



FACHTHEORIE

Glossar

Knochenmark

Das rote Knochenmark ist das blutbildende Organ. Beim Erwachsenen kommt es in den stammwärts gerichteten Enden der Oberarm- und Oberschenkelknochen sowie in den Wirbelkörpern, Rippen, Schädelknochen, im Brustbein und in den Schlüsselbeinen vor. (Merke: Das Rückenmark ist kein Knochenmark sondern Nervengewebe des ZNS).

Sepsis

Lebensbedrohliche, systemische Infektion welche sich von einem Infektionsherd ausgehend über das Blut im ganzen Körper ausbreitet (meist bakteriell).

Zytokine

Zytokine (z.B. Interferone, Interleukine, Kolonien-stimulierende Faktoren (CSF)) sind körpereigene Substanzen welche Differenzierung und Wachstum von Körperzellen steuern.

Sie werden heute auch therapeutisch eingesetzt. So z.B. der Granulozyten-Kolonien stimulierende Faktor (G-CSF, Neupogen®), welcher bei Chemotherapiepatienten einen beschleunigten Wiederaufbau der Granulopoese ermöglicht und dadurch das Risiko lebensbedrohlicher Infektionen minimiert.

Ursachen der Linksverschiebung

Die Unterscheidung «reaktive» oder «pathologische» Linksverschiebung ist im Blutbild mitunter schwierig.

Neben der Betrachtung des kompletten hämatologischen Befundes können die Ergebnisse weiterer Laboranalysen, klinische Befunde, Ergebnisse anderer diagnostischer Verfahren und allfällige Verlaufskontrollen von Bedeutung sein.

Reaktiv

- Schwangerschaft (physiologisch)
- bakterielle Infekte
- nicht infektiöse Entzündungen
- Erholungsphase nach zytostatischer Behandlung (Chemotherapie)
- Diverses: physischer Stress, Akute Blutung, Akute Hämolyse, medikamentös (Kortikosteroide)
- Gewebenekrosen (z.B. Herzinfarkt)
- nicht-hämatologische Neoplasien (Tumoren)
- Ausgeprägte Linksverschiebung z.B. bei Sepsis, Gabe von Wachstumsfaktoren (G-CSF/ GM-CSF)

Pathologisch

Ursache ist eine maligne Erkrankung des hämatologischen Systems. Ausgeprägt ist sie bei der Chronisch-myeloischen-Leukämie (CMl) - weniger ausgeprägt bei anderen Erkrankungen aus dem Formenkreis der myeloproliferativen Syndrome:

- Osteomyelofibrose
- Polycythämia vera
- Essentielle Thrombozythämie

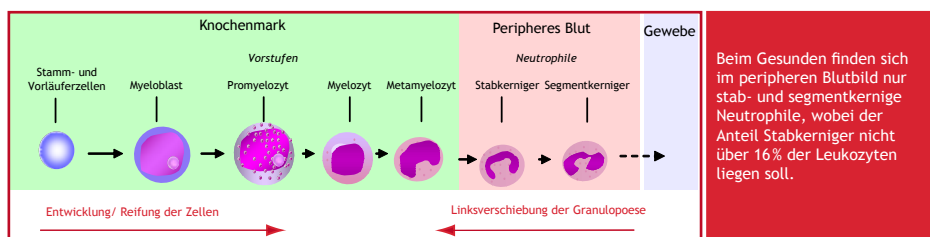
Einleitung

Als «Linksverschiebung» der Granulopoese wird das vermehrte Vorkommen stabkerniger Neutrophiler bzw. das Auftreten ihrer Vorläuferzellen im peripheren Blut, bezeichnet. In Bezug auf die Ursache wird zwischen *reaktiver* und *pathologischer* Linksverschiebung unterschieden.

Unser Ringversuchspräparat 2008-03 H3b stammt von einem Patienten, mit einer reaktiven Linksverschiebung bei einer Sepsis.

Die Granulopoese

Die Blutzellen werden im roten Knochenmark aus pluripotenten Stammzellen gebildet. Unter dem Einfluss von Zytokinen differenzieren und vermehren sich aus diesen Stammzellen alle Linien der reifen Blutzellen («Hämatopoese»). Die Entstehungsreihe der neutrophilen Granulozyten, heisst «Granulopoese».

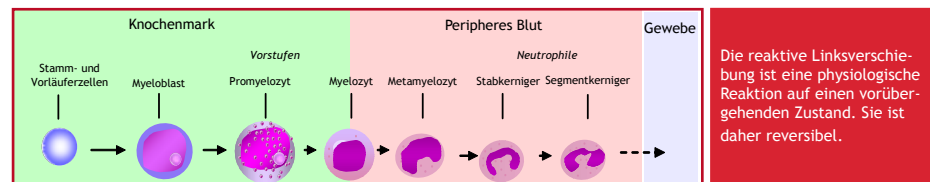


Beim Gesunden finden sich im peripheren Blutbild nur stab- und segmentkernige Neutrophile, wobei der Anteil Stabkerniger nicht über 16% der Leukozyten liegen soll.

Die Linksverschiebung der Granulopoese

Verschiedene Ursachen führen durch eine gesteigerte Mobilisation von Knochenmarksreserven zur vermehrten Ausschwemmung unreifer Zellen der Granulopoese in die Peripherie. Dabei liegt die Zahl der Stabkernigen Neutrophilen über 16% der Leukozyten und / oder es treten weitere Vorstufen auf. Der Begriff «Linksverschiebung» leitet sich aus der schematischen Darstellung der Granulopoese ab, welche häufig von links nach rechts dargestellt wird.

Reaktive Linksverschiebung



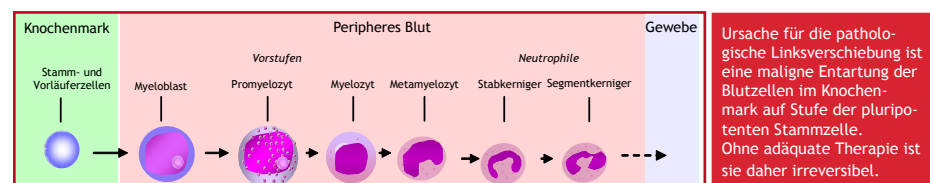
Die reaktive Linksverschiebung ist eine physiologische Reaktion auf einen vorübergehenden Zustand. Sie ist daher reversibel.

Blutbild

- Stabkernige > 16% der Leukozyten
- evt. vereinzelte Metamyelozyten / Myelozyten
- selten Promyelozyten oder auch Blasten («leukämioide Reaktion*»)
- Leukozyten- und Gesamt-Neutrophilenzahl meist erhöht
- Evt. toxische Zeichen (grobe Granulation, Vakuolen oder basophile Schlieren im Zytoplasma)

* z. B. bei systemischen Infektionen oder unter Gabe von kolonien-stimulierenden Wachstumsfaktoren (z.B. G-CSF)

Pathologische Linksverschiebung



Ursache für die pathologische Linksverschiebung ist eine maligne Entartung der Blutzellen im Knochenmark auf Stufe der pluripotenten Stammzelle. Ohne adäquate Therapie ist sie daher irreversibel.

Blutbild

- Stabkernige evt. > 16% der Leukozyten
- Metamyelozyten / Myelozyten / Promyelozyten / Blasten
- Leukozyten- und Gesamt-Neutrophilenzahl je nach zugrunde liegender Erkrankung variabel
- Evt. begleitende Basiso- und/oder Eosinophilie



FACHTHEORIE

Glossar

Begriffe bei der May-Grünwald-Giemsa Färbung

azidophil / eosinophil
Anfärbung mit sauren Farbstoffen (Mikroskopie: rot/rosa)

azuropophil
Anfärbung mit Azurfarbstoffen (Mikroskopie: purpurrot / rot-violett)

basophil
Anfärbung mit basischen Farbstoffen (Mikroskopie: blau/ grau)

neutrophil
Anfärbung mit neutralen, bzw. basischen und sauren Farbstoffen gleichzeitig (Mikroskopie: blass-rosa, bräunlich)

Golgi-Apparat

Der Golgi-Apparat ist eine membranumschlossene Zellstruktur, welche an diversen Zellstoffwechselfunktionen beteiligt ist. Benannt wurde er nach dem italienischen Pathologen *Camillo Golgi*. Der Bereich des Golgi-Apparates erscheint beim Promyelozyten und Myelozyten als heller, perinukleärer Hof, da er sich nach May-Grünwald-Giemsa nicht anfärben lässt.

Nukleolen

Nukleolen (Kernkörperchen) sind rund oder oval mit dunklem, scharf begrenztem Rand und hellem, blasigem Inneren. (Aussehen: «wie Krater bei einer Landschaftsaufnahme»)

Toxische Zeichen

Basophile Schlieren

Grössere hellblau-graue Einschlüsse im Zytoplasma («Doehle Körperchen»)

Toxische Granulation

grobkörnige azurophile Granulation

Vakuolen

scharf begrenzte, weisse «Löcher» im Zytoplasma der Zellen

Toxische Zeichen wie z.B. die toxische Granulation können die Differenzierung der verschiedenen Vorstufen der Granulopoese erschweren.

Impressum

Autorin *Annette Steiger*
Fotografie *Dr. Roman Fried*

Fachliche Beratung
*K. Bruni, Dr. J. Goede, Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Zürich*

© 2008 Verein für medizinische Qualitätskontrolle
www.mqzh.ch

Übersicht morphologische Aspekte der Granulopoese

		Grösse	Kern	Chromatin	Zytoplasma	Granulation
Myeloblast		15-16 µm	rund bis leicht gebuchtet	fein («seidenpapierartig»), meist ein bis mehrere Nukleolen sichtbar	schmal bis mittelbreit. Hell- bis dunkelbasophil.	keine
Promyelozyt		15-25 µm	exzentrisch gelegen, leicht oval	nur leicht verdichtet, meist ein bis mehrere Nukleolen sichtbar	dunkelbasophil, deutliche perinukleäre Aufhellung (Golgi-Zone)	dichte Primärgranulation (grob, azurophil)
Myelozyt		10-20 µm	oval, leicht abgeflacht im Bereich der Golgi-Zone	mässig verdichtet, keine Nukleolen sichtbar	nachlassend basophil, zunehmend azidophil, Aufhellung der Golgi-Zone weniger auffällig	wenig Primärgranulation, zunehmend feiner und neutrophil
Metamyelozyt		10-15 µm	deutlich gebuchtet bis U-förmig	deutlich verdichtet, verklumpt, keine Nukleolen sichtbar	neutrophil, keine kernnahe Aufhellung mehr	nur noch selten Primärgranula, überwiegend fein und neutrophil
Stab- und Segmentkerniger		12-15 µm	stabförmig bis segmentiert <small>Differenzierungskriterien vergl. Blickpunkt Hämatologie 2007-3</small>	dicht, verklumpt, keine Nukleolen	neutrophil	regelmässig, fein, neutrophil
Morphologische Veränderungen im Laufe der Zellentwicklung/-reifung.	Abnahme der Zellgrösse	Abnahme der Kerngrösse	- zunehmende Verdichtung des Chromatins - Nukleolen nicht mehr sichtbar	Übergang: basophil → zunehmend azidophil → neutrophil	Übergang: azurophile, grobe Primärgranula → feine, neut. Granulation	

Veränderungen der Kernform im Verlaufe der Granulopoese

Ab Stufe Metamyelozyt haben die Vorstufen ein ähnliches Zytoplasma. Zur Unterscheidung dienen dann vor allem die Kern-Charakteristika.

Die nachfolgenden Fotografien stammen aus unserem Ringversuchspräparat (reaktive Linksverschiebung bei Sepsis). Die Zellen zeigen als Reaktion auf den Infekt toxische Zeichen (toxische Granulation, Vakuolen).

Kern-Charakteristika

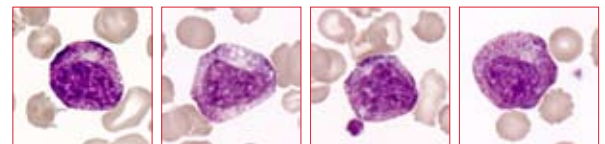
Myelozyt
- im Bereich der Golgi-Zone leicht abgeflacht
- keine Kerneinbuchtung
- keine Nukleolen

Metamyelozyt
Kerneinbuchtung über weniger als die Hälfte des Kerndurchmessers

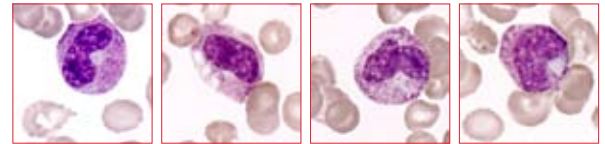
Stabkerniger
Kerneinbuchtung über mehr als die Hälfte des Kerndurchmessers

Segmentkerniger
Chromatinlose, fadenförmige Verbindung zwischen den Kernsegmenten

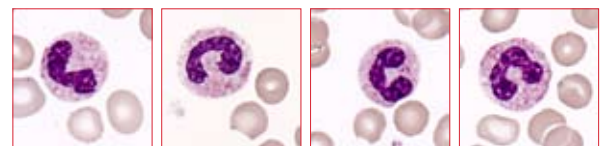
Myelozyten



Metamyelozyten



Stabkernige Neutrophile



Segmentkernige Neutrophile

