

HÄMATOLOGISCHER ATLAS

**Morphologie und Funktion der Zellen von Blut und Knochenmark sowie
Darstellung hämatologisch wichtiger Krankheitsbilder**

von

Horst Stobbe

Dr. med., Oberarzt der I. Med. Univ.-Klinik, Charité, Berlin

Mit 233 Farb- und 160 Phasenkontrastmikrophotos



AKADEMIE-VERLAG · BERLIN

1959

Erschienen im Akademie-Verlag GmbH, Berlin W 8, Mohrenstraße 39

202 · 100/724/59

Copyright 1959 by Akademie-Verlag GmbH, Berlin

Alle Rechte vorbehalten

Autotypien: Sinsel & Co., KG, Leipzig

Satz und Druck: Druckerei Volksstimme Magdeburg, IV-14-48

Einband: Druckhaus „Maxim Gorki“, Altenburg

Bestell- und Verlagsnummer: 5198

Printed in Germany

ES 17 F 1

HORST STOBBE · HÄMATOLOGISCHER ATLAS

VORWORT

Das Wissen um Morphologie und Funktion der Blut- und Knochenmarkzellen sowie ihrer Reaktions- und Neoplasiemöglichkeiten ist nicht nur für spezielle hämatologische Fragestellungen, sondern auch allgemein für die ärztliche Diagnostik unumgänglich.

Dabei bietet sich die hämatologische Untersuchungsmethodik durch ihre Einfachheit am Krankenbett und beim Tierexperiment, also in Praxis und Forschung, geradezu an. Oft sind allerdings die Aussagemöglichkeiten überhaupt oder aber ihre Grenzen bei den verschiedenen hämatologisch-zytologischen Verfahren nicht bekannt.

Das Studium der morphologischen Hämatologie wird durch das Vorliegen von Abbildungsmaterial stets sehr erleichtert. Jedoch werden kleine Übersichtstafeln meist vom Lernenden als nicht ausreichend empfunden. Große kostspielige Bildbände gelangen bekanntlich leider selten in die Hände interessierter Ärzte, Studenten oder medizinisch-technischer Assistentinnen. In dem vorliegenden Atlas wird versucht, in dieser Hinsicht einen Mittelweg zu beschreiten.

Sowohl bereits seit Jahrzehnten bekannte, wie auch neu eingeführte Färbemethoden für Blutpräparate vermögen nicht nur die Strukturverhältnisse, sondern teilweise auch die chemische Zusammensetzung und das Fermentgeschehen der Zellen zu klären. Besonderer Wert wurde in diesem Atlas auf die panoptischen Färbungen gelegt. Diese tagtäglich bewährten, alten Methoden werden besonders durch die modernen Verfahren der Nativblutbeobachtungen wesentlich ergänzt, so daß dadurch weitere Fortschritte in der Hämatologie zu erwarten sind.

Der Atlas soll Ausdruck dieser Verbindung alter und neuer Methoden sein. Er bietet erstmals eine Gegenüberstellung von fixierten, gefärbten Blutzellen auf Farbmikrophotographien (Color-Umkehrfilm, VEB Agfa-Wolfen) mit vitalen, im Phasenkontrastverfahren erfaßten Zellen auf Schwarz-Weiß-Aufnahmen. Einige Phasenkontrastserienphotographien verdeutlichen Bewegungsvorgänge einzelner Zellen.

Insgesamt wurden 233 Farb- und 160 Schwarz-Weiß-Einzelaufnahmen zu 236 Abbildungen zusammengestellt. Die Anordnung der Bilder auf den jeweils rechten Buchseiten bot die Möglichkeit, neben den zugehörigen Legenden auch kurze Ausführungen über Morphologie und Funktion der bildlich wiedergegebenen Zellen auf der entsprechenden Gegenseite hinzuzufügen.

Für diejenigen, welche zwar mit dem Ausstrichverfahren vertraut sind, das Einarbeiten mit dem Phasenkontrastverfahren aber bisher scheuten, wird dieser Bildband sowohl in morphologischer wie in methodischer Hinsicht eine Hilfe darstellen. Durch ihn lassen sich anfängliche Schwierigkeiten mit dem Nativpräparat rasch überwinden.

Sowohl von Phasenkontrastpräparaten wie von fixierten, gefärbten Ausstrichen wurden ausschließlich Mikrophotographien benutzt. Auf Zeichnungen wurde bewußt verzichtet. Die Klischeekorrekturen wurden auf ein Mindestmaß beschränkt, um der „Naturtreue“ der Mikrophotographie als bester Form der Dokumentation wirklich Geltung zu verschaffen.

Aus didaktischen Gründen wurde der endgültige Vergrößerungsmaßstab der Abbildungen durchgehend 1:2000 gehalten. Wenige Ausnahmen sind besonders bezeichnet.

Die Anfügung einer Methodik der morphologischen Blut- und Knochenmarkuntersuchung sowie der wichtigsten Zähl- und Meßmethoden von Blutzellen soll anderweitiges zeitraubendes Suchen nach bestimmten Färbetechniken oder Zählverfahren ersparen. Hier konnten auch Hinweise auf neuere Methoden gegeben werden. So übernahm Herr Dr. phil. H. J. Raderecht, Oberassistent am Phys.-Chem. Institut der Humboldt-Universität, Berlin (Direktor: Prof. Dr. S. Rapoport), in dankenswerter Weise die Bearbeitung eines Abschnittes über neue Hämoglobin-Bestimmungsmethoden, die sich in Kliniken, Polikliniken und med.-diagn. Instituten endlich durchsetzen sollten.

Zu großem Dank für die Überlassung von Präparaten seltener Krankheiten bin ich folgenden Herren verpflichtet: Prof. F. H. Schulz, Med. Univ.-Klinik, Leipzig; Prosektor Dr. H. Eck, Path.-Bakt. Inst. am Bezirkskrankenhaus St. Georg, Leipzig; Oberarzt Dr. W. Haas, Bezirkskrankenhaus St. Georg, Leipzig; Dr. H. Rind, Univ.-Kinderklinik der Charité, Berlin. Für die Überlassung von sechs Phasenkontrastmikrophotos möchte ich Herrn Dr. E. Jeschal, jetzt Oberarzt am Ev. Krankenhaus, Oldenburg (O.), besonders danken. Eine wertvolle Hilfe waren mir die technischen Assistentinnen Frau M. Andrejewski (Farbfilmentwicklung) und Frau U. Drescher (Vergrößerungsarbeiten) sowie die med.-techn. Assistentinnen des Hämatologischen Laboratoriums der I. Med. Klinik der Charité (Leitende Laborassistentin: Frau E. Tichter), die mich vielfältig unterstützten.

Dem Akademie-Verlag, Berlin, gebührt meine Anerkennung für die besondere Mühe um Herstellung und Ausgestaltung des Buches.

H. Stobbe

INHALTSVERZEICHNIS

1. Teil

Morphologie und Funktion der Einzelzellen von Blut und Knochenmark sowie Darstellung hämatologisch wichtiger Krankheiten

A. <i>Herkunft der Blutzellen</i>	3
Die pränatale Blutbildung	3
Die postnatale Blutbildung	4
Die extramedulläre Blutbildung	5
B. <i>Die Erythrozyten</i>	8
I. Die Normozyten	8
Entwicklungsstadien der Normozyten	8
Mitosen der Erythropoese	16
Die Entkernung der Erythroblasten	18
Die Retikulozyten	20
Die Regenerationszeichen der Erythropoese	22
Halbmondkörper	22
Polychromatische Erythrozyten	22
Die basophile Punktierung der Erythrozyten	24
Begriff und Einteilung der Anämien	24
Die erblichen Erythrozytopathien (korpuskuläre hämolytische Anämien)	26
Stechapelformen der Erythrozyten	28
Mikrozyten–Makrozyten	30
Poikilozyten	32
Tabelle: Einteilung der Anämien	32
Anulozytose	34
<i>Cabot</i> -Ringe	36
Erythroblasten im peripheren Blut	36
Einschlußkörper der Erythrozyten	38
Paraerythroblasten	40
Die Erythroblastosen des Erwachsenen	42
Polycythaemia vera	44
Fetale Erythroblastose	46
II. Die Megalozyten	48
Entwicklungsstadien der Megalozyten	48
Die megaloblastischen Anämien	
(M. <i>Biermer</i> , Megaloblastische Anämie nach Magenresektion, bei Leukosen	
u. a.)	52

C. Die Leukozyten	60
I. Die Neutrophilen	60
Entwicklungsstadien der Neutrophilen	60
Mitosen der Neutrophilen	64
Die Bewegung der Neutrophilen	70
Die Phagozytose der Neutrophilen	74
Lupus-Erythematodes-Zellen	76
Die Fermente der Neutrophilen	78
Die Übersegmentierung der Neutrophilen	80
Die toxische Granulation der Neutrophilen	82
<i>Doehle</i> -Körper	82
Die <i>Pelger-Huët</i> sche Kernanomalie	84
Die Kernanhänge der Neutrophilen (chromosomale Geschlechtsbestimmung)	84
Reaktive Vermehrung und Verminderung der Neutrophilen im Blut	88
Die Agranulozytose	96
Die chronische myeloische Leukose	98
Die unreifzellige Leukose oder „Stammzellenleukose“	108
Die Erythroleukose	114
II. Die Blutbasophilen	116
Entwicklungsstadien der Blutbasophilen	116
Die Vermehrung der Blutbasophilen	116
III. Die Eosinophilen	118
Entwicklungsstadien der Eosinophilen	118
Die Funktion der Eosinophilen	120
Vermehrung und Verminderung der Eosinophilen	122
Abbau der Eosinophilen, Entstehung <i>Charcot-Leyden</i> scher Kristalle	124
IV. Die Lymphozyten	126
Entwicklungsstadien der Lymphozyten	126
Normale Lymphozytenwerte im Blut	128
Reaktive Vermehrung und Verminderung der Lymphozyten	130
Die Bewegung der Lymphozyten	132
Lymphozyten im Knochenmark	132
Die lymphozytären Reaktionsformen (Lymphoidzellen)	134
Die Mononucleosis infectiosa	136
Akute infektiöse Lymphozytose	138
Die chronische Lymphadenose	140
V. Die Monozyten	148
Morphologie der Monozyten	148
Die Herkunft der Monozyten	150
Monozytosen (reaktive Monozytenvermehrungen im Blut)	152
Die Monozytenleukose	154
Die Monomakrophagen	156
D. Die Megakaryozyten und Thrombozyten	158
I. Die Megakaryozyten	158
Entwicklungsstadien der Megakaryozyten	158
Mitosen der Megakaryozyten	160
Die Zeichen der Zellschädigung (Nekrobiose)	162
Megakaryozyten bei Morbus <i>Biermer</i>	166
Thrombozytenbildung der Megakaryozyten	166

II. Die Thrombozyten	168
Normale Thrombozyten	168
Pathologische Thrombozytenformen	172
Thrombozytosen	174
Thrombopenien	176
Thrombopathien	180
E. Knochen- und knochenmarkeigene Zellen	182
I. Die Plasmazellen	182
Entwicklungsstadien der Plasmazellen	182
„Flammende“ Plasmazellen	186
Eiweißspeicherung in Plasmazellen (<i>Russellsche Körper</i>)	186
Die Funktion der Plasmazellen	190
Vermehrung und Verminderung der Plasmazellen	192
Das Plasmozytom	194
Plasmazellen und Plasmozytomzellen im peripheren Blut	210
Makroglobulinämie <i>Waldenström</i>	212
II. Die Retikulumzellen	214
Das retikulo-histiozytäre System (RHS)	214
Die Retikulumzellen des Knochenmarks	218
Die Retikulosen	220
Die Gewebsbasophilen	224
Die Mastozytose	226
Morbus <i>Gaucher</i>	228
III. Die Gefäßzellen	230
IV. Die Osteoplasten	232
V. Die Osteoklasten	232
F. Knochen- und knochenmarksfremde Zellen	234
I. Tumorzellen	234
Zellen bei Lymphogranulomatose (Morbus <i>Hodgkin</i>)	234
Zellen bei großfollikulärem Lymphoblastom (Morbus <i>Brill-Symmers</i>)	234
Zellen im Knochenmark bei Karzinomen und Sarkomen	236
Zellen bei malignem Melanom	242
II. Epitheliale Zellelemente in Blut- und Knochenmarkausstrichen	244

2. Teil

Methodik der morphologischen Blut- und Knochenmarkuntersuchung

A. Das <i>Nativpräparat</i>	247
I. Das Dunkelfeldverfahren	247
II. Das Phasenkontrastverfahren	248
B. Das <i>Ausstrichpräparat</i>	250
I. Der Blutausstrich	250
II. Das Leukozytenkonzentrat	252
III. Der „Dicke Tropfen“	252
IV. Der Knochenmarkausstrich	253
C. Der <i>histologische Schnitt des Knochenmarkes</i>	257
D. <i>Färbe- und Zählmethoden für Blut- und Knochenmarkausstriche</i>	259
I. Panoptische Färbungen	259
Färbung nach <i>Giemsa</i> (<i>Romanowsky</i>)	259

Kombinierte <i>May-Grünwald-Giemsa</i> -Färbung nach <i>Pappenheim</i>	259
Färbung nach <i>Wright</i>	260
II. Färbungen und Zählung der Retikulozyten	260
Färbung nach <i>Wolfer</i> , modifiziert durch <i>Schudel</i>	260
Färbung nach <i>Holboll</i>	261
Färbung nach <i>Hirschfeld</i>	261
Zählung der Retikulozyten nach dem Phasenkontrastverfahren	261
III. Vitalfärbung für <i>Heinz</i> -Körper	262
IV. Peroxydase-Reaktionen	262
Färbung nach <i>Graham-Knoll</i>	262
Färbung nach <i>Sato</i>	263
V. Färbung der Basophilen nach <i>Undritz</i>	263
VI. Färbung zum Nachweis von Siderozyten nach <i>Grüneberg</i>	263
VII. Fettfärbung mit Sudan III nach <i>Romeis</i>	264
VIII. Silberimprägnation der Markausstriche nach <i>Gömöri</i> (in der Ausführung nach <i>Heckner und Voth</i>)	265
 Anhang 	
E. <i>Hämatologische Zähl- und Meßmethoden</i>	267
I. Bestimmung des Erythrozytendurchmessers (Anfertigung von <i>Price-Jones</i> -Kurven) .	267
II. Bestimmung des Gesamtzellvolumens (Hämatokrit)	268
Hämatokrit nach <i>van Allen</i>	268
Hämatokrit nach <i>Wintrobe</i>	269
III. Zählung der Erythrozyten	270
IV. Zählung der Leukozyten	270
V. Zählung der eosinophilen Granulozyten	273
Methode nach <i>Randolph</i>	273
Methode nach <i>Dunger</i>	274
VI. Zählung der Blutbasophilen nach <i>Moore und James</i>	274
VII. Zählung der Thrombozyten	275
Nach dem Phasenkontrastverfahren (nach <i>Feistly und Lüdin</i>)	275
Zählung der Thrombozyten nach <i>Fonio</i>	276
VIII. Hämoglobin-Bestimmung, bearbeitet von H. J. Raderecht	276
Oxyhämoglobin-Methode	277
Zyanhämoglobin-Methode	277
Eichung der Oxyhämoglobin-Methode und Überprüfung älterer Kolorimeter	278
IX. Bestimmung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten	279
 <i>Literaturverzeichnis</i>	 283
<i>Sachverzeichnis</i>	295
<i>Autorenverzeichnis</i>	302

1. TEIL

**Morphologie und Funktion der Einzelzellen
von Blut und Knochenmark
sowie Darstellung hämatologisch wichtiger Krankheiten**

A. Herkunft der Blutzellen

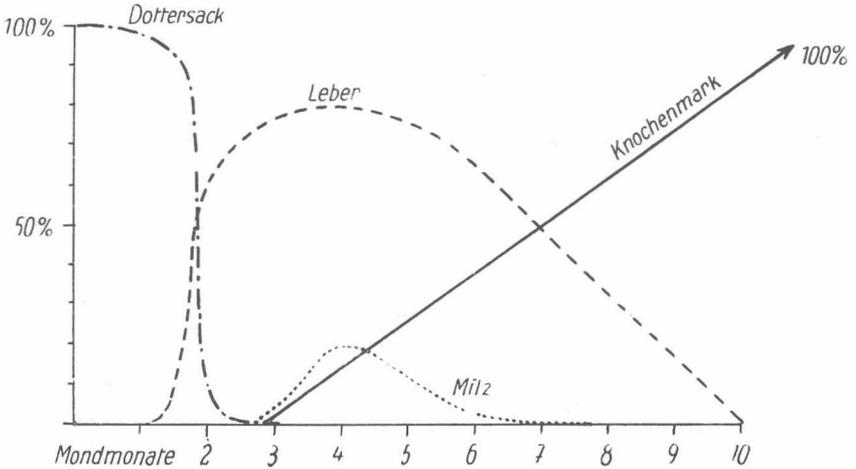
Die pränatale Blutbildung

Die embryonale Blutbildung wird nach ihrer jeweiligen vorwiegenden Lokalisation in 3 Abschnitte gegliedert: die mesoblastische, die hepato-lienale und die medulläre Blutbildungsperiode.

Alle geformten Elemente des Blutes werden vom embryonalen Bindegewebe, dem Mesenchym, über primitive Blutzellen abgeleitet. Die embryonale Mesenchymzelle ist demnach als eigentliche Urform der Blutbildungszelle aufzufassen. Vom ersten bis spätestens zum dritten Embryonalmonat werden derartige Bildungsherde im Bereich des Dottersackes gefunden. In dieser *mesoblastischen Blutbildungsperiode* lösen sich in den sogenannten Blutinseln die ersten Blutzellen ab, während sich andere Zellen gleichzeitig zu den frühesten Blutgefäßen umbilden. Die Mehrzahl der primitiven Blutzellen hat in diesem Stadium bereits die Fähigkeit, Hämoglobin aufzunehmen, wodurch sie zu primitiven Erythroblasten werden. Diese großen, kernhaltigen Zellen dienen dem sich rasch entwickelnden Embryo nur so lange als Sauerstoffüberträger, bis sich eine reifere Erythrozytengeneration ausgebildet hat. Während diese frühembryonale Erythropoese durch Megaloblastose und Kernpersistenz gekennzeichnet ist, reift der definitive Erythroblast durch die Entkernung zum Erythrozyten aus. Die Blutbildung im Dottersack tritt im vierten Monat weitgehend zurück und lokalisiert sich nun hauptsächlich in der Leber. Außerdem ist zwischen dem dritten und sechsten Monat auch die Milz in die Erythropoese mit einbezogen (*hepato-lienale Blutbildungsperiode*). Das Knochenmark als endgültiger Sitz der Blutbildung beginnt sich je nach Knochentyp zwischen dem vierten und fünften Monat zu formen: stark vaskularisierte Mesenchymknospen wachsen in die sich entwickelnden Knochen ein und breiten sich in ihnen aus. Die hier lokalisierten mesenchymalen Zellen differenzieren sich zu den speziellen Blutzellen, so daß das Knochenmark bald ein wichtiger Blutbildungsort wird, der zunächst im wesentlichen Granulozyten produziert (*medulläre Blutbildungsperiode*). Die Erythropoese entwickelt sich im Markorgan in dem Maße stärker, wie in Leber und Milz die Rückbildung einsetzt. Schließlich sind bei Geburt nur noch einige wenige erythropoetische Herde in der Leber auffindbar.

Einzelne Granulozyten und wandernde Histozyten lassen sich schon während der mesoblastischen Blutbildungsperiode in den Blutinseln nachweisen. Während in den ersten zwei Monaten die Granulopoese nicht besonders auffällig ist, tritt sie in

der hepato-lienalen Periode bereits mehr in Erscheinung. Später geht die Produktion myeloischer Zellen in gleicher Weise in der Milz zurück, wie sich das lymphatische Gewebe in diesem Organ ausbreitet. Dieses Verhalten und andere Hinweise (z. B. während der Alarmreaktion, *Selye*) deuten auf einen Antagonismus zwischen lymphatischem und myeloischem Gewebe hin. Aus Milz, Lymphknoten, Thymus und dem weiteren lymphatischen Gewebe des Organismus werden Lymphozyten vom zweiten



Monat des Fetallebens ab in das Blut ausgeschwemmt. Die Monozyten erscheinen erst zwischen dem vierten und fünften Monat im embryonalen Blut. Mehrkernige Riesenzellen sind bereits in den Blutinseln des Dottersacks vorhanden. Später treten sie nicht selten in Leber, Milz und während der medullären Blutbildungsperiode im Knochenmark auf (*Custer*).

Die postnatale Blutbildung

Das Knochenmark steht als blutbildendes Organ beim Menschen nach der Geburt weit im Vordergrund. Granulo-, Erythro- und Thrombopoese sind hier lokalisiert und stellen das Parenchym innerhalb eines Gerüsts dar, das als Markretikulum von der Summe der Stromazellen gebildet wird. Im ersten Lebensjahr enthalten platte und Röhrenknochen nur blutbildendes Mark. Vom zweiten Lebensjahr an bilden sich Fettzellen durch Fetteinlagerung in die Stromazellen des Markes aus. Damit kommt die allmähliche Umwandlung ausgedehnter Markabschnitte in Fettmark in Gang. Beim Erwachsenen wird der Markraum in den Röhrenknochen überwiegend und in einem Teil der platten Knochen bis zu $\frac{1}{3}$ von Fettzellen eingenommen. Schätzungsweise die Hälfte des Markorgans beim Erwachsenen besteht aus Fettmark, das bei einer Hyperplasie der blutbildenden Abschnitte vom Organismus wieder eingeschmolzen werden kann.

Im Hinblick auf die Herkunft der verschiedenen Blutzellen während der postnatalen Lebensperiode sind zahlreiche Theorien aufgestellt worden. Fast jede dieser An-

sichten nimmt letztlich einen gemeinsamen Ursprung aller Blutzellen im retikulohistiozytären System (RHS) an, das durch seine prospektiven Potenzen etwa dem embryonalen Mesenchym entspricht. So erkennen die „Unitarier“ eine multipotente primitive Zelle an, aus der sich auch postnatal alle Blutzellarten je nach den besonderen Erfordernissen ableiten (Monophyletismus). Die polyphyletistische Theorie stellt Stammzellen der verschiedenen Blutzellsysteme in den Vordergrund, die bereits bei der Geburt differenziert sind und für die Entwicklung des jeweiligen Blutzellsystems weiterhin verantwortlich sind (Polyphyletismus).

Ehrlich hatte zuerst für die Myelo- und Lymphopoese unterschiedliche Stammzellen angenommen, die im weiteren nur myeloische bzw. nur lymphatische Zellen bilden könnten (Dualismus). Später wurde auch für den Monozyten von *Schilling* eine unabhängige, völlig selbständige Entwicklung von einer Stammzelle postuliert (Trialismus). Die immer mehr erweiterten Kenntnisse der Zytologie führten dazu, daß Stammzellen der verschiedenen Blutzellsysteme morphologisch weitgehend charakterisiert wurden, so daß der Polyphyletismus an Boden gewann (*Undritz*).

Die extramedulläre Blutbildung

Der Ausdruck bedeutet „Blutbildung außerhalb des Knochenmarkes“. In den meisten Fällen ließe sich dieser Vorgang als ein Kompensationsmechanismus bei ungenügender, nicht ausreichender Knochenmarkfunktion deuten. Die Auffassungen über die Entstehungsweise der myeloischen Metaplasie sind jedoch unterschiedlich, denn diese tritt einmal trotz ausreichender Marktätigkeit auf, während sie andererseits bei Panmyelophthisen ausbleiben kann. Eine bestimmte Abgrenzung der stimulierenden Reize, die in den zu Embryonalzeiten einst blutbildenden Organen erneut eine Hämatopoese anregen, ist bisher kaum möglich. Vielfach ist auf die Tatsache hingewiesen worden, daß die extramedulläre myeloische Metaplasie zuerst im lymphatischen Gewebe entsteht, so daß damit der Funktionszustand dieses Gewebes für den Vorgang der Metaplasie bedeutungsvoll sein könnte. Während der Knochenmarkraum beim Kind überwiegend von blutbildendem Gewebe ausgefüllt ist, besteht im Erwachsenenalter beim Auftreten von Zellhyperplasien zunächst eine gewisse Expansionsmöglichkeit innerhalb der Knochen durch Einschmelzung des Fettmarkes, ehe eine myeloische Metaplasie außerhalb des Markraumes einsetzt.

Wechselnd sind die Meinungen auch zu der Frage, ob die Metaplasie durch Kolonisation aus dem Blut eingeschwemmter Zellen sich entwickelt oder ob pluripotente Zellen des retikulohistiozytären Systems eine autochthone Blutbildung an jeder neuen Stelle einzuleiten in der Lage sind (*Kunz*).

Der Vorgang der Metaplasie muß klar von einer Metastasierung abgegrenzt werden. Eine sichere Trennung dieser beiden theoretisch gut definierbaren Begriffe ist praktisch wegen der geringen zytomorphologischen Unterschiede bei hyperplastischen und neoplastischen Prozessen, z. B. bei Leukosen, kaum möglich.

ABBILDUNGEN 1 bis 236