



Verteilung der neutrophilen Granulozyten

Ausser den im Blut zirkulierenden, reifen Neutrophilen hält der Körper ca. die 10-fache Zellmenge in zwei Reserveeinheiten im Knochenmark und angehaftet an den Gefässwänden grosser Venolen bereit (marginaler Pool). Diese Zellen sind im Bedarfsfall sehr rasch mobilisierbar.

Sind die Zellen der Reserveeinheiten aufgebraucht und besteht ein anhaltender Bedarf für weitere Zellen, werden aus dem Knochenmark auch vermehrt unreifere Formen wie Stabkernige und einzelne Vorstufen ins periphere Blut entlassen. Man spricht dann von einer «reaktiven Linksverschiebung» der Granulopoese.

NETs

(neutrophil extracellular traps)

Forscher des Max-Planck-Institutes in Berlin haben 2004 erstmals diesen Vorgang an Neutrophilen beobachten können. Der Vorgang wird auch als NETose bezeichnet und führt innerhalb von drei Stunden zum Tod der Zelle.

Schritt 1

Zuerst verändert sich die Struktur der Zelle, die Kernhülle zerfällt, das Kernchromatin dekondensiert und die Granula löst sich auf.

Schritt 2

Dann mischen sich innerhalb der Zelle die Nukleinsäuren der DNA aus dem Zellkern mit antibakteriellen Enzymen aus der Granula.

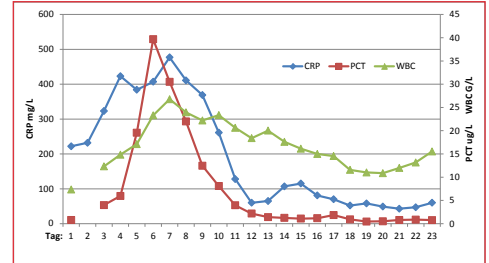
Schritt 3

Zum Schluss zieht die Zelle sich nocheinmal zusammen, bis die Zellmembran reisst und die hochaktive Mischung in Form eines Netzes ausgespuckt wird. Dieses wird zur tödlichen Falle für Mikroorganismen.

Einleitung

Neutrophile Granulozyten spielen eine zentrale Rolle in der angeborenen, unspezifischen Immunabwehr. Werden die Neutrophilen unter dem Einfluss von Zytokinen (z.B. GCS-F) aktiviert, kommt es zu Veränderungen der Zellmorphologie, welche auch als «toxische Zeichen» bezeichnet werden. Wie wichtig die Neutrophilen für die Immunabwehr sind, wird bei Patienten mit schwerer Neutropenie (Neutrophilenzahl absolut <0.5 G/L) offensichtlich. Innerhalb von Tagen und Wochen entwickeln sie potentiell lebensbedrohlich Infektionen.

Unser aktuelles Ringversuchspräparat 2016-2 H3B stammt von einem Patienten mit einer Sepsis. Es wurden auch CRP (411, Referenz <5 mg/L), PCT (22, Referenz <0.1 µg/L) und die Leukozytenzahl (24, Referenz 3.0-9.6 G/L) gemessen. Der Verlauf zeigt, dass alle drei Analysen bei einer Sepsis stark ansteigen. Nach erfolgreicher Antibiotika-Therapie sinkt das PCT am schnellsten.

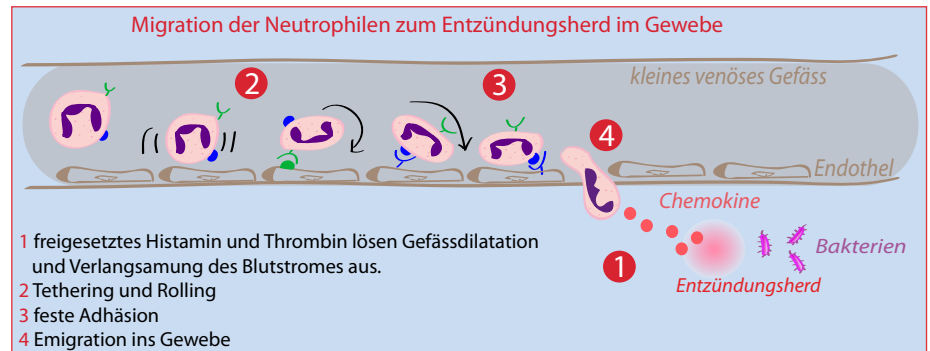


Entstehung und Abbau der neutrophilen Granulozyten

Die neutrophilen Granulozyten entstehen aus der multipotenten myeloischen Stammzelle über Myeloblast-Promyelozyt-Myelozyt-Metamyelozyt-Stabkerniger Neutrophiler bis zum ausgereiften segmentkernigen Neutrophilen. Reife Neutrophile verbleiben für ca. 6-12 Stunden im peripheren Blut. Physiologischerweise verlassen sie die Blutbahn, sterben nach 2-4 Tagen ab (Apoptose = programmierter Zelltod) und werden von Makrophagen hauptsächlich in Milz und Leber abgebaut.

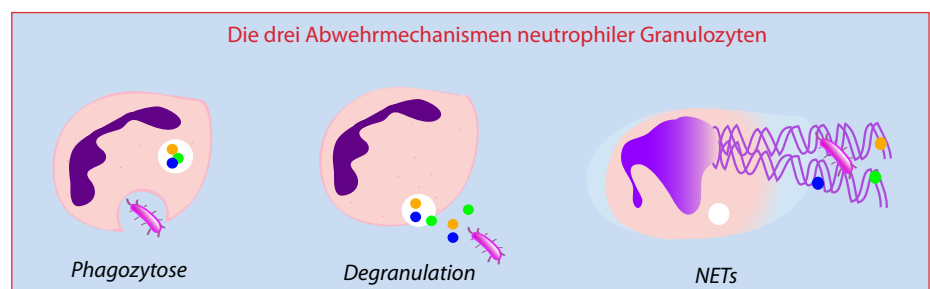
Funktion der neutrophilen Granulozyten

Angelockt von Chemokinen und durch Veränderungen von Gefässen und Blutströmungsgeschwindigkeit, lagern sich Neutrophile am Gefässendothel an. Schliesslich emigrieren sie durch die endothelialen Zwischenräume in das umliegende Gewebe um so an den Ort der Entzündung zu gelangen.



Neutrophile bedienen sich dreier verschiedener Mechanismen zur Elimination von Krankheitserregern:

- **Phagozytose:** Aufnahme des Erreger ins Zytoplasma - Abtötung mit Inhaltstoffen der Granula im Phagolysosom.
- **Degranulation:** Ausstossen des Granulainhaltes in die Umgebung. Abtötung des Keimes ausserhalb der Zelle.
- **NETs** Auflösung der Kernhülle und Granula - Durchmischung der Inhalte in der Zelle - Ruptur der Zellmembran und Ausschleudern eines für Mikroben tödlichen DNA-Netzes - Zelltod





Toxische Zeichen

Toxische Zeichen an den Neutrophilen treten bei schweren Infektionen, nach Traumata und ausgedehnten Verbrennungen auf. Auch bei therapeutischer Gabe von Zytokinen (z.B. im Rahmen von Chemotherapien oder zur Behandlung einer Neutropenie) treten vergleichbare Veränderungen auf.

Das gleichzeitige Vorkommen von toxischen Vakuolen, einer Neutrophilie und Linksverschiebung (erhöhte Stabkernige, oder weitere Vorstufen der Myelopoese) weist mit einer Sensitivität von > 95% auf das Vorliegen einer Sepsis hin.

Alder-Reilly Anomalie

Sie kann in Zusammenhang mit den angeborenen Mukopolysaccharidosen (lysosomale Speicherkrankheiten) auftreten. Diese führen bereits im Kleinkindesalter zu Skelettdeformitäten und schweren Organschäden und damit häufig zum Tode.

Chédiak-Higashi-Anomalie

Vererbte Erkrankung, mit Albinismus, Hepato-Splenomegalie (Ikterus), neurologischen Störungen und rezidivierenden, eitrigen Infekten der Haut und Atemwege.

May-Hegglin-Anomalie

Die May-Hegglin-Anomalie ist eine sehr seltene vererbte Punktmutation des MYH9-Gens. Daraus resultiert eine Thrombozytopenie und Thrombozytopathie sowie hell basophile Einschlüsse bei allen Leukozyten.

Impressum

Autorin Annette Steiger
Fotografie Dr. Roman Fried

Fachliche Beratung

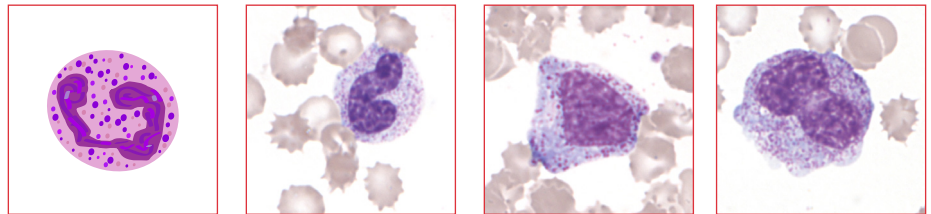
K.Schreiber, PD Dr. Dr. S. Balabanov, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich,
Dr. J. Goede, Kantonsspital Winterthur

© 2016 Verein für medizinische Qualitätskontrolle www.mqzh.ch

Morphologische Veränderungen im Zytoplasma der Neutrophilen

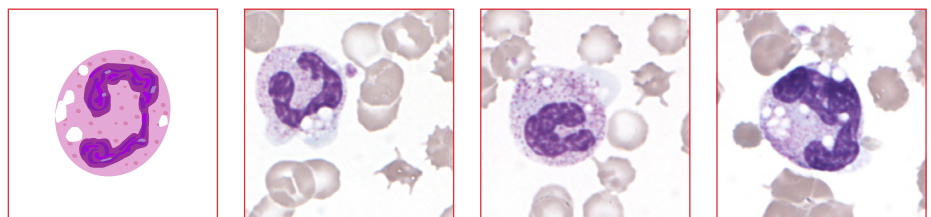
Toxische Granulation

Bei verstärkter Stimulation der Myelopoese durch Zytokine kommt es zur vermehrten Produktion von lysosomalen Enzymen. Dies führt morphologisch zu vergrösserten, dunkelbasophilen (seltener auch azurophiler Granula), welche den primären (azurophilen) Granula der myeloischen Vorstufen entsprechen.



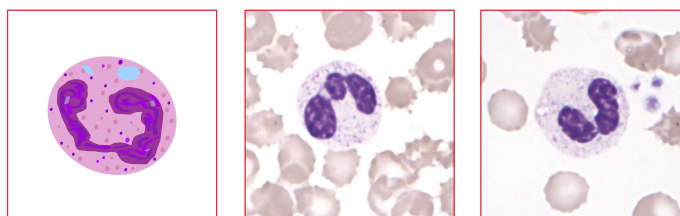
Vakuolisierung

Vakuolen sind scharf begrenzte «Löcher» im Zytoplasma von Zellen. Sie entstehen bei der Phagozytose und Verdauung von Erregern im Zytoplasma der Neutrophilen. Toxisch bedingte Vakuolen sind gross und können konfluierend sein, sodass sie die Zellmembran zu zerreissen drohen.



Basophile Schlieren «Döhle Körper»

Es handelt sich dabei um kleine ovale oder längliche basophile Stellen im Zytoplasma. Sie sind z.T. deutlich, häufiger auch unregelmässig begrenzt. Basophile Schlieren entsprechen Überbleibseln des rauen endoplasmatischen Retikulums, welches normalerweise im Laufe der Zellreifung verschwindet. Bei einer verkürzten Zellreifung durch verstärkte Stimulation der Myelopoese kann dieses aber weiterhin im Zytoplasma vorhanden sein.



Abgrenzung: Toxische Zeichen versus Artefakte und vererbte Störungen

	Toxische Zeichen	Artefakte und vererbte Störungen
Grobe Granulation	Dunkelbasophil bis azurophil, unterschiedlich gross unregelmässig verteilt. Nur in Neutrophilen. Eosinophilengranulation normal.	Färbeartefakt zu lange Färbezeit, oder zu tiefer pH (Puffer) Alder-Reilly Anomalie Einheitlich grosse azurophile Granula, regelmässig verteilt. Vorkommen in allen Leukozyten möglich (Monozyten selten). Eosinophilengranulation eher basophil. Granula kann von einem hellen Hof («halo») umgeben sein. Keine Vakuolen oder basophilen Flecken. Chédiak-Higashi-Anomalie Riesige, oft runde, rötlich, blau oder grün-grau gefärbte Granula. Im Zytoplasma aller Leukozyten und anderer Körperzellen möglich. Anämie, Neutro- und Thrombozytopenie. Keine Vakuolen oder basophilen Flecken.
Vakuolen	Grosse Vakuolen, >2 Vakuolen pro Zelle, evt. konfluierend	Zelldegeneration durch EDTA-Lagerung > 2 Stunden; Vakuolen kleiner und < 2 pro Zelle
Basophile Schlieren («Döhle Körper»)	Ovale oder längliche basophile Stellen. Nur in den Neutrophilen. Tc und übrige Lc normal.	May-Hegglin-Anomalie Die Einschlüsse treten bei allen Leukozyten auf, sind grösser und weisen eine stärkere Anfärbung auf. Thrombozytopenie mit Riesenformen. Keine Vakuolen oder toxische Granulation.