangen keine Signale ins Zellinnere. Die Zellen ignorieren dieses Antigen und setzen ihre normale Entwicklung fort. Sie sind potenziell gefährlich und können an Autoimmunerkrankungen beteiligt sein (Abb. 2.2 und Abb. 2.4).

Während ihrer Entwicklung im Knochenmark bleiben die reifenden B-Zellen nicht an einem Ort. Die ursprünglichen Stammzellen befinden sich noch am Endost, die weiteren Entwicklungsstadien (späte Pro-B-Zelle, große Prä-B-Zelle, kleine Prä-B-Zelle, unreife B-Zelle) verlagern sich immer weiter zum zentralen Sinus der Knochenmarkhöhle. Die Positionierung der einzelnen Reifungsstadien wird von Chemokinen bestimmt. Nachdem die B-Zellen die Selektionsprozesse durchlaufen haben, verlassen sie das Knochenmark über die Sinusoide und wandern über das Blut in die peripheren lymphatischen Organe und vollenden hier ihre Entwicklung.

## Der Thymus und die Entwicklung der T-Zellen

Während sich der größte Teil der B-Zell-Reifung im Knochenmark abspielt, wandern die künftigen T-Zellen auf einer sehr frühen Vorläuferstufe aus dem Knochenmark aus, gelangen in das Blut und wandern schließlich in den Thymus ein und reifen hier zu immunkompetenten T-Zellen heran (Abb. 2.5). Von diesem



**Abb. 2.5 Entwicklung und Selektion der T-Zellen im Thymus.** T-Vorläuferzellen verlassen auf einer frühen Entwicklungsstufe das Knochenmark (KM) und wandern in den Thymus im Bereich der cortico-medullären Grenze ein. Die Thymusrinde (Cortex) besteht aus unreifen Thymocyten, corticalen Thymus-Epithelzellen und einigen Makrophagen. Das Thymusmark (Medulla) besteht aus reifen Thymocyten, medullären Thymus-Epithelzellen, Makrophagen und dendritischen Zellen. Im Thymus wandern die frühen Thymocyten in den subkapsulären Bereich der Rinde. Sie tragen noch keine typischen T-Zell-Marker wie T-Zell-Rezeptor, CD3, CD4 und CD8. Da sie keine CD4- und CD8-Moleküle exprimieren, werden sie als doppelt negativ (DN) bezeichnet. Im DN1-Stadium proliferieren sie und werden auf die T-Zell-Linie festgelegt. Im DN2-Stadium beginnen die Thymocyten ihre  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -T-Zell-Rezeptorketten umzulagern. Die Umlagerungen setzen sich im DN3-Stadium fort und entscheiden, ob die Thymocyten sich zu T-Zellen mit einem  $\gamma$ : $\delta$ -T-Zell-Rezeptor ( $\gamma$ : $\delta$ -T-Zellen) oder zu T-Zellen mit einem  $\alpha$ : $\beta$ -T-Zell-Rezeptor ( $\alpha$ : $\beta$ -T-Zellen) entwickeln. Entsteht vor dem  $\gamma$ : $\delta$ -Rezeptor eine funktionelle  $\beta$ -Kette, erscheint diese mit einer  $\alpha$ -Ersatzkette (pT $\alpha$ ) und CD3-Molekülen auf der Zelloberfläche der Thymocyten. Die Zelle wird auf die  $\alpha$ : $\beta$ -Linie festgelegt. Dieses Stadium bezeichnet man als DN4. Es folgt die Expression der Corezeptoren CD4 und CD8. Die Zellen werden jetzt als doppelt positiv bezeichnet. Nach raschen Zellteilungen beginnt die Genumlagerung der  $\alpha$ -Kette. Die Thymocyten exprimieren nun den endgültigen  $\alpha$ : $\beta$ -T-Zell-Rezeptor. Jetzt treten die Zellen in die Selektionsprozesse ein. Die positive Selektion findet im inneren Rindenebereich statt und wird durch die Thymus-Epithelzellen durchgeführt. All jene doppelt positiven T-Zellen müssen sterben, die mit ihrem  $\alpha$ : $\beta$ -T-Zell-Rezeptor keine MHC-Klasse-I- oder MHC-Klasse-II-Moleküle erkennen. T-Zellen, die mit dem  $\alpha$ : $\beta$ -T-Zell-Rezeptor MHC-I-Moleküle erkennen, werden zu einfach positiven CD8-T-Zellen (CD8<sup>+</sup>-T-Zellen). Solche, die an MHC-II-Moleküle binden, werden zu einfach positiven CD4-T-Zellen (CD4<sup>+</sup>-T-Zellen). Die **negative Selektion** erfolgt überwiegend bei einfach positiven T-Zellen in Cortex und Mark. Reagiert der T-Zell-Rezeptor einer sich entwickelnden T-Zelle auf Selbst-Peptide, die von den MHC-Molekülen im Thymus präsentiert werden, stirbt sie durch Apoptose. Die Präsentation der Selbst-Peptide erfolgt durch DC, Makrophagen und Thymus-Epithelzellen. Immunkompetente T-Zellen verlassen nun den Thymus über Blutgefäße und efferente Lymphgefäße.  $\gamma$ : $\delta$ -T-Zellen erkennen die Antigene nicht in Verbindung mit klassischen MHC-Molekülen. Ebenfalls im Thymus entstehen NKT-Zellen, die hauptsächlich mit CD1-Molekülen interagieren und nur eine geringe Diversität haben, und CD4<sup>-</sup>-regulatorische T-Zellen (nicht gezeigt). (Verändert nach Murphy, Travers und Walport.)

Organ haben T-Zellen auch ihren Namen: thymus(T)-abhängige Zelle oder T-Zelle.

Der Thymus ist ein lymphatisches Organ, das im Brustkorb hinter dem Brustbein und über dem Herzen liegt. Er entsteht früh in der Embryonalentwicklung und ist ein Kopfdarmderivat aus der 3. und 4. Schlundtasche. Im Gegensatz zu allen anderen

lymphatischen Organen, die ausschließlich aus dem mittleren Keimblatt (Mesoderm) hervorgehen, besteht der Thymus aus Strukturen, die sich aus allen drei Keimblättern bilden. Er wird daher auch als lymphoepitheliales Organ bezeichnet. Beim Menschen ist der Thymus bei der Geburt voll ausdifferenziert und erreicht seine im Verhältnis zur Körpergröße maximale relative



<http://www.springer.com/978-3-662-44842-7>

Immunologie für Einsteiger

Rink, L.; Kruse, A.; Haase, H.

2015, XIII, 271 S. 150 Abb., 130 Abb. in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-662-44842-7