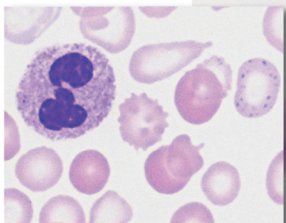
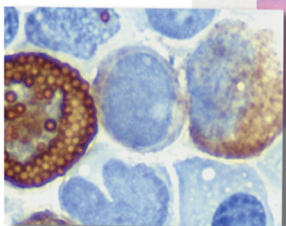


Taschenatlas der Hämatologie

Mikroskopische und klinische Diagnostik für die Praxis

Harald Theml
Heinz Diem
Torsten Haferlach

5., vollständig überarbeitete Auflage



Thieme

Taschenatlas der Hämatologie

Morphologische und klinische Diagnostik für die Praxis

Harald Thieml

Heinz Diem

Torsten Haferlach

5., vollständig überarbeitete Auflage

262 Abbildungen

32 Tabellen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

*Die Deutsche Bibliothek –
CIP-Einheitsaufnahme*

Theml, Harald:

Taschenatlas der Hämatologie : morphologische und klinische Diagnostik für die Praxis / Harald Theml ; Heinz Diem ; Torsten Haferlach. – 5., vollst. überarb. Aufl. – Stuttgart ; New York : Thieme 2002

- 1. Auflage 1983
- 2. Auflage 1986
- 3. Auflage 1991
- 4. Auflage 1998
- 1. englische Auflage 1985
- 1. französische Auflage 1985
- 2. französische Auflage 2000
- 1. indonesische Auflage 1989
- 1. italienische Auflage 1984
- 1. japanische Auflage 1997

© 2002 Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14
D-70469 Stuttgart
Telefon: + 49/07 11/89 31-0
Unsere Homepage: <http://www.thieme.de>

Printed in Germany

Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Umschlaggrafik: Martina Berge, Erbach
Satz: Druckhaus Götz GmbH, Ludwigsburg
Gesetzt auf CCS Textline
Druck: Druckerei Himmer, Augsburg

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, daß diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handle.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort

Aktuelle Situation

Dieser Atlas erscheint nun in der 5. deutschsprachigen Auflage und doch *ganz neu*. Dies kommt schon in der erweiterten Autorenschaft zum Ausdruck. Eine völlige Erneuerung des Bildmaterials in digitalisierter Fototechnik und nach aktuellen morphologischen Klassifikationskriterien war nötig.

Dies gelang durch die Formierung einer Art „Münchner Team“, wobei ja H. Diem und T. Haferlach gleichzeitig als überregionale Dozenten der Diagnosekurse der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie hervortreten.

Zielsetzung

Die meisten Ärzte sind zu einem guten Teil „optische“ Menschen. Dem kommt von allen Methoden, die nicht direkt am Patienten angreifen, die mikroskopische Analyse des Blutbildes am meisten entgegen, und das erklärt die Freude und das Engagement, mit dem praktische Morphologie betrieben werden kann. Trotz zunehmender Spezialisierung möchte der Hämatologe dem Allgemeinarzt, dem Internisten, Chirurgen, Pädiater wie der medizinisch-technischen Assistentin und Arzthelferin die Möglichkeit zur richtungsweisenden Diagnostik aus den Elementen des Blutes erhalten und die heranwachsenden Kollegen dafür gewinnen. Denn nur durch ihre Aufmerksamkeit in der Analyse von Blutbildveränderungen werden frühe und rechtzeitige Diagnosestellungen möglich.

Vor der Knochenmarkzytologie, Zytochemie oder Immunzytologie und Zytogenetik sind die Informationen, die das Blutbild liefert, primär praxisrelevant und zentral für die gesamte Diagnostik von Erkrankungen der Blutzellsysteme bzw. von Erkrankungen, die sich an Blutzellen dokumentieren.

Auch aus dem Unterricht im 2. und 3. Studienabschnitt und dem Gespräch mit den Kollegen aller Fachrichtungen ergibt sich die Erfahrung, daß es entscheidend ist, die Blutbilddiagnostik quantitativ und qualitativ voll auszuschöpfen. Wenn sich durch sie keine Diagnose stellen läßt, ist die Kenntnis der nächsten diagnostischen Schritte relevant. Hier kann eine orientierende Knochenmark-, Lymphknoten- oder Organzytologie rasch weiterführen, wofür dieser Taschenatlas ebenfalls das Basiswissen vermittelt.

Aufbau

So ergab sich ein induktiver Aufbau vom einfachen zum spezielleren Befund. Die Beschreibung der Knochenmarkzytologie ist bewußt der Blutbilddiagnostik untergeordnet. Doch hat das Echo der bisherigen Auflagen nahegelegt, Prinzipien der Knochenmarkdiagnostik und eindeutige Knochenmarkbefunde so weit aufzunehmen, daß hiermit häufige und relevante Diagnosen rasch gestellt oder nachvollzogen werden können. Nosologie und Differentialdiagnose der hämatologischen Erkrankungen werden tabellarisch zugänglich gemacht. Auf morphologische Kuriositäten und Anomalien wurde im Rahmen einer praktischen Morphologie, die kein Handbuch, sondern ein Taschenbuch für den Alltag sein will, verzichtet. Auf die Zellzusammensetzung von Organpunktaten und Exsudaten wird kurz eingegangen, vor allem, um plastisch an die diagnostische Bedeutung dieser Untersuchungen zu erinnern.

Es wurde durchweg in normaler mikroskopischer Vergrößerung (Objektiv 100 oder 63 mit Ölimmersion, gelegentlich Übersichtsvergrößerung Objektiv 10 oder 20) fotografiert, da stärkere Vergrößerungen einerseits zwar überraschende Perspektiven eröffnen können, andererseits aber ein Wiedererkennen dieser Zellen im eigenen Mikroskop durchaus nicht erleichtern.

Gebrauchsanweisung

Systematische Einarbeitung in die Hämatologie ist nach der Gliederung (s. Inhaltsverzeichnis) möglich, das Sachverzeichnis führt zu allen speziellen Fragestellungen und Einzelbegriffen der Hämatologie den Hauptfundort und weitere Zitierungen an.

Am besten wird man mit dem Gebrauch des Büchleins vertraut, wenn man es einmal locker durchblättert; den Bildseiten mit kurzen Bildbeschreibungen sind jeweils Textseiten und Tabellen gegenübergestellt, die die entsprechenden Zellphänomene und weitere Diagnoseschritte und diagnostizierbare Krankheitsbilder ausführlicher behandeln.

Danksagung

Prof. Herbert Begemann widmete der ersten Auflage vor bald zwanzig Jahren als Geleitwort die Anerkennung, daß dieses Büchlein über die Zellmorphologie hinaus immer auf das klinische Bild des Patienten hinweise. Wir sind dankbar, diese Tradition fortführen zu können, die wesentliche Impulse unseren Lehrern und Weggefährten verdankt:

J. Rastetter, W. Kaboth, K. Lennert, H. Löffler, H. Heimpel, P. M. Reisert, H. Brücher, W. Enne, Th. Binder, H. D. Schick, W. Hiddemann, D. Seidel

Anschriften

Prof. Dr. med. Harald Theml
Hämatologisch-onkologische Praxisgemeinschaft und Tagesklinik
Offenbachstr. 8
81245 München

Dr. med. Heinz Diem
Klinikum Großhadern
Institut für Klinische Chemie
Marchioninstr. 15
81377 München

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Torsten Haferlach
Klinikum Großhadern
Labor für Leukämiediagnostik
Medizinische Klinik III
Marchioninstr. 15
81377 München

Inhaltsverzeichnis

Physiologie und Pathophysiologie der Blutzellen – Methoden und Untersuchungstechniken	1
Vorbemerkungen zur Physiologie und Pathophysiologie der Blutzellsysteme	2
Zellsysteme	2
Prinzipien der Regulation und Dysregulation in den Blutzellreihen und ihre Bedeutung für die Diagnostik	7
Untersuchungstechniken und Normalwert	9
Blutentnahme	9
Erythrozytenbestimmung	10
Hämoglobin- und Hämatokritbestimmung	10
Errechnung einzelner Erythrozytenparameter	10
Red Cell Distribution Width (RDW)	11
Retikulozytenzählung	11
Leukozytenzählung	14
Thrombozytenzählung	15
Quantitative Normalwerte und ihre Streuung für die Zellbestandteile des Blutes	15
Der Blutausschlag und seine Auswertung (Differentialblutbild) ...	17
Bedeutung der automatisierten Blutbildanalyse	19
Knochenmarkpunktion	20
Lymphknotenpunktion, Tumorpunktionen	23
Diagnostischer Stufenplan	25
Die normalen Zellen des Blutes und der blutbildenden Organe	29
Die einzelnen Zellelemente der Hämatopoese	30
Unreife rote Vorstufen:	
Proerythroblasten und basophile Erythroblasten	30
Reife rote Vorstufen: polychromatische und orthochromatische Erythroblasten (Normoblasten) und Retikulozyten	32

Unreife weiße Vorstufen:	
Myeloblasten und Promyelozyten	34
Mittelreife weiße Vorstufen:	
Myelozyten und Metamyelozyten	36
Reife neutrophile Zellen:	
stab- und segmentkernige neutrophile Granulozyten	38
Abbauformen, spezielle Granulationen, Anhänge neutrophiler	
Granulozyten und Kernanomalien	40
Eosinophile Granulozyten	44
Basophile Granulozyten	44
Monozyten	46
Lymphozyten (und Plasmazellen)	48
Megakaryozyten und Thrombozyten	50
Zellzusammensetzung des Knochenmarks und	
Prinzipien der Auswertung	52
Zellen des Knochenmarkstromas	58
Störungen der weißen Zellreihen	61
Überwiegen mononukleärer rund-ovaler Zellen	63
Reaktive Lymphozytosen	66
Beispiel für extremen lymphatischen Reizzustand:	
infektiöse Mononukleose	68
Lymphatische Systemerkrankungen (Non-Hodgkin-Lymphome) .	70
Differenzierungsreihe lymphatischer Zellen und	
Oberflächen-Marker-Expression der	
Non-Hodgkin-Lymphome	72
Chronische lymphatische Leukämie (CLL) und „Verwandte“	74
Lymphoplasmazytisches Lymphom	78
Fakultativ leukämische Lymphome (z.B. Mantelzelllymphom	
und follikuläres Lymphom)	78
Meist splenomegale Lymphome (z.B. Haarzellenleukämie und	
Milzlymphom mit villösen Lymphozyten)	80
Monoklonale Gammopathien, Multiples Myelom,	
Plasmazellmyelom, Plasmozytom	82
Variable Morphologie des Plasmazytoms	84
Relative Lymphozytosen bei Granulozytopenien (Neutropenien)	
und Agranulozytosen	86
Klassifikation von Neutropenien und Agranulozytosen	86
Monozytosen	88
Akute Leukämien	90
Morphologisch-zytochemische Differenzierung	91
Akute myeloische Leukämien (AML)	95

Akute Erythroleukämie (M ₆ -Typ der FAB-Klassifikation)	100
Akute Megakaryoblastenleukämie (M ₇ -Typ der FAB-Klassifikation)	102
AML mit Dysplasie	102
Hypoplastische AML	102
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	104
Myelodysplasie (MDS)	106
Überwiegen polynukleärer (segmentierter) Zellen	110
Neutrophilie ohne Linksverschiebung	110
Reaktive Linksverschiebung	112
Chronische myeloische Leukämie und myeloproliferatives Syndrom (chronische myeloproliferative Erkrankungen CMPE) ...	114
Diagnosegang bei chronischer myeloischer Leukämie	116
Blastenschub der chronischen myeloischen Leukämie	120
Osteomyelosklerose	122
Eosinophilen- und Basophilenvermehrungen	124
Störungen der Erythrozyten und Thrombozyten	127
Klinisch relevantes Einteilungsprinzip der Anämien nach dem Hb-Gehalt des einzelnen Erythrozyten (MCH)	128
Hypochrome Anämien	129
Eisenmangelanämie	129
Hypochrome „infektiös-toxische“ Anämie (sekundäre Anämie) ..	134
Knochenmarkzytologie bei der Diagnose hypochromer Anämien	136
Hypochrome sideroachrestische Anämien (z. T. auch normo- oder hyperchrom)	137
Hypochrome Anämien mit Hämolysen	138
Thalassämien	138
Normochrome Anämien	140
Normochrome hämolytische Anämien	140
Hämolytische Anämien mit Erythrozytenanomalien	144
Normochrome renale Anämie (z. T. auch hypo- und hyperchrom) .	146
Knochenmarkaplasien	146
Reine Aplasien der roten Reihe (Erythroblastopenie)	146
Aplasien aller Knochenmarkreihen (Panmyelopathie, im weiteren Sinne Panmyelophthase, aplastische Anämie)	148
Knochenmarkkarzinosen und andere verdrängende Prozesse	150

Hyperchrome Anämien	152
Erythrozyteneinschlüsse	156
Diagnose von Malaria aus dem Blutbild	158
Polycythaemia vera und sekundäre Erythrozytosen (Polyglobulie)	162
Störungen der Thrombozyten	164
Thrombozytopenie	164
Thrombozytopenien durch vermehrten Verbrauch (Umsatzsteigerung)	164
Thrombozytopenien durch verminderte Zellproduktion	168
Thrombozytosen (inkl. Essentielle Thrombozythämie)	170
Essentielle Thrombozythämie (ET)	170
Zytologie von Organpunktaten und Exsudaten	173
Lymphknotenzytologie	174
Reaktive Lymphknotenhyperplasie und Lymphogranulomatose ..	176
Sarkoidose und Tuberkulose	180
Non-Hodgkin-Lymphome	182
Metastasen solider Tumoren in Lymphknoten oder Unterhautgewebe	182
Branchiogene Zysten und bronchoalveoläre Lavage	184
Kiemengangzysten	184
Zytologie des Respirationstraktes, speziell die bronchoalveoläre Lavage (BAL)	184
Zytologie von Pleuraergüssen und Aszites	186
Liquorzytologie	188
Weiterführende und verwendete Literatur	190

Physiologie und Pathophysiologie der Blutzellen – Methoden und Untersuchungstechniken

Vorbemerkungen zur Physiologie und Pathophysiologie der Blutzellsysteme

Die quantitative und qualitative Diagnostik anhand der zellulären Bestandteile des Blutes ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil die Blutzellen leicht zugängliche Indikatoren für Störungen sind, die an ihren weniger leicht zugänglichen Bildungs- und/oder Abbauorganen ablaufen. So erlauben Störungen der erythrozytären, granulozytären und thrombozytären Reihe wesentliche Rückschlüsse auf die Knochenmarksfunktion, so wie Störungen der lymphatischen Zellen auf Reaktionen oder Erkrankungen der speziellen lymphopoetischen Organe (im wesentlichen Lymphknoten, Milz, diffuses lymphatisches Darmorgan) hinweisen.

Zellsysteme

Alle Blutzellen stammen von einer gemeinsamen Stammzelle ab, die unter Einfluß lokaler Faktoren und unter humoralen Ein-

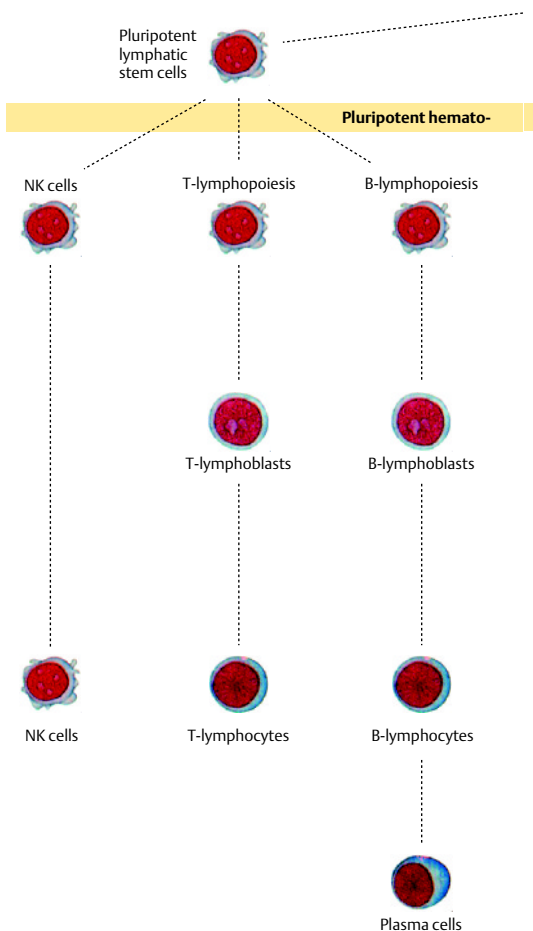
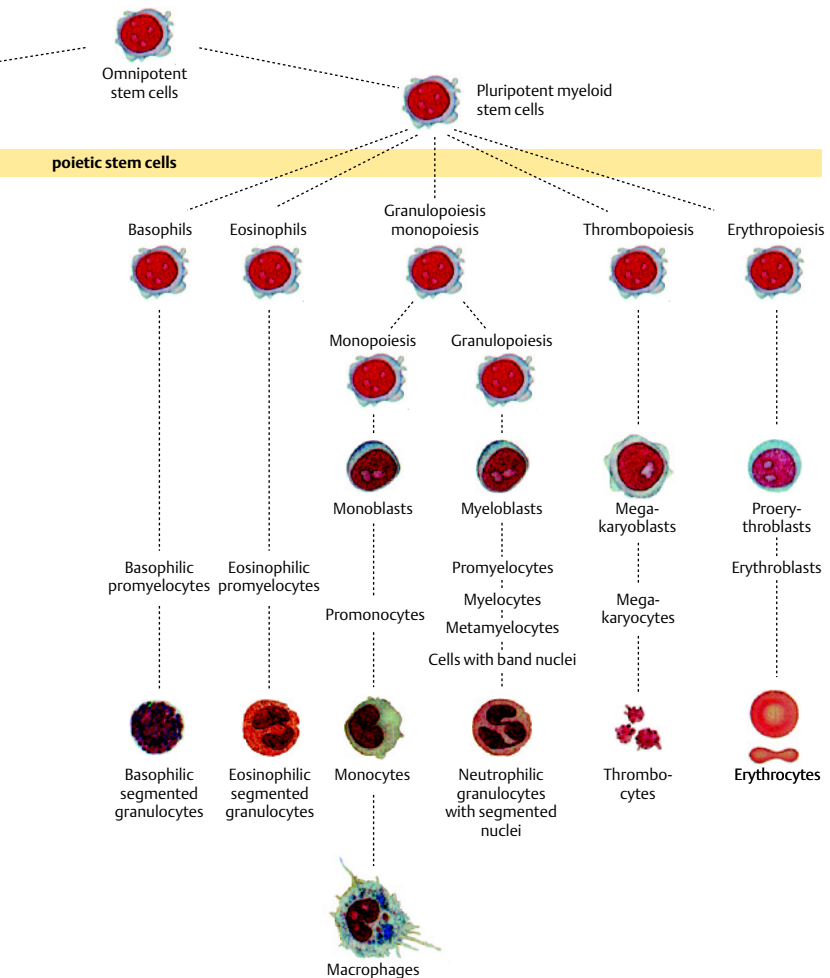


Abb. 1 Modell der Abstammungsreihe blutbildender Zellen. ►

flüssen eine Differenzierung in die verschiedenen Richtungen erfährt (Abb. 1). Während die Erythrozytenbildung und Thrombozytenbildung weitergehend selbständig unterhalb der Stammzellebene verlaufen, sind Monozytopoese und Granulozytopoese relativ nahe „verwandt“, die Lymphozytopoese ist am unabhängigsten von den übrigen Reihen. Die granulozytären, monozytären und lymphatischen Zellen werden seit jenen Zeiten, in denen sie ohne Färbungsmethoden den roten Blutkörperchen (Ery-



throzyten) gegenübergestellt wurden, zusammen als „Leukozyten“ = weiße Blutkörperchen bezeichnet.

Allen Zellen gemeinsam ist der Aufbau aus einem Zellkern (u.U. mit sichtbarem Kernkörperchen = Nukleolus) und umgebendem Zytoplasma, das verschiedene Granulationen und Vakuolen enthalten kann.

Trotz ihrer gemeinsamen Herkunft bietet das Kernchromatin der verschiedenen Zellreihen und ihrer Reifungsphasen schon mit dem normalen Mikroskop erkennbare prinzipielle und charakteristische Unterschiede (Abb. 2).

So haben z.B. unreife Zellen der granulozytären Reihe (Myeloblasten und Promyelozyten) einen zarten, feinstrukturierten netzartigen („retikulären“) Kernaufbau, dessen Feinstrukturierung sich bei sorgfältigem Mikroskopieren (unter wechselnder Einstellung verschiedener Ebenen an der Mikrometerschraube des Mikroskops) wie feiner oder gröber verbackener Grieß darstellt (Abb. 2a). Bei fortschreitender Kernreifung dieser Reihe (Myelozyten, Metamyelozyten, Stabkernige) verdichtet sich das Chromatin zu Streifen und Striemen, die dem sich gleichzeitig buchtenden Kern ein fleckig-streifiges Muster geben (Abb. 2b).

Dagegen sind lymphatische Zellen (vor allem in ihren zirkulierenden Blutformen) immer durch einen scholligen Kernaufbau gekennzeichnet; wie bei Schichtschnitten durch Schieferlagen wechseln homogene dichte Chromatinplatten mit helleren Abbrüchen und Klüften (Abb. 2c).

Jede dieser Zellreihen hat teilungsfähige („blastische“) Vorstufen und teilungsunfähige mittelreife bis reife Formen, bei denen morphologische

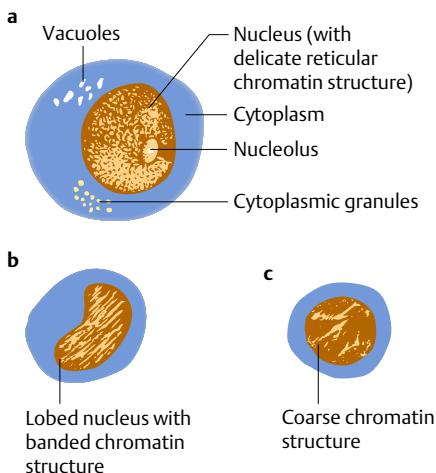


Abb. 2 Prinzipien des Zellaufbaus und Beispiele unterschiedlicher Kernchromatinstruktur. **a** Zelle vom Typ eines Myeloblasten bis Promyelozyten. **b** Zelle vom Typ eines Myelozyten bis Stabkernigen. **c** Zelle vom Typ eines Lymphozyten mit scholliger Chromatinstruktur.

Unterschiede nicht mehr Teilungsschritten entsprechen, sondern Ausdruck fließender „Reifungsprozesse“ von Zellkern und Zytoplasma sind. Diese Einsicht erleichtert es, morphologische Unterscheidungen mancher Zellstufen nicht zu streng und beckmesserisch zu betreiben. Die teilungsfähigen Vorstufen sind in der Regel in den Blutbildungsorganen (Knochenmark und Lymphknoten) sesshaft. Da jedoch prinzipiell keine dichte Blut-Knochenmark-Schranke existiert, sondern vor allem die schlechte Verformbarkeit der Blasten ihren Übertritt in die Blutbahn verhindert, kann prinzipiell jede Zellform unter bestimmten Umständen im Blut angetroffen werden, und es ist verständlich, daß bei Produktionssteigerungen derartige Übertritte statistisch gehäuft sind. Wenn man nach Konvention die Zellreihen von links nach rechts ordnet, ergibt sich bei Ausschwemmungen unreiferer Elemente eine „Linksverschiebung“, wobei allerdings nur die Vorstufen der Granulozytopoese morphologisch so genau definiert sind, daß diese Linksverschiebung deutlich wird.

Die Verteilung der weißen Blutzellen außerhalb der Bildungsorte ist nicht im Sinne einer gleichmäßigen Verdünnung an einem kapillären Blutstrompfaden ablesbar. Vielmehr befindet sich die Mehrzahl der weißen Zellen außerhalb der Zirkulation in „marginalen“, d.h. wandständigen Speichern des Gefäßsystems oder in extravasalen Räumen, aus denen sie jedoch schnell eingeschleust werden können. Dieses Phänomen erklärt die Möglichkeit raschen Wechsels der Zellzahlen, ohne daß oder bevor Änderungen der Produktionsrate erfolgen.

Zellfunktionen. Zur Funktion der einzelnen Zellreihen müssen hier folgende Stichworte genügen (Tab. 1):

Die Funktion der **neutrophilen segmentkernigen Granulozyten** besteht vor allem in *bakterieller Abwehr*. Vorwiegend außerhalb des Gefäßsystems in „entzündeten“ Geweben werden Bakterien phagozytiert und lysiert. Das Blut transportiert die Granulozyten lediglich an ihren Funktionsort.

Die Funktion der **eosinophilen Granulozyten** liegt in der Abwehr von Parasiten, auf die selbst, ihre Eier und Larven sie direkt zytotoxisch einwirken. Darüber hinaus nehmen sie *bremsende Regulationsaufgaben* bei anaphylaktischen und autoaggressiven Prozessen wahr und kontrollieren so den Einfluß der Basophilen.

Die Funktion der **basophilen Granulozyten** und ihrer gewebständigen Verwandten (Gewebsmastzellen) liegt vor allem in einer Freisetzung von kreislaufregulierenden Substanzen (Histamin, Serotonin, Heparin). Diese Gewebshormone *steigern die Gefäßpermeabilität* am Ort verschiedener lokaler Antigeneinwirkungen und regulieren damit den Zustrom der übrigen Entzündungszellen.

Die Funktion der **Monozyten** liegt vor allem in der Abwehr von *Bakterien, Pilzen, Viren* und *körperfremden Substanzen*. Die Funktionen werden durch Phagozytose vorwiegend extravasal wahrgenommen. Auch bauen die Monozyten gealterte körpereigene Zellen (z.B. Erythrozyten) ab, und

man spricht ihnen eine ähnliche Aufgabe bei der Tumorabwehr zu. Außerhalb der Strombahn transformieren sich Monozyten zu Histozyten, Makrophagen in Endothelien der Körperhöhlen, Epitheloidzellen, Fremdkörperriesenzellen (inkl. Langhans-Riesenzellen) u. v. a.

Die Funktion der **Lymphozyten** teilt diese in wenigstens zwei unterschiedliche Hauptgruppen.

Die thymusabhängigen T-Lymphozyten (ca. 70%) leisten die *lokale Abwehrreaktion gegen Antigene* belebter und unbelebter Fremdmaterialien im Sinne der Allergie vom verzögerten Typ, deren klassisches Beispiel die Tuberkulinreaktion ist. Man unterscheidet T-Helfer- und T-Suppressor-Lymphozyten. Den T-Zellen nahestehend ist die kleine Familie der „natural killer“-(nk-)Lymphozyten mit direkten zytotoxischen Aufgaben.

Die andere Familie wird als knochenmarkabhängige B-Lymphozyten bezeichnet (ca. 20%), die durch ihre Entwicklung zu Plasmazellen mit Immunglobulinsekretion die ganze *humorale Seite der Abwehr* gegen Viren, Bakterien und Allergene trägt.

Tabelle 1 Zellen des normalen peripheren Blutbildes und ihre Aufgaben

Zellart	Funktion	Anzahl (% der Leukozyten)
Stabkerniger neutrophiler Granulozyt	Vorform der segmentkernigen bakteriellen Abwehr	0 – 4 %
Segmentkerniger neutrophiler Granulozyt	Phagozytose von Bakterien, wandern dazu im Gewebe aus	50 – 70 %
Lymphozyt (B- und T-Lymphozyten morphologisch nicht unterscheidbar)	B-Lymphozyten (20% der Lymphozyten) Ausreifung zu Plasmazellen → Antikörperproduktion T-Lymphozyten (70%) zytotoxische Abwehr gegen Viren und Fremdartigene Tumorabwehr	20 – 50 %
Monozyten	Phagozytose von Bakterien, Protozoen, Fungi, Fremdkörpern Transformation in Geweben	2 – 8 %
Eosinophile Granulozyten	Parasitenabwehr, Immunregulation	1 – 4 %
Basophile Granulozyten	lokale Regulation akuter Entzündungsprozesse	0 – 1 %

Die Funktion der **Erythrozyten** läßt sie als *Sauerstoffträger* für die gesamte Stoffwechselversorgung des Organismus ansehen. Sie sind die einzigen kernlosen Zellen des Blutsystems, da sie in dieser Form die größte Menge an O₂-Molekülen binden können. Die physiologische Form einer Scheibe mit dickem Randwulst garantiert optimale Verformbarkeit.

Die Funktion der **Thrombozyten** liegt in der Bildung eines Aggregates, das zusammen mit den humoralen Gerinnungsfaktoren Gefäßläsionen schließt. Bei diesem Aggregationsprozeß werden gleichzeitig über die mechanische Funktion hinaus aus den Granula der Thrombozyten verschiedene gerinnungsfördernde Faktoren freigesetzt.

Die Bildungszellen der Thrombozyten sind die polyploiden Megakaryozyten des Knochenmarks, aus deren Zytoplasma sie ohne Kernbestandteile abgeschnürt werden (Tab. 1).

Prinzipien der Regulation und Dysregulation in den Blutzellreihen und ihre Bedeutung für die Diagnostik

Quantitatives und qualitatives Gleichgewicht wird unter Normalbedingungen für sämtliche Blutzellen durch humorale Regulationsfaktoren im Sinne einer Balance zwischen Zellbildung (vor allem im Knochenmark) und Zellabbau (vor allem in Milz, Leber, Knochenmark und diffusum retikulärem Gewebe) gewährleistet.

Kompensatorische Steigerungen der Zellbildung werden entsprechend durch Verluste bzw. vermehrten Zellverbrauch induziert. Im Rahmen derartiger Kompensationen kommt es auch zu qualitativen Veränderungen der Zellzusammensetzung im Blut, z. B. dem Auftreten kernhaltiger roter Vorstufen bei Kompensationen von Blutverlusten, gesteigertem Sauerstoffbedarf oder nach Baustoffmangelsituationen (in der Restitutionsphase, wenn z. B. Fe oder Vitamine ersetzt werden). Gleichermaßen kann es zum Auftreten unreiferer Leukozytenformen („Linksverschiebung“) bei akuten Abwehrprozessen kommen, die einen vermehrten Zellbedarf herorrufen.

Steigerungen in einer Zellreihe können *Suppressionen* in einer anderen Reihe bewirken. Das klassische Beispiel hierfür ist die (im einzelnen pathomechanisch nicht voll geklärte) Unterdrückung der Erythrozytenbildung bei infektiös-toxischen Reizzuständen in den weißen Zellreihen („Infektanämie“).

Baustoffmangel als pathogenetisches Prinzip trifft am häufigsten und ersten die *Erythrozytenreihe*. Diese Zellreihe mit ihrem hohen Umsatz ist am stärksten – aber nicht allein – anfällig für Mangelzustände. Eine gestörte Eisenbilanz z. B. führt hier rasch zur Untersättigung der Erythrozyten mit Hämoglobin, ein Vitamin-B₁₂- und/oder Folsäuremangel resultiert in

komplexen Zellbildungsstörungen; diese machen sich schließlich auch in den übrigen Zellreihen bemerkbar.

Toxische Einflüsse auf die Blutbildung betreffen in der Regel *alle Zellreihen*. So bewirken chemisch-toxische Einwirkungen (inkl. Alkohol), Strahleneinflüsse oder chronische infektiöse oder tumoröse „Toxizität“ meist eine mehr oder weniger starke Suppression in allen Zellreihen, wobei sich Lymphozyten und Thrombozyten am resistantesten erweisen. So ist das ausgeprägteste Bild toxischer Einwirkungen die Panmyelophthase (das Synonym „aplastische Anämie“ vernachlässigt, daß über eine Anämie hinaus meist die Leukozyten- und Thrombozytenreihen mitbetroffen sind).

Autoaggressive und allergische Prozesse können *einzelne Zellreihen selektiv* betreffen. Aus diesem Mechanismus resultieren z.B. die „allergische“ Agranulozytose, die infektiös oder medikamentös ausgelöste Thrombozytopenie und die immunhämolytischen Anämien. Allerdings gibt es auch autoaggressive Unterdrückungen der pluripotenten Stammzelle, die zu Panmyelophthasen führen.

Maligne Differenzierungsstörungen können *prinzipiell in allen Zellreihen auf jeder teilungsfähigen Stufe* auftreten, die chronische oder akute Krankheitsbilder induzieren. Am häufigsten treten derartige Entartungen in den weißen Zellreihen mit Ausbildung entsprechender „Leukämien“ auf. Neuere Daten geben allerdings Hinweise, daß hier die übrigen Zellreihen z.T. mit „entarten“ (vielleicht über eine allgemeine Stammzellstörung). Erythrämie, Polyzythämie und essentielle Thrombozythämie sind Beispiele dafür, daß sich ein malignes Geschehen auch primär in der Erythrozyten- oder Thrombozytenreihe manifestieren kann.

Maligne „Transformationen“ treffen immer teilungsfähige Vorstufen der Blutzellen, und das Ergebnis ist eine Anhäufung identischer, sich immer wieder selbst reduplizierender „Blasten“. Diese müssen nicht in auffallenden Mengen aus dem Knochenmark ins Blut gelangen, sondern können auch vorwiegend sesshaft bleiben. Daher ist bei „Leukämie“ oft nicht die Menge der Zellen, sondern das zunehmende Fehlen normaler Zellen richtungsweisendes Merkmal aus dem Bereich der Blutzellbefunde.

Alle **Funktionsstörungen des Knochenmarks** kommen in quantitativen und/oder qualitativen *Veränderungen der Blutzellen oder Bluteiweiße* zum Ausdruck. Eine sorgfältige Analyse der Blutveränderungen zusammen mit Parametern der Klinik und übriger Laborwerte ermöglicht daher in der überwiegenden Mehrzahl der Störungen die gleichen Auskünfte, die eine Knochenmarkzytologie gibt. Die Kommunikation zwischen Produktionsort (Mark) und Wirkungsort (Blut) ist nur in wenigen Situationen so grundlegend gestört, daß Blutbildanalyse und humorale Parameter keine ausreichende Information bieten. Dies gilt so gut wie immer für *hypoplastisch-anaplastische* Prozesse aller oder einer Zellreihe mit resultierenden Zytopenien ohne Blutbildzeichen maligner Proliferation.

Untersuchungstechniken und Normalwert

Blutentnahme



Da die Zellzahlen von den Zirkulationsverhältnissen abhängen, sind möglichst konstante Bedingungen für die Blutentnahme einzuhalten, wenn vergleichbare Werte erzielt werden sollen.

Das bedeutet, daß die Blutentnahme jeweils im gleichen Zeitraum und möglichst nach mindestens 8ständiger Nahrungskarenz erfolgen sollte, da sowohl tagesrhythmische Schwankungen als auch nahrungsabhängige Verschiebungen bedeutsam werden können. Wenn strenge Vergleichswerte benötigt werden, sollte auch vor der Abnahme $\frac{1}{2}$ stündige Bettruhe erfolgen, was jedoch nur im Krankenhaus praktikierbar ist. Beim Patienten im Wartezimmer bewährt sich, mit dem Blutabnahmetablett zum ruhig sitzenden Patienten zu kommen.

Die Entnahme von Kapillarblut empfiehlt sich, wenn keine weiteren Untersuchungen nötig sind, die auch eine venöse Blutabnahme bedingen würden. Eine gut durchblutete Fingerbeere oder ein Ohrläppchen, bei Säuglingen auch die Ferse, sind ideale Abnahmestellen. Falls schlechte Durchblutungsverhältnisse bestehen, hilft auch Wärmen unter warmem Wasser. Die Blutentnahmestelle wird mit 70%igem Alkohol ohne stärkeres Drücken mehrfach abgerieben, und es erfolgt ein kräftig-elastischer Einstich mit einer sterilen Einmallanzette. Der erste austretende Blutstropfen wird wegen Verschmutzungsmöglichkeit verworfen und das weiter austretende Blut in die Pipetten (s. unten) aufgesogen; dabei soll kein Druck auf das Blutabnahmeorgan ausgeübt werden, da hierdurch ebenfalls Veränderungen der Zellzusammensetzung möglich sind.

Falls eine venöse Blutentnahme für andere klinisch-chemische Werte vorgesehen ist oder eine intravenöse Injektion vorgenommen werden soll, kann natürlich auch eine Blutentnahme für die zelluläre Blutdiagnostik aus der Vene erfolgen. Hierzu läßt man über die intravenöse Nadel Blut in ein speziell präpariertes (auch käuflich fertig erhältliches) EDTA-Röhrchen bis zur 1-ml-Marke einlaufen und schüttelt dann nach Verschuß vorsichtig mehrmals um. Das in diesen Röhrchen vorhandene EDTA verhindert die Gerinnung des Blutes, ohne quantitativ einen Umrechnungsfaktor nötig zu machen.

Erythrozytenbestimmung

Die noch bis vor 20 Jahren meist genutzte optische Kammerzählung ist völlig zugunsten der Automatenzählung nach der Impedanz- oder Streulichtmethode an EDTA-Blut (1 ml) oder heparinisiertem Kapillarblut verlassen worden. Durch unterschiedliche Hämokonzentration ist der Wert nach (mindestens 15 min) Stehen oder körperlicher Aktivität des Patienten um 5 – 10% höher als nach (gleich langem) Liegen.

Hämoglobin- und Hämatokritbestimmung

Methodisch wird das Hämoglobin nach Oxidation durch Cyanid als Hemiglobincyanid entsprechend seinem Absorptionsspektrum im hämatologischen Automaten photometrisch bestimmt. Der Hämatokrit bezeichnet das Verhältnis des Volumens der Erythrozyten zum Volumen des Gesamtblutes (SI-Einheit ist dimensionslos, z. B. 0,4).

Für die Bestimmung wird EDTA-Blut 10 min in einer Einwegkapillare zentrifugiert (hochtourige Mikrohämatokritzentrifuge = Referenzmethode). Hämatologische Automaten bestimmen den MCV-Wert (mean corpuscular volume) und die Erythrozytenzahl und berechnen den Hkt nach der Gleichung:

$$\text{Hkt} = \text{MCV (fl)} \times \text{Erythrozytenzahl (10}^6/\mu\text{l)}$$

Errechnung einzelner Erythrozytenparameter

Die Qualität der Erythrozyten wird charakterisiert durch ihr mittleres Zellvolumen (MCV), ihren mittleren zellulären Hämoglobingehalt (MCH) und die mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration (MCHC).

MCV wird von den Hämoglobin-Analysern direkt gemessen (in fl = Femtoliter) oder errechnet nach:

$$\text{MCV} = \frac{\text{Hämatokrit (l/l)}}{\text{Anzahl der Erythrozyten (10}^6/\mu\text{l)}}$$

MCH in pg (Pikogramm/Erythrozyt) errechnet sich nach:

$$\text{MCH (pg)} = \frac{\text{Hämoglobin (g/l)}}{\text{Erythrozytenzahl (10}^6/\mu\text{l)}}$$

MCHC (g/dl) wird berechnet nach:

$$\text{MCHC (g/dl)} = \frac{\text{Hämoglobinkonzentration (g/dl)}}{\text{Hämatokrit (l/l)}}$$

Red Cell Distribution Width (RDW)

Die Erythrozytenverteilungsbreite (Red Cell Distribution Width = RDW; entspricht der Volumenverteilung) wird heute von Analyzern mit dargestellt und korreliert bei unauffälliger Erythrozytenmorphologie mit der früher direkt vermessenen Price-Jones-Kurve (entspricht der Verteilung der Durchmesser). Die Diskrepanz wird diagnostisch genutzt und ist ein Beleg für Mikrosphärozyten.

Retikulozytenzählung

Die durchflußzytometrische Retikulozytenbestimmung beruht auf der Lichtabsorption der gefärbten aggregierten Zellorganellen der Retikulozyten. Die Mengenangabe erfolgt in % der Gesamterythrozytenzahl. Natürlich ist die Retikulozytenzählung auch klassisch mikroskopisch praktikabel. Diese Methode ist zwar nicht aufwendig, aber eher einem Labor vorbehalten, das häufiger oder mit speziellen Interessen Anämien zu beobachten hat. Retikulozyten sind junge Erythrozyten kurz nach der Ausstoßung des Kerns; in ihnen bleibt als Rest aggregierter Zellorganellen ein netzartiges Gebilde (daher der Name „Retikulozyten“) nachweisbar, das sich jedoch nicht in der üblichen Leukozytenfärbung, sondern nur an vitalen Zellen mit Brillantkresylblau oder Neu-Methylenblau darstellen läßt. In einem Eppendorf-Hütchen wird die Farbstofflösung 1+1 mit EDTA-Blut gemischt und eine 1/2 Stunde inkubiert. Nach erneuter Mischung wird ein Blutausschlag angefertigt, getrocknet und mit der Ölimmersion des Mikroskops der Anteil der Retikulozyten auf 1000 Erythrozyten bestimmt und in Promille angegeben.

Normalwerte s. Tab. 2, S. 13.

Tabelle 2 Normbereiche und Mittelwerte für die Zellbestandteile des Blutes*

	Erwachsene über 18 Jahre	Kinder 1 Monat	2 Jahre	10 Jahre
Leukozyten /µl bzw. 10 ⁶ /l**	Mw 7000 Nb 4300 – 10000	11000 5000 – 20000	10000 6000 – 17000	8000 5000 – 13000
Stabkernige Granulozyten %	Mw 2 Nb 0 – 5	5	3	3
Neutrophile segmentkernige Granulozyten absolut/µl bzw. 10 ⁶ /l**	Mw 60 Nb 35 – 85 Mw 3650 Nb 1850 – 7250	30 3800	30 3500	30 4400
Lymphozyten % absolut/µl bzw. 10 ⁶ /l**	Mw 30 Nb 20 – 50 Mw 2500 Nb 1500 – 3500	55 6000	60 6300	40 3100
Monozyten % absolut/µl bzw. 10 ⁶ /l**	Mw 4 Nb 2 – 6 Mw 450 Nb 70 – 840	6	5	4
Eosinophile Granulozyten (%) absolut/µl bzw. 10 ⁶ /l**	Mw 2 Nb 0 – 4 Mw 165 Nb 0 – 400	3	2	2

Basophile Granulozyten (%)	Mw Nb	0,5 0 – 1	0,5	0,5	0,5
	Männer		Frauen		
Erythrozyten $10^6/\mu\text{l}$ bzw. $10^{12}/\text{l}^{**}$	Mw Nb	5,4 4,6 – 5,9	4,8 4,2 – 5,4	4,7 3,9 – 5,9	4,7 3,8 – 5,4
Hb , g/dl bzw. 10 g/l^{**}	Mw Nb	15 14 – 18	13 12 – 16	17 15 – 18	14 12 – 15
Hkt	Mw Nb	0,45 0,42 – 0,48	0,42 0,38 – 0,43	44	37
MCH = Hb_E (pg)	Mw Nb	29 26 – 32	33	27	25
MCV / μm^3 bzw. fl^{***}	Mw Nb	87 77 – 99	91	78	80
MCHC , g/dl bzw. 10 g/dl^{**}	Mw Nb	33 33 – 36	35	33	34
Ery-Zelldurchmesser (μm)	Mw	7,5	8,1	7,3	7,4
Retikulozyten (‰)	Mw Nb	16 8 – 25	24 8 – 40	7,9	7,1
Thrombozyten , $10^3/\mu\text{l}$ bzw. $10^9/\text{l}^{**}$	Mw Nb	180 140 – 440	155 – 566	286 – 509	247 – 436

Mw = Mittelwert, Nb = Normal-(Referenz-)Bereich (für 95%), ** SI-Einheiten als Angaben pro Liter.

* Technisch bedingte Schwankungen zwischen den Werten verschiedener Labors können erheblich sein. Beachten Sie daher auch die Normbereiche ihres Referenzlabors.

Leukozytenzählung

Die weißen Blutkörperchen sind im Gegensatz zu den Erythrozyten in natürlichem Zustand völlig farblos. Ein wichtiger weiterer physikalischer Unterschied ist ihre Resistenz gegen 3%ige Essigsäure oder gegen Saponine, während Erythrozyten von diesen Substanzen hämolysiert werden (nicht jedoch ihre kernhaltigen Vorstufen). Die in den meisten Zählmethoden verwendete Türk-Lösung enthält zur Hämolyse Eisessig und zur leichten Anfärbung der Leukozyten Gentianaviolett. 50 µl EDTA-Blut werden mit 500 µl Türkischer Lösung in einem Eppendorf-Hütchen gemischt und 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Nach erneuter Mischung wird mit einer Pipette oder Kapillare eine vorbereitete Zählkammer durch Antropfen vom Rand her gefüllt und 10 min in eine feuchte Inkubationskammer gelegt. Anschließend werden mit gesenktem Kondensor (oder Phasenkontrast) die Leukozyten in insgesamt 4 der gegenüberliegenden großen Quadrate (je 1 mm²) gezählt. Das Zählergebnis wird mit dem Faktor 27,5 multipliziert (Verdünnung 1+10, Volumen 0,4 mm³) und ergibt die Leukozytenzahl pro µl. Doppelbestimmungen weisen Schwankungen bis zu 15% auf. Normalwerte auf Streubreiten s. Tab. 2.

In Hämatologieautomaten werden die Erythrozyten lysiert und Zellen, die ein Volumen von ca. 30 fl (Grenzwert variabel bei verschiedenen Geräten) überschreiten, als Leukozyten gezählt. Sind im Blut Erythroblasten, schwer lysierbare Erythrozyten wie Target-Zellen, Riesenthrombozyten oder Thrombozytenagglutinate vorhanden, so werden diese auch bei den Leukozyten mitgezählt, und es wird ein falsch hoher Wert ermittelt. Moderne Analysensysteme können mit der Messung der Leukozyten in zusätzlichen Meßkanälen das Vorliegen von Störgrößen erkennen und den Leukozytenwert entsprechend korrigieren.



Die Kammerzählung der Leukozyten (mit Variationskoeffizienten um 10%) ist eine Kontrollmöglichkeit der automatisierten Zellzählung. Grobe Schätzungen sind auch aus Blutaussstrichen möglich: Mit dem 40er-Objektiv kann man bei normalen Leukozytenzahlen durchschnittlich 2–3 Zellen / Blickfeld erwarten.

Thrombozytenzählung

Für die Zählung der Thrombozyten in der Kammer muß das Blut mit einer 2%igen Novocain-HCl-Lösung vorbereitet werden. Bewährt hat sich die Verwendung von vorgefertigten Röhrchen (z. B. Thrombo Plus mit 2 ml Inhalt), in die das EDTA-Blut pipettiert wird (z. B. 20 µl) und nach sorgfältiger Mischung sofort in die Zählkammer abgefüllt werden kann. Nach 10-minütiger Inkubation und Sedimentation kann ein Quadrat von 1 mm² ausgezählt werden. Das Zählergebnis entspricht der Thrombozytenzahl in G/l (die 1+100-Verdünnung wird vernachlässigt). Für die Bestimmung der Thrombozyten an Hämatologieautomaten werden die Blutzellen nach der Größe sortiert gezählt. Kleine Zellen mit einem Volumen von ca. 2-20 fl (Grenzwerte variabel bei verschiedenen Geräten) werden als Thrombozyten gezählt. Liegen Riesenthrombozyten oder Thrombozytenagglutinate vor, so werden diese nicht miterfaßt und der Meßwert ist falsch niedrig. Andererseits werden kleine Partikel (z. B. Fragmentozyten oder Mikrozyten) bei den Thrombozyten mitgezählt und ergeben einen falsch hohen Wert. Moderne Analysensysteme können mit der Messung der Thrombozyten in zusätzlichen Meßkanälen das Vorliegen von Störgrößen erkennen und den Thrombozytenwert entsprechend korrigieren. Bei unerwarteten Ergebnissen ist direkte Kontrolle am Ausstrich sinnvoll.



Optische Überprüfung von überraschenden Thrombozytenzahlen am Blutaussstrich ist sinnvoll: mit dem 100er-Objektiv stellen sich normalerweise durchschnittlich 10 Thrombozyten/Blickfeld dar. „Thrombozytopenie“ in der Automatenzählung weist u. U. auf „artefizielle“ Pseudothrombopenie durch Aggregate hin.

Eine sog. Pseudothrombozytopenie (s. S. 167) liegt bei Aggregation der Thrombozyten durch EDTA vor und tritt bei Citrat oder Heparin als Anti-koagulanzen nicht auf.

Quantitative Normalwerte und ihre Streuung für die Zellbestandteile des Blutes

Der Versuch, Normalwerte für die Blutzellen anzugeben, gestaltet sich riskanter und schwieriger, als man vermuten möchte. Es ist verständlich, daß alle Werte von einer großen Anzahl von streuenden Faktoren abhängen, wie Alter, Geschlecht, körperliche Belastung, Tagesrhythmik, Ernährung und nicht zuletzt Probeentnahme, Art und Aufbewahrung sowie Zählmethode. Daher wird, soweit verfügbar, für jeden Wert ein *Normbereich* angegeben, der 95% der an einem klinisch unauffälligen Probandenkollektiv gefundenen Werte umfaßt, woraus folgt, daß etwa jeder 20. Gesunde Meßwerte außerhalb dieser Grenzen aufweist. So kommt es zu Überschneidungen zwischen normalen und pathologischen Werten. Bei sol-

chen Grenzwerten muß u.U. eine Beurteilung im Vergleich sogenannter *Referenzbereiche* erfolgen, bei denen sich die Probanden möglichst wenig hinsichtlich oben genannter Einflußparameter unterscheiden. Hiervon konnten in unserem Rahmen nur Eckwerte der Altersverteilung und der Geschlechtsunterschiede berücksichtigt werden. Abb. 3 macht deutlich, daß gerade bei der Beurteilung von Werten aus dem Säuglings- und Kleinkindalter besondere Referenzbereiche berücksichtigt werden müssen. Weiter ist bei der Beurteilung von Werten besonders in ihrem Verlauf die methodische Streuung zu bedenken; der Variationskoeffizient (Standardabweichung in % des Mittelwertes) liegt bei Zellzählungen meist um 10!

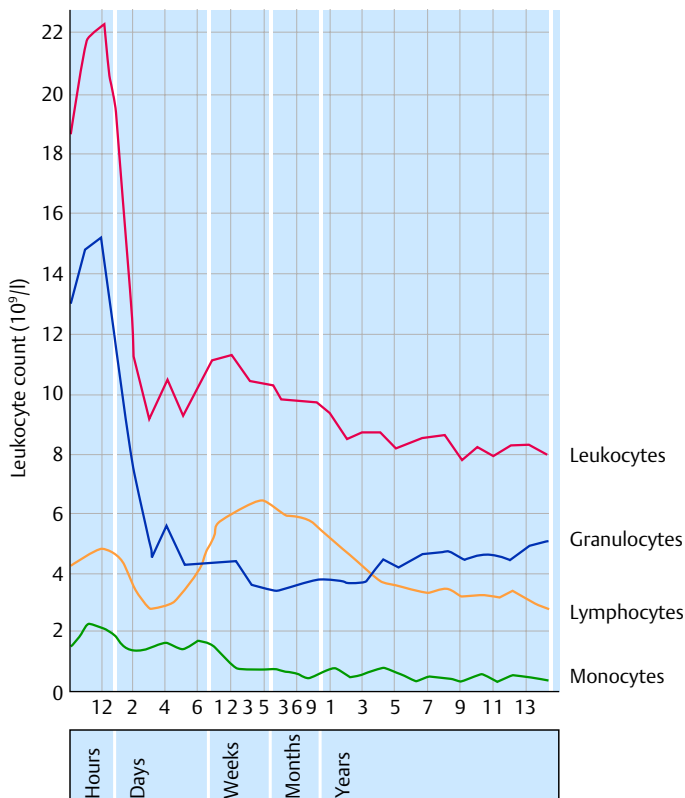


Abb. 3 Verlauf der Leukozyten und ihrer Einzelfractionen im Jugendalter (nach Kato).



Insgesamt ist eine der wichtigsten praktischen Konsequenzen im Umgang mit Werten, die vom Normbereich abweichen, dem Einzelwert nie zu trauen, sondern pro Abnahmesituation und Methode mindestens 2–3 Werte zu einer endgültigen Beurteilung heranzuziehen, sofern das klinische Bild nicht dem Einzelwert entspricht. Überdies hat in gewissem Umfang jedes Labor seine eigenen Referenzbereiche.

Nach Einsicht in die Problematik und die weiten Schwankungen zwischen verschiedenen Kollektiven wurden für die Werte der Tab. 2 didaktische Vereinfachungen (Auf- und Abrundungen auf den mnemotechnisch besten Wert) vorgenommen. Absolute Werte und die neuen SI-Einheiten wurden angegeben, wo sie klinische Relevanz besitzen.

Der Blutausstrich und seine Auswertung (Differentialblutbild)

Zum Ausstrich kommt kapilläres oder venöses EDTA-Blut (das möglichst nicht länger als 3 Stunden alt sein sollte). Es ist nicht unwichtig, daß die hierzu verwendeten Objektträger gut entfettet sind, da sonst Zellaggregationen und Farbniederschläge erfolgen. Wenn nicht bereits käuflich entfettete Objektträger eingesetzt werden, sind sie durch ein mehrstündiges Bad in einer gleichteiligen Äther-Alkohol-Mischung zu entfetten und vor dem Ausstrich zu trocknen. Auf den Objektträger wird an einem Rand ein stecknadelkopfgroßes Tröpfchen der Blutprobe aufgebracht. Ein geschliffener Objektträger wird unter einem Winkel von etwa 30 Grad davor aufgesetzt und langsam „rückwärts“ an den Blutstropfen herangezogen, bis dieser zu der Glaskante Kontakt findet und sich dieser entlang ausbreitet (Abb. 4). Nun führt man ohne Druckausübung das Deckglas locker über den Objektträger. Bei raschem Darüberziehen und flacherem Deckglaswinkel wird der Ausstrich dünner als bei langsamem und steilem Ausstreichen.



Die Ausstrichqualität ist entscheidend für die Beurteilung der Zellen, da diese am Ausstrichanfang oft nur halb so groß ausgebreitet sind wie am Ausstrichende.

Ein gut ausgestrichenes Präparat zeigt am Ende, wo der Objektträger schließlich abhebt, ein bartförmiges Ausfransen des Blutmaterials. Der Ausstrich muß anschließend sorgfältig an der Luft getrocknet werden, wobei gute Färbungen erst nach 2 Stunden Trockenzeit zu erzielen sind. Eine 10 min dauernde Fixierung in Methanol steigert die Haltbarkeit und Qualität der Präparate. Nach der Trocknung werden mit Bleistift Datum und Name eingetragen.

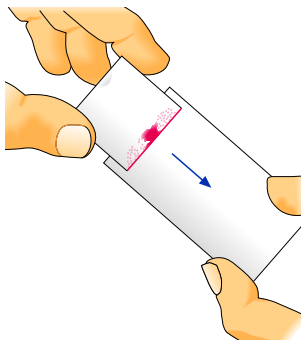


Abb. 4 Herstellung eines Blutbildausstrichs.



Sicherheitshalber sollte man von jedem Patienten zu jedem Termin mindestens einen Ersatzausstrich anfertigen.

Die *Färbung* wird mit einer Mischung aus basischen Farbstoffen (Methylenblau, Azur) und sauren Farbstoffen (Eosin) durchgeführt, um dadurch komplementäre Substanzen, wie die sauren Nukleinsäuren und basische Granulationen, darstellen zu können. Neben der Darstellung dieser Leukozytenbestandteile gelingt auch eine unterschiedliche Anfärbung der Erythrozyten, da unreife Erythrozyten noch vermehrt RNA enthalten und sich so basophiler als reife anfärben. Die panoptische Färbung nach Papenheim enthält eine ausgewogene Mischung obiger Grundsubstanzen: Der horizontal gelagerte luftgetrocknete Ausstrich wird 3 Minuten mit May-Grünwald-Lösung (Eosin-Methylenblau) beschichtet; danach wird zu dieser Farbschicht vorsichtig etwa die gleiche Menge eines auf pH 7,3 eingestellten Phosphatpuffers hinzugegeben und die Mischung nach weiteren 3 Minuten vorsichtig abgegossen. Hierauf folgt erneute Überschichtung mit verdünnter Giemsa-Lösung (Azur-Eosin). Diese wird aus sog. Giemsa-Stammlösung in der Form angesetzt, daß 1 ml davon in 1 ml neutralem Aqua dest. oder Weise-Pufferlösung verdünnt wird.

Nach 15 Minuten wird im sanften Strahl mit Puffer abgespült, die Ausstriche werden mit dem Bartende schräg nach oben gestellt und luftgetrocknet.

Zur Auswertung des Ausstrichpräparates betrachte man es zunächst immer mit einem kleineren Objektiv (10- bis 20fach), da sich hiermit die optimale Ausstrichregion und die Zelldichte beurteilen lassen. Erfahrungsgemäß liegen die Zellen in bester Projektion etwa 1 cm hinter dem Bartende. In der 40fachen Objektivvergrößerung hat man pro Blickfeld bei normalen Leukozytenwerten durchschnittlich 2–3 Leukozyten zu erwarten. Manchmal ist es angebracht, durch diese Schätzung unwahrscheinli-

che quantitative Zählergebnisse überprüfen zu können. Die Feinanalyse der weißen Blutzellen erfolgt mit der Ölimmersion und dem 100fachen Objektiv. Hierbei wird der Ausstrich am besten mäanderförmig in seinem schmalen Durchmesser im Bereich zwischen 1 und 3 cm hinter dem Ende durchfahren. Vor der Auszählung der Leukozytendifferentialverteilung (und parallel zu ihr) sollte eine Begutachtung der erythrozytären Morphologie und der Thrombozytendichte erfolgen. Die Ergebnisse der Leukozytendifferenzierung, deren Morphologie im Atlasteil (S. 30ff) dargelegt wird, können auf Strichlisten oder über eine Tastatur festgehalten werden. Sie sind um so repräsentativer, je mehr Zellen ausgezählt werden; daher ist bei pathologischen Abweichungen die Auszählung von 200 Zellen zu empfehlen.

Zur Abkürzung des bei dringenden Fragestellungen langwierig wirkenden Färbeprozesses werden manche Schnellfärbeverfahren angeboten; diese lassen jedoch meistens eine vergleichbare Feindifferenzierung nicht zu. Wenn die oben geschilderten Standardfarblösungen zur Hand sind, kann eine orientierende Färbung durch 1 minütige May-Grünwald-Beschichtung und Verkürzung der Giemsa-Phase auf 1–2 Minuten mit konzentrierter „Lösung“ versucht werden.

Normalwerte und Streubreiten im Differentialblutbild s. Tab. 2, S. 12.

Zum Nachweis von Malariaplasmodien ist neben dem nativen frischen Ausstrich die Herstellung eines „Dicker-Tropfen“-Präparates günstig: Ein Blutstropfen wird auf dem Objektträger mit Glasstab oder Nadel auf ca. 50-Cent-Größe ausgebreitet. Danach erfolgt über mindestens 30 Minuten im Wärmeschrank Lufttrocknung. Diese Trocknung im dicken Tropfen mit anschließender Färbung mit verdünnter Giemsa-Lösung (wie oben angegeben) führt zu weitgehender Hämolyse der Erythrozyten und Anreicherung der freiliegenden Plasmodien.

Bedeutung der automatisierten Blutbildanalyse

Die dargelegten Techniken der qualitativen und quantitativen Blutbildanalyse mögen angesichts der fast allorts inzwischen eingesetzten automatisierten Zellzählung etwas archaisch erscheinen; sie sollen jedoch nur die immer bereitstehenden potentiellen Möglichkeiten zur Einzelanalyse im kleinen engagierten Labor aufzeigen.



Die automatische Zellzählung stellt zweifellos eine wichtige Rationalisierung dar und kann in Abhängigkeit von der Problemhäufigkeit und Selbstkontrolle des Labors die Streubreiten sogar gegenüber den Zählungen „von Hand“ reduzieren.

Hämatologische Analysatoren bestimmen nach Lyse der Erythrozyten die verbleibenden kernhaltigen Zellen mit ganz unterschiedlichen Geräte-

technologien. Alle benützen Zelleigenschaften wie Größe, Streulichteigenschaften in verschiedenen Winkeln, elektrische Leitfähigkeit, Kern-Zytoplasma-Relation oder Peroxidasereaktion, um die Einzelimpulse der Zellen Klustern zuzuordnen. Diese werden dann quantifiziert und Leukozytenpopulationen zugeordnet.

Sind nur normale Blutzellen vorhanden, so funktioniert die Zuordnung der Kluster zu den jeweiligen Leukozytenpopulationen sehr gut, und die Präzision der Analysatoren ist um den Faktor 10 höher als die der manuellen Zählung von 100 Zellen im Ausstrich. Ist eine große Anzahl an pathologischen Zellen vorhanden (z.B. Blasten, Lymphomzellen), so werden die Blutbilder sicher als „pathologisch“ gewertet, können ausgetrichen und am Mikroskop differenziert werden.

Problematisch sind kleine Populationen von pathologischen Zellen (z.B. 2% Blasten nach Chemotherapie) oder pathologische Populationen, die normalen Leukozyten sehr ähneln (z.B. kleine Zentrozyten beim Mantelzell-Lymphom). Diese pathologischen Blutbilder werden von den Analysatoren nicht sicher gewarnt (= falsch negatives Ergebnis), damit nicht ausgetrichen und nicht am Mikroskop differenziert, und die Ergebnismitteilung des Geräts beinhaltet nicht das Vorhandensein dieser pathologischen Population. Blutproben mit entsprechender Fragestellung (Lymphom? Noch Blasten? Unklare Anämie?) sollten daher immer am Mikroskop differenziert und beurteilt werden.

Knochenmarkpunktion

Es ist wichtiger, bei den seltenen Gelegenheiten, bei denen sich die Artdiagnose einer Störung in den Blutzellsystemen nicht aus dem Blutbild selber stellen läßt, sondern eine Knochenmarkpunktion indiziert ist, diese sachgemäß durchzuführen und gut auswertbare Ausstriche herzustellen, als unbedingt selbst die Knochenmarkzytologie befunden zu können. Indikationen s. Tab. 3.



Der klassische Punktionsort ist aus Gründen der Komplikationsvermeidung nicht mehr das Brustbein, sondern die *Spina iliaca posterior superior* (Abb. 5).

Obwohl für die überwiegenden Fragestellungen der Hämatologie die **Knochenmarkzytologie** aus dem Aspirat genügt oder sogar vorzuziehen ist (s. Tab. 3), hat sich gut begründet der primäre gemeinsame Materialgewinn für die **Knochenmarkhistologie** etabliert, da die Nadelsysteme handlicher und weniger belastend wurden und man so primär ergänzende Aspekte aus Histologie und Zytologie gewinnen kann. So wird man nach tiefer lokaler Anästhesie der Spina dorsalis und kleiner Hautinzision zunächst mit der geschliffenen Hohlnadel (Yamshidi) einen mindestens

1,5 cm langen Histologiezylinder gewinnen und danach durch den selben Unterhautkanal, aber mit etwas versetzter Insertion auf der Spina die Zytologienadel (n. Klima und Rossegger) (Abb. 5) unter sachtem Druck durch die Kompakta treiben. Dann wird der Mandrin gezogen und eine 5- bis 10-ml-Spritze (mit 0,5 ml Citrat oder EDTA, Heparin nur für Zytogenetik) aufgesetzt. Der Patient ist darauf hinzuweisen, daß bei Aspiration ein schmerzhaftes inneres Ziehen zu erwarten und nicht zu vermeiden ist. Dann zieht man langsam am Spritzenstempel, und im Falle eines positiven Ergebnisses tritt Knochenmarkblut in die Spritze über. Die Spritze kann von der Nadel entfernt werden, der Mandrin wird wieder eingeführt. Man gibt den Spritzeninhalt vorsichtig in ein vorbereitetes Uhrglasschälchen. Durch leichtes Schwenken dieses Glases sieht man die am Boden liegenden, meist nur stecknadelkopfgroßen Bröckel des Markgewebes. Vom Rest des Spritzeninhaltes kann man direkt auf einen Objektträger einen Ausstrich nach Art eines Blutausstrichs vornehmen. Falls die erste Aspiration schon Material erbracht hat, kann die Punktionsnadel gezogen werden, und es wird ein leichter Kompressionsverband angelegt.

Wenn keine Bröckelaspiration für die Zytologie gelingt („Punctio sicca“), kann durch vorsichtiges Abrollen des (noch nicht fixierten) Histologiezylinders versucht werden, Zytologieausstriche zu gewinnen, was aber selten optimal gelingt.

Die Aufbereitung des kostbaren Knochenmarkmaterials verlangt besondere Sorgfalt; man streift sich aus dem Uhrglasschälchen mit dem

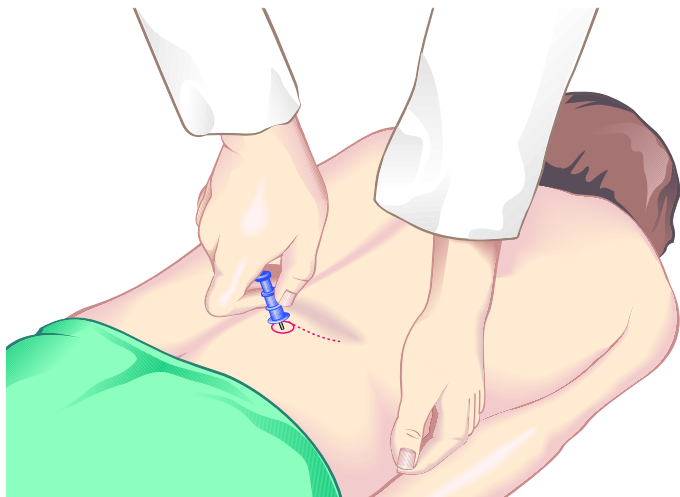


Abb. 5 Knochenmarkpunktion an der Spina iliaca posterior superior.

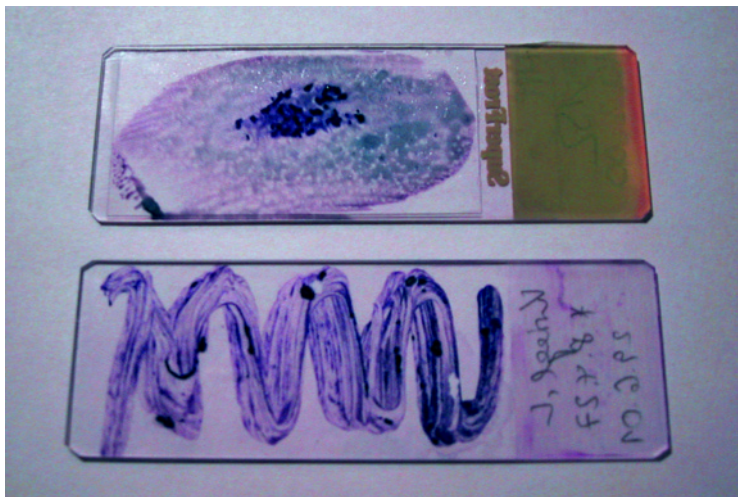


Abb. 6 Quetschpräparat und Mäanderausstrich zur zytologischen Auswertung von Knochenmarkbröckeln.

Mandrin des Sternalbestecks, einer Nadel oder einem abgeschrägten Streichholz 1 – 2 Markbröckel an den Rand und überführt sie auf einen gut entfetteten Objektträger, wo sie locker, ohne Druckanwendung, in Mäanderform parallel zur langen Seite des Objektträgers vor der Nadel hergetrieben werden. Dieses Ausstreichen in einer langen Linie hat den Vorteil, daß der Auswerter in einer Mikroskopeinstellung differenzieren kann. Zu beachten ist beim Ausstreichen, daß zu starke Blutbeimengungen zum Markbröckelgewebe die semiquantitative Bewertung beeinträchtigen. Parallel zu diesen Ausstrichen sind Quetschpräparate für Spezialfärbungen zu empfehlen. Einige Markbröckel werden dazu auf einem Objektträger von einem zweiten Objektträger bedeckt, beide Gläser werden unter leichtem Druck gegeneinander verschoben und dann getrennt (Abb. 6).

Die fertigen Ausstriche werden luftgetrocknet, und ein Teil davon wird panoptisch nach Pappenheim (s. oben) gefärbt. Bei Versand an ein Diagnoselabor (stoßsicher und einzeln verpackt) sind ungefärbte Ausstriche vorzuziehen; jeder Einsendung sind frische Ausstriche des peripheren Blutes beizufügen (Auswertungsprinzipien und Normalwerte S. 52 ff, Indikationen zur Knochenmarkzytologie und -histologie S. 27 ff).

Lymphknotenpunktion, Tumorpunktionen

Diese wenig eingreifende Maßnahme stellt eine einfache und oft ausreichende diagnostische Methode bei unklaren Lymphknotenschwellungen oder anderen Intumeszenzen dar. Die unanästhesierte, desinfizierte Haut über dem Knoten wird gestrafft, und man geht mit einer 1er-Nadel auf gut ziehender Spritze elastisch durch die Haut in das Lymphknotengewebe (Abb. 7). Hier wird an mehreren Stellen unter leichter Veränderung der Nadelrichtung aspiriert und die Spritze unter Sog aus dem Knoten heraus in die Subkutis gezogen, wo die Aspiration nachläßt und ohne Sog die Nadel aus der Haut gezogen wird. Die Ausbeute dieser Biopsie befindet sich in der Nadel und wird auf einem Objektträger ausgeblasen und mit einem Deckgläschen ohne Druckaufwand ausgestrichen. Die Färbung erfolgt wie bei einem Blutausschlag.

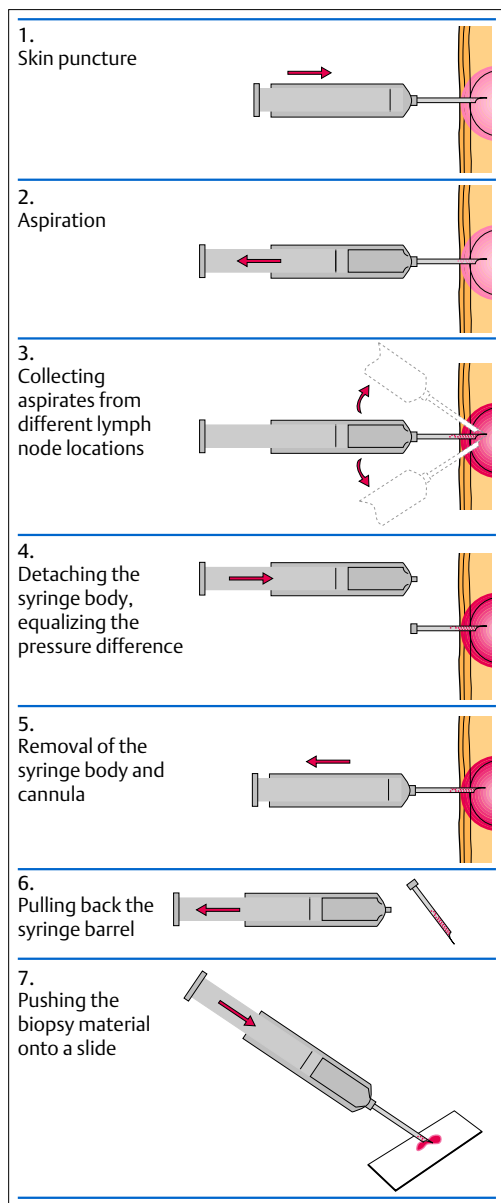


Abb. 7 Vorgehen bei Lymphknotenpunktion.

Diagnostischer Stufenplan

Aus den oben dargelegten Gründen lassen sich folgende Richtlinien für den Diagnosegang bei Blutveränderungen ableiten:

1. Am Anfang steht die *quantitative Bestimmung* von *Leukozyten* (L), *Erythrozyten* (E) und *Thrombozyten* (T). Gerade wegen der breiten individuellen Schwankungen der Normbereiche (Tab. 2, S. 12) ist folgende Faustregel angebracht:



Ein Blutbild gehört zum Ausgangsstatus wie der Blutdruck.

2. Bei allen quantitativen Veränderungen in L + E + T folgt die sorgfältige *Auswertung des Differentialblutbildes*. Da klinische Aspekte entscheidend für die Indikationsstellung sind, kann man sagen:



Ein Differentialblutbild ist indiziert bei

- allen klinisch unklaren Symptomen,
- speziell bei Lymphknoten- oder Milzvergrößerung,
- signifikanten Veränderungen
 - des Hb-Wertes bzw. der Erythrozytenzahl
 - der Leukozytenzahl,
 - der Thrombozytenzahl.

Hierbei darf zunächst nur vorausgesetzt werden, daß sich Elemente mit einem ungegliederten Kernkörper, d.h. *mononukleäre Zellen*, von solchen mit mehreren Kernteilen, d.h. sog. *polynukleären Zellen*, abheben. Diese Nomenklatur mag nicht ganz ideal erscheinen, ist aber einerseits klassisch eingeführt und andererseits als das zugrundeliegende Unterscheidungskriterium von so induktiver und richtungsweisender Bedeutung, daß diese Einteilung beibehalten wird. Ein auffallendes Überwiegen mononukleärer Zellen über die polynukleären segmentkernigen Granulozyten ist nämlich ein eindeutiges und frühzeitig feststellbares Faktum.

Viel differenzierter und vorsichtiger ist der nächste Schritt zu gehen: die *Zuordnung mononukleärer Zellen nach verschiedenen Herkunftsmöglichkeiten*, lymphatische Zellen, Monozyten oder verschiedene unreife blastische Elemente, die sonst nur im Knochenmark vorkommen.

Das im folgenden angebotene Bildmaterial soll besonders die Differentialdiagnose auf diesem Sektor erleichtern. Dabei zeigt sich, daß die di-

versen Herkunftsmöglichkeiten mononukleärer Zellen wohl weitgehend unterschieden werden können; andererseits aber werden die Grenzen der Morphologie und die Artefaktanfälligkeit deutlich, so daß die Tür zu weiteren Diagnoseschritten (Morphologie in Speziallabors, Zytochemie, Immunmarkeranalyse) hier weit offen sein muß. Die differentialkritische Bedeutung eines Überwiegens mononukleärer Zellelemente gilt für Leukozytosen wie Leukozytopenien gleichermaßen.

3. Die *Bewertung der Erythrozytenmorphologie* nach der Begutachtung der Leukozyten darf bei keiner Beurteilung des Blutausriches vernachlässigt werden. Ein besonderer Stellenwert kommt ihr natürlich bei Störungen der Erythrozytenzahl und/oder des Hämoglobins zu.
4. Die *Analyse der Zellzusammensetzung des Knochenmarks* ist bei sorgfältiger Beachtung der bisher erzielten Ergebnisse und der klinischen Phänomene des Patienten der letzte Schritt. Häufig werden die sich ergebenden Verdachtsdiagnosen durch humorale Untersuchung (z. B. Elektrophorese) oder zytochemische Analysen (z. B. ALP, POX, Esterase, Fe) bestätigt.



Knochenmarkanalyse ist indiziert, wenn Klinik und Blutbild eine Diagnose nicht eindeutig erlauben, z. B.

- Leukozytopenie,
- Thrombozytopenie,
- unklare Anämie,
- Trizytopenie,
- monoklonale Gammopathie.

Zur Ausbreitungsdiagnostik kann bei Lymphomen oder Tumoren eine Knochenmarkanalyse indiziert sein, wenn das Blut nicht bereits Ausschwemmung pathologischer Zellen zeigt.

5. Die *Knochenmarkhistologie* ist noch seltener streng indiziert als die Knochenmarkzytologie. Beispiele für den Entscheidungsweg zwischen Knochenmarkzytologie und -histologie (Biopsie) zeigt Tab. 3.



Knochenmarkprozesse mit starken Umbauvorgängen oder fokalen Infiltraten sind oft nur histologisch zu erfassen.

Das gilt speziell also für die oft faserreichen chronisch myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) wie Polyzythämie, Myelofibrose-Osteomyelosklerose (MF-OMS), essentielle Thrombozythämie (ET) und chronisch myeloische Leukämie (CML) und für *maligne Lymphome* ohne Blutbeteiligung (Morbus Hodgkin oder blastische Non-Hodgkin-Lymphome) sowie *Tumordinfiltrationen*.

Tabelle 3 Indikationen für das Differentialblutbild und die Knochenmarkaspiration und -biopsie

Indikationen	Maßnahmen	
Alle klinisch unklaren Situationen: ➤ Vergrößerungen von Lymphknoten oder Milz ➤ Veränderungen des kleinen Blutbildes (Penien oder Zytosen) ➤ Wenn Klinik und Untersuchungen aus dem peripheren Blut (Differentialblutbild, Zytochemie, Phänotypisierung, Molekulargenetik, FISH) eine Diagnose nicht erlauben	Differentialblutbild	Knochenmarkuntersuchung
	Knochenmarkaspiration (Morphologie, Phänotypisierung, Zytogenetik, FISH, Molekulargenetik)	Knochenmarkbiopsie (Morphologie, Immunhistologie)
➤ Punctio sicca	nicht möglich	+
➤ Aplastisches Mark	nicht möglich	+
➤ V. a. Myelodysplastisches Syndrom	+	(+) (z. B. Hypoplasie)
➤ Panzytopenie	+	+
➤ Anämie alleine	+	–
➤ Granulozytopenie alleine	+	–
➤ Thrombozytopenie alleine (außer ITP)	+	–
➤ V. a. ITP	(+) Therapieversager	–
➤ V. a. OMF/OMS	– (bcr-abl aus peripherem Blut genügt)	+
➤ V. a. PV	– (bcr-abl aus peripherem Blut genügt)	–
➤ V. a. ET	– (bcr-abl aus peripherem Blut genügt)	+
➤ V. a. CML	– (bcr-abl aus peripherem Blut genügt)	+
➤ CMPE (ohne Tipp; bcr-abl negativ)	– (bcr-abl aus Blut oder Knochenmark)	(+) Studienbedingungen
	(+) Differentialdiagnosen	+
➤ V. a. AL/AL	+	(+) in „typischen“ Fällen nicht
➤ V. a. Knochenmarkmetastasen	–	+
➤ Monoklonale Gammopathie	+	+
➤ NHL (außer s. u.)	+	+
➤ Typische CLL	+	(+) Prognosefaktor
➤ Follikuläres Lymphom	(+) Abgrenzung gegen andere NHL	+
➤ Morbus Hodgkin	–	+
Weitere Indikationen für eine Knochenmarkuntersuchung sind:		
➤ unklare Hyperkalzämie	+	+
➤ unklare Erhöhung der Knochen-AP	–	+
➤ bildgebend unklare Knochenveränderungen	–	+
➤ Hyperparathyreoidismus	–	+
➤ Morbus Paget	–	+
➤ Osteomalazie	–	+
➤ renale Osteopathie	–	+
➤ Morbus Gaucher	–	+

+ empfehlenswert, – nicht empfehlenswert, (+) relative Indikation mit Begründung

ITP Idiopathische Thrombozytopenie, OMF/OMS Osteomyelofibrose/Osteomyelosklerose

PV Polycythaemia vera, ET Essentielle Thrombozythämie, CMPE Chronische myeloproliferative Erkrankungen

AL Akute Leukämie, NHL Non-Hodgkin-Lymphom, CLL Chronisch lymphatische Leukämie

Die normalen Zellen des Blutes und der blutbildenden Organe

Die einzelnen Zellelemente der Hämatopoese

Unreife rote Vorstufen: Proerythroblasten und basophile Erythroblasten

Proerythroblasten sind die unreifsten Zellen der erythrozytenbildenden Reihe (Erythropoese), bei denen anhand der Größe (um 20 μm), sehr dichter Kernstruktur und tiefblauem schmalem, homogen wirkendem Zytoplasma mit einer Aufhellungszone die Abgrenzung gegen Myeloblasten (S. 35) und so die Zuordnung zur roten Zellreihe möglich ist. Ihre Teilungsprodukte haben bei geringerer Kerngröße ähnliche Charakteristika und werden als *basophile Erythroblasten* (früher: *Makroblasten*) bezeichnet. Das Kernchromatin ist etwas gröber und der Kerndurchmesser geringer.

Die Ausreifung der roten Reihe erfolgt in enger Verbindung mit Makrophagen (transformierte Monozyten), die ausgestoßene Kerne von Normoblasten und Eisen gealterter Erythrozyten durch Phagozytose speichern und an junge Zellen weitergeben.

Diagnostische Bedeutung. Proerythroblasten sind nur unter pathologischen Bedingungen im Blut anzutreffen (extramedulläre Blutbildung, Störung der Knochenmark-Blut-Schranke durch Tumormetastasen, S. 150, oder Erythroleukämie, S. 100). In diesen Situationen kommt es auch zum Auftreten von basophilen Erythroblasten; nur in Ausnahmefällen können diese auch in einzelnen Exemplaren einmal bei einer starken Anämieregeneration mit ausgeschwemmt werden (z.B. nach schweren Blutungen oder in Überwindung einer Vitaminmangelsituation, S. 152).

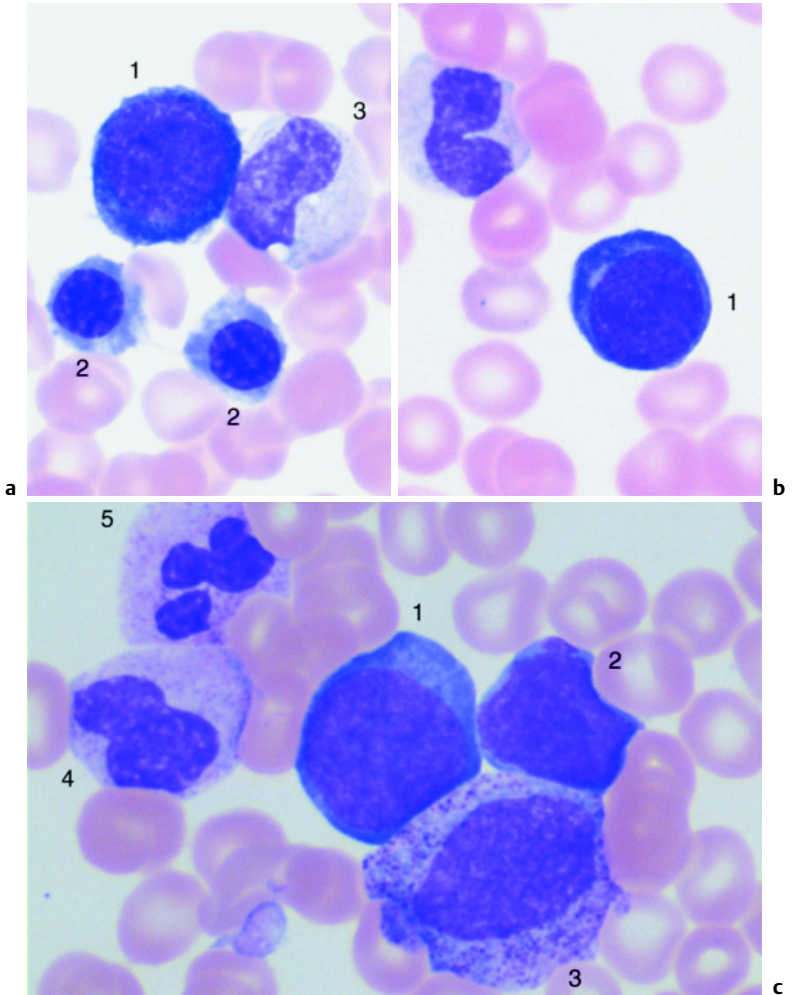


Abb. 8 Frühe Erythropoese. **a** Die früheste Vorstufe der Erythrozyten ist der große dunkle Proerythroblast mit lockerem Kernchromatin (1). Unten zwei orthochromatische Erythroblasten (2) und oben ein Metamyelozyt (3). **b** Proerythroblast (1). **c** Proerythroblast (1) neben Myeloblast (2) (s. S. 34), unten ein Promyelozyt (3). Links oben ein Metamyelozyt (4) und ein segmentkerniger neutrophiler Granulozyt (5).

Reife rote Vorstufen: polychromatische und orthochromatische Erythroblasten (Normoblasten) und Retikulozyten

Als Folgeprodukte von Erythroblastenteilungen wurden unter dem Namen *Normoblast* zwei Zellformen zusammengefaßt, denen ein relativ kondenser, runder Kern und homogen graurosa wirkendes Zytoplasma gemein sind. Die noch teilungsfähige unreife Zelle mit graublaustichigem Zytoplasma wird heute als „polychromatischer“ und die teilungsunfähige, stärker hämoglobinhaltige Form mit schon beginnender Rosafärbung des Zytoplasmas als „orthochromatischer Erythroblast“ bezeichnet. In dieser letzten Form kondensiert der Kern bis zu einem kleinen, schwarzen und strukturlosen Kügelchen, das schließlich ausgestoßen wird. Der nun kernlose junge Erythrozyt ist reich an Ribosomen, die sich durch Spezialfärbungen (S. 11) zu netzartigen Gebilden ausfällen lassen = *Retikulozyten*.

Vor der Verwechslung von Erythroblasten mit Lymphozyten (Abb. 9d) schützt die Beachtung des ganz runden, sehr dichten Normoblastenkerns und das homogene, unstrukturierte Zytoplasma.

Diagnostische Bedeutung. Poly- und orthochromatische Erythroblasten können bei jeder starken Blutneubildung (also nach Blutungen, Eisenmangel oder Vitaminmangel) in der Kompensations- bzw. Behandlungsphase ins Blut ausgeschwemmt werden. Konstant sind sie bei chronischen Umsatzsteigerungen (Hämolysen) im Blut anzutreffen. Wenn eine gesteigerte Regeneration ausgeschlossen ist, wäre bei Erythroblasten im Blut an zwei weitere Störungen zu denken: extramedulläre Blutbildung bei myeloproliferativen Erkrankungen (S. 114) oder Knochenmarkkarzinosen mit Störung der Knochenmark-Blut-Schranke (S. 154). In den gleichen Situationen sind Retikulozyten (in der Spezialfärbung) über den oberen Durchschnittswert von 25% für Männer und 40% für Frauen vermehrt. Sie erreichen Extremwerte von gelegentlich mehreren hundert Promille bei akuten Hämolysen und Vitaminmangelzuständen während der Behandlung.

Abb. 9 Kernhaltige Vorstufen der Erythrozyten. **a** Zwei basophile Erythroblasten (1) mit kondensem Chromatingerüst und ein polychromatischer Erythroblast (2) mit fast homogenem Kern. **b** Die Erythropoese organisiert sich im Knochenmark oft um einen Makrophagen (1) mit sehr weitem hellem Zytoplasma. Um ihn sind verschieden große polychromatische Erythroblasten gelagert. Erythroblastenmitose (2). **c** Polychromatischer Erythroblast (1) neben orthochromatischem Erythroblast (Normoblast) (2). ►

Kernhaltige Vorstufen der Erythrozyten können bei gesteigertem Umsatz in das periphere Blut gelangen

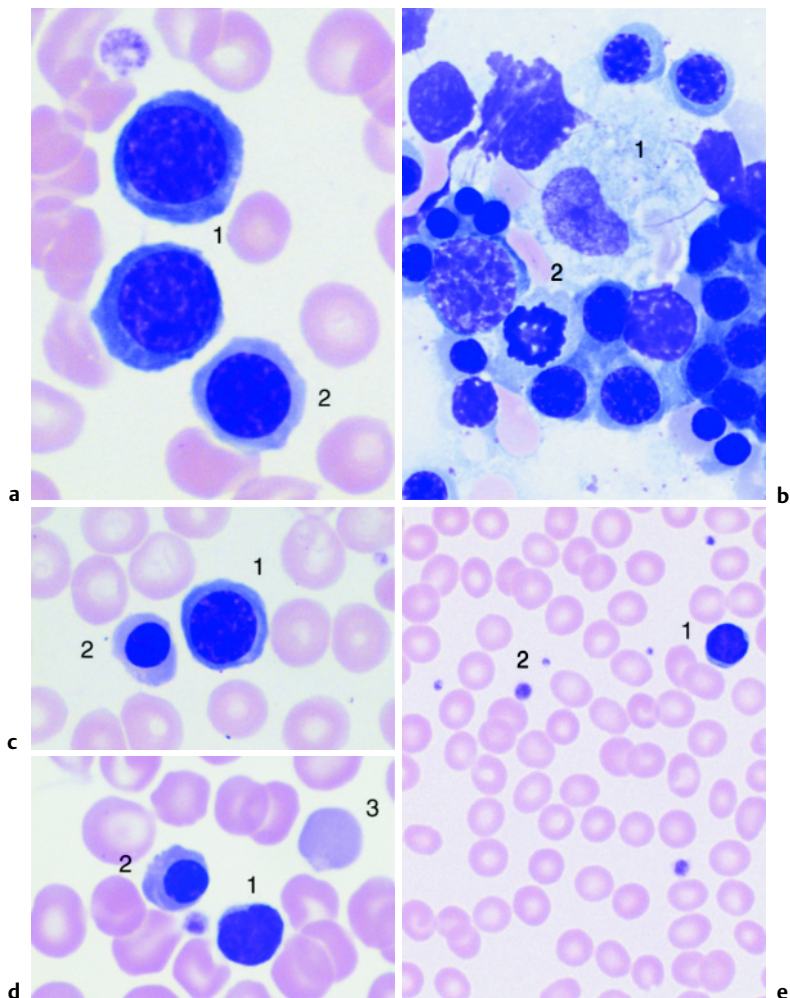


Abb. 9 d Das Kernchromatin von Lymphozyten (1) und orthochromatischen Erythroblasten (2) ist ähnlich dicht, das Zytoplasma des Erythroblasten aber weiter und ähnelt farblich einem polychromatischen Erythrozyten (3). e Unauffälliges rotes Blutbild mit diskreter Größenvarianz der Erythrozyten. Ein Lymphozyt (1) und einzelne Thrombozyten (2). Die Erythrozyten sind etwas kleiner als der Lymphozytenkern.

Unreife weiße Vorstufen: Myeloblasten und Promyelozyten

Myeloblasten sind die unreifsten Zellen der Granulozytenreihe. Sie sind als „mononukleäre“ runde bis ovale Zellen durch eine feiner strukturierte „grießige“ oder „feinretikuläre“ Kernstruktur und ein zarter basophiles und unruhigeres Zytoplasma von Proerythroblasten zu unterscheiden. Auf den ersten Blick können sie auch wie große oder gar kleine Lymphozyten wirken (Mikromyeloblasten); immer aber hebt die feine Kernstruktur sie davon ab. Im Kern können sich einige zarte Chromatinverdichtungen als Nukleolen abzeichnen. Vereinzelte zarte Azurgranula im Zytoplasma sind möglich.

Promyelozyten sind das Teilungsprodukt der Myeloblasten, werden jedoch meist größer als die Mutterzelle. Die Kernreifung bedingt eine etwas derbere Struktur des Chromatins. Der Kern liegt exzentrisch, eine dem Golgi-Apparat entsprechende Aufhellungszone zieht über die Kernbucht. Im weiten basophilen Zytoplasma liegen reichlich dicke Azurgranula, die Peroxidase, Hydrolasen und andere Enzyme enthalten. Diese Granulationen liegen auch über den Kern hin verstreut, was sich am Mikroskop durch Einstellung auf verschiedene Präparatebenen mit der Mikrometerschraube erkennen läßt.

Diagnostische Bedeutung. Beiden Zellformen begegnet man in der Regel nur im Knochenmark, wo sie die Elemente mit der höchsten Teilungsfrequenz und damit Hauptträger der Granulozytenproduktion sind. Bei stark gesteigerter Granulozytenneubildung können Promyelozyten auch ins Blut gelangen, sehr selten allerdings sind hier dann auch Myeloblasten anzutreffen (pathologische Linksverschiebung S. 112). Auch bei starkem Regenerationsdruck der roten Zellreihe – etwa in der Kompensationsphase verschiedener Anämieformen – können analog den roten Vorstufen auch unreife weiße Vorläuferzellen in die Peripherie mitgerissen werden. Bei einem Knochenmarkbefall durch Metastasen eines Tumors ist ebenfalls die Durchlässigkeit der „Blut-Knochenmark-Schranke“ für unreife weiße Vorläuferzellen gesteigert (Zusammenstellung S. 112 ff).

Bei manchen akuten Leukoseformen beherrschen Myeloblasten, selten auch Promyelozyten monoton das Blutbild (S. 97).

Rundzellen mit grießiger, „retikulärer“ Kernstruktur sind keine Lymphozyten, sondern Blasten

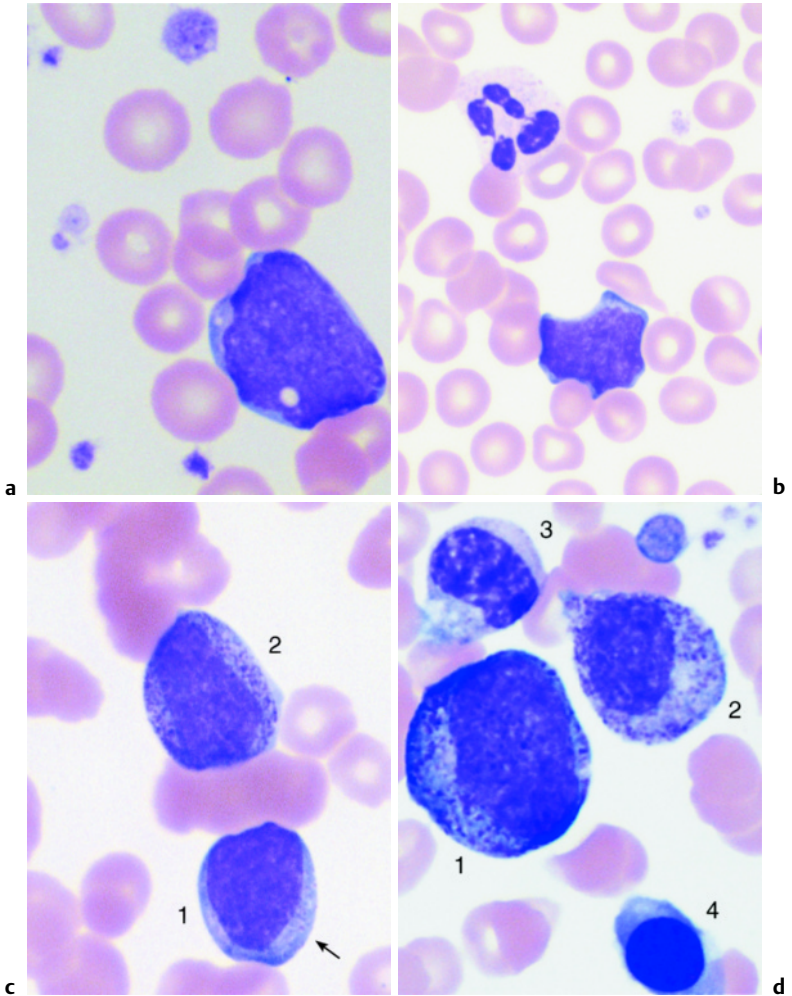


Abb. 10 Vorstufen der Granulozyten. **a** Die unreifste Vorstufe der Granulopoese ist der Myeloblast, der nur unter pathologischen Bedingungen ins Blut gelangt. Großer Myeloblast mit feinretikulärer Kernstruktur und engem zart basophilem Zytoplasma ohne Granula. **b** Myeloblast neben segmentkernigen neutrophilen Granulozyten (Blutbild bei AML). **c** Myeloblast (1) mit beginnender zarter Azurgranulation (Pfeil) und Promyelozyt (2) mit reichlich dicken Azurgranula, die typischerweise über dem Kern liegen. **d** Großer Promyelozyt (1) neben Myelozyt (2), Metamyelozyt (3) und polychromatischem Erythroblast (4).

Mittelreife weiße Vorstufen: Myelozyten und Metamyelozyten

Myelozyten sind das direkte Teilungsprodukt der Promyelozyten und immer deutlich kleiner als diese. Der Kern ist streifig-striemig strukturiert, ovaloid; das Zytoplasma hellt sich auf und bekommt zum Teil eine rosa Tönung. Ein spezieller Typ von Granulationen, die nicht mehr rot wie bei Promyelozyten wirken („spezifische Granula“, peroxidasen negativ) ist diffus im Zytoplasma verteilt. Der Myelozyt hat morphologisch eine große Amplitude, da er wohl drei verschiedene teilungsfähige Zellstufen umfaßt.

Metamyelozyten (*jugendliche Granulozyten*) sind das Produkt der letzten Myelozytenteilung und zeigen weitere Kernreifung durch zunehmende streifige und punktförmige Verdichtungszone, woraus ein geflecktes Muster der Kerne resultiert, die sich langsam auf Bohnenform einziehen und leicht verformbar sind. Die Metamyelozyten sind nicht mehr teilungsfähig. Von dieser Stufe an erfolgt nur noch weitere Kernaussreifung durch Kontraktion, so daß die Unterscheidungen (zwischen Metamyelozyten, Stab- und Segmentkernigen) Konventionen wiedergeben, die allerdings unterschiedlicher „Reife“ dieser Zellformen entsprechen.

Diagnostische Bedeutung. Myelozyten und Metamyelozyten gelangen, wie ihre Vorläufer, in der Regel nur bei gesteigerter Neuproduktion in entsprechenden Reizsituationen (speziell Infekte; Übersicht über mögliche Auslöser S. 112) ins Blut; hier sind sie dann allerdings häufiger anzutreffen als Myeloblasten und Promyelozyten.

Myelozyten und Metamyelozyten erscheinen auch bei schweren reaktiven Zuständen im Blut

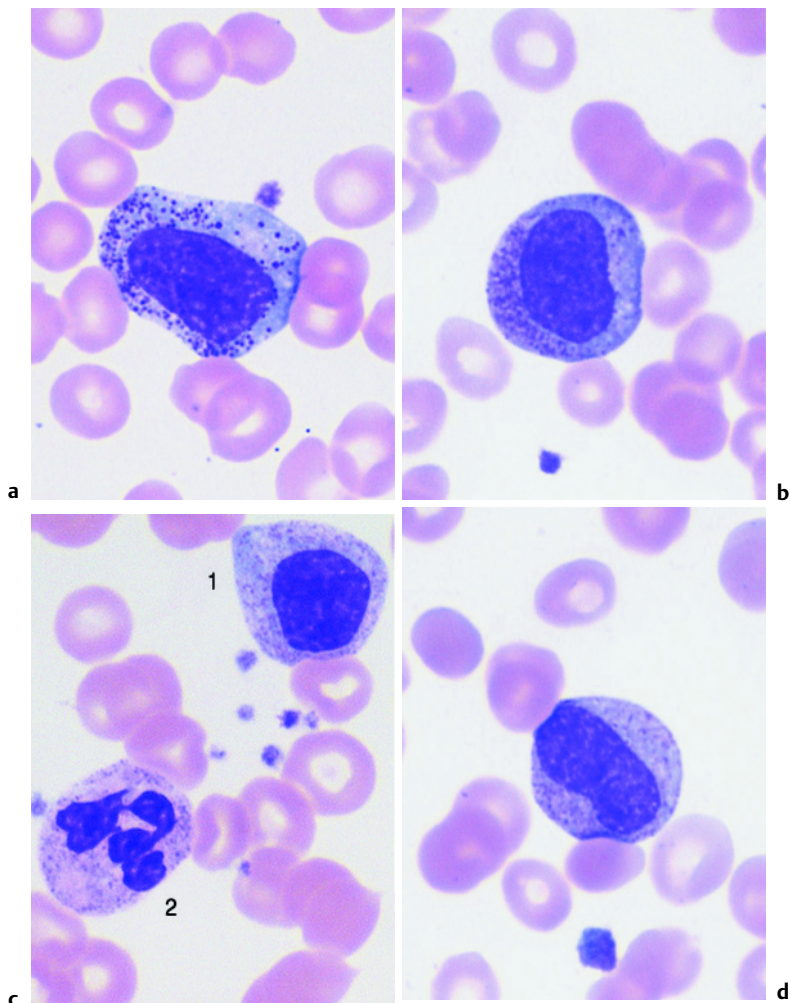


Abb. 11 Myelozyten und Metamyelozyten. **a** Früher Myelozyt. Das Chromatin ist dichter als beim Promyelozyt. Die Granula liegen nicht über dem Kern (am Mikroskop durch „Spielen“ an der Mikrometerschraube zu erkennen). Blutbild bei septischem Prozess, daher intensive Granulation. **b** Leicht „gereizter“ Myelozyt (noch relativ basophiles Zytoplasma). **c** Typischer Myelozyt (1) neben segmentkernigem neutrophilen Granulozyten (2). **d** Der Metamyelozyt ist vom Myelozyten durch beginnende Kerneinbuchtung zu unterscheiden.

Reife neutrophile Zellen: stab- und segmentkernige neutrophile Granulozyten

Stabkernige neutrophile Granulozyten stellen die Fortentwicklung der Metamyelozyten dar. Ihre Abgrenzung ist oft schwierig. Man sollte von einem Stabkernigen sprechen, wenn alle Abschnitte des Kerns ungefähr die gleiche Breite nach Art eines Bandes haben („band neutrophils“). Beginnende Einschnürungen sind möglich, sollen aber nie tiefer als $\frac{2}{3}$ des Kerndurchmessers sein.

Segmentkernige neutrophile Granulozyten sind die Endstufe dieser Zellreihe, die mit dem Myeloblasten begann; sie entstehen in fließendem Übergang ohne weitere Teilungen durch zunehmende Kernkontraktion. Die Kernsegmente sind schließlich an einer oder mehreren Stellen nur noch durch dünne Chromatinbrücken (die nicht dicker als $\frac{1}{3}$ des durchschnittlichen Kerndurchmessers sein sollen) verbunden. Das Chromatin der Segmente ist derbstreifig-fleckig und hebt sich durch gesteigerte Dichte von dem der Stabkernigen ab.

Das Zytoplasma der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten variiert von annähernd farblos bis zu zartem Rosa oder Violett. Die reichlich vorhandenen Granula sind oft kaum sichtbare Stippchen.

Die Anzahl der einzelnen Segmente ist um so höher, je älter die Zellen sind. Folgende grobe Richtwerte gelten als Normalverteilung (nach Arneth): 2 Segmente bei 10–30%, 3 Segmente bei 40–50%, 4 Segmente bei 10–20%, 5 Segmente bei 0–5%. Eine Linksverschiebung zu niedrigerer Segmentzahl kann als diskretes Symptom einer reaktiven Aktivierung dieser Zellreihe gelten. Eine Verschiebung zu hochsegmentigen Formen (Übersegmentierung) kommt vor allem bei Vitamin-B₁₂- und Folsäuremangel vor.

Diagnostische Bedeutung. *Stabkernige* können in geringer Anzahl (bis 2%) im normalen Blutbild ohne diagnostische Bedeutung auftreten. Ein höherer Anteil Stabkerniger kann im Sinne einer „Linksverschiebung“ als erstes Zeichen eines reaktiven Zustandes (S. 113) bewertet werden. Die diagnostische Bedeutung der *neutrophilen Segmentkernigen* liegt darin, daß Normalwerte (Tab. 2, S. 12) den empfindlichsten Indikator für eine Normalfunktion der Hämatopoese (und speziell der zellulären Bakterienabwehr) darstellen. Steigerungen ohne qualitative Linksverschiebung sind kein Beleg für eine Alteration der Knochenmarkfunktion, da Umverteilungen aus nicht zirkulierenden Speichern in die Zirkulation erfolgen können (Ursachen S. 111). Zusammen mit qualitativen Veränderungen (Linksverschiebung, toxische Granulation) ist eine Granulozytose jedoch im Sinne einer Knochenmarkaktivierung verschiedener Ursachen zu deuten (S. 110 f). Eine quantitative Reduktion unter äußerste Normwerte (Tab. 2, S. 12) muß dagegen im Sinne einer möglichen Knochenmarkschädigung oder eines gesteigerten Zellabbaus abgeklärt werden.

Zunehmende Kernkontraktionen und Einschnürungen; fließende Übergänge zwischen Metamyelozyten, stabkernigen und segmentkernigen Granulozyten

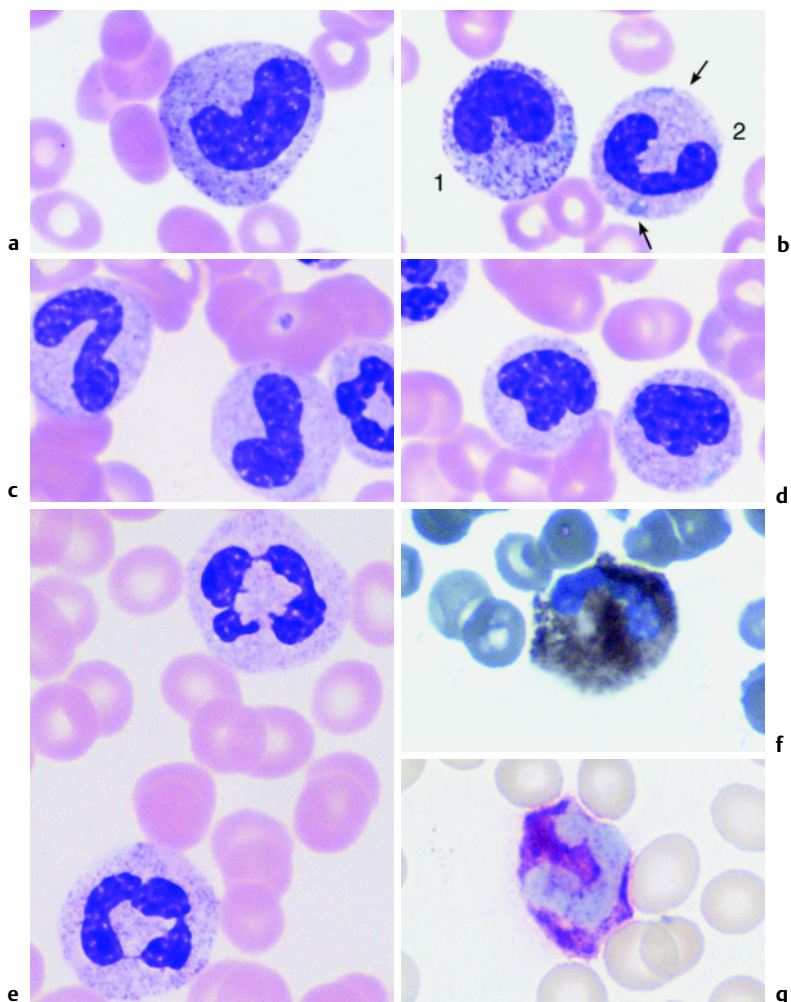


Abb. 12 Neutrophile Granulozyten. **a** Übergangsform zwischen Metamyelozyt und stabkernigen Granulozyten. **b** Intensiv granulierter stabkerniger Granulozyt (toxische Granulation) (1) neben stabkernigem Granulozyten (2) mit Döhle-Körperchen (Pfeile). **c** Zwei stabkernige Granulozyten. **d** Stabkernige Granulozyten können auch verklumpt erscheinen. **e** Neutrophile segmentkernige Granulozyten. **f** Neutrophiler segmentkerniger Granulozyt in Peroxidasefärbung (POX). **g** Neutrophiler segmentkerniger Granulozyt in alkalischer Leukozytenphosphatasefärbung (ALP).

Abbauformen, spezielle Granulationen, Anhänge neutrophiler Granulozyten und Kernanomalien

Als *toxische Granulation* der neutrophilen Segmentkernigen bezeichnet man ein rotviolett hervortretendes Hervortreten der sonst stippchenhaften, blassen Granulation, meist auf leicht basophilem Zytoplasmahintergrund, die sich im Gegensatz zu den normalen Granula bei saurem pH (5,4) besonders gut anfärbt. Es handelt sich dabei um ein Folgephänomen aktiver Verarbeitung von Bakterien oder Proteinen, das bei schweren Infekten, toxisch-medikamentösen Einwirkungen oder Autoimmunprozessen (z. B. chronische Polyarthritiden) vorkommt. Gleichzeitig finden sich oft *Vakuolisierungen* als Endphänomen eines Phagozytosevorganges (speziell bei Sepsis) und sogenannte Döhle-Körperchen in Form kleiner runder Inseln basophilen Zytoplasmas (speziell bei Scharlach beschrieben, jedoch bei allen schweren Infekten und toxischen Einflüssen möglich). Mangel oder völliges Fehlen der Granulation bei Neutrophilen ist Zeichen schwerer Reifungsstörungen (z. B. bei Myelodysplasie oder akuter Leukämie). Als sogenannte *Pelger-Anomalie* der Granulozyten bezeichnet man nach ihrem Erstbeschreiber eine hereditäre Segmentierungsanomalie der Granulozyten, die zu kugelförmigen, stabförmigen oder zu zweisegmentigen Kernen führt. Ohne Heredität (dann als Pseudo-Pelger-Formen oder pelgroide Granulozyten bezeichnet) weist diese Störung auf einen schweren infektiös-toxischen Reiz oder auf eine beginnende Myelodysplasie hin oder begleitet eine manifeste Leukose.

Granulationen, Einschlüsse und Anhänge der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten beachten!

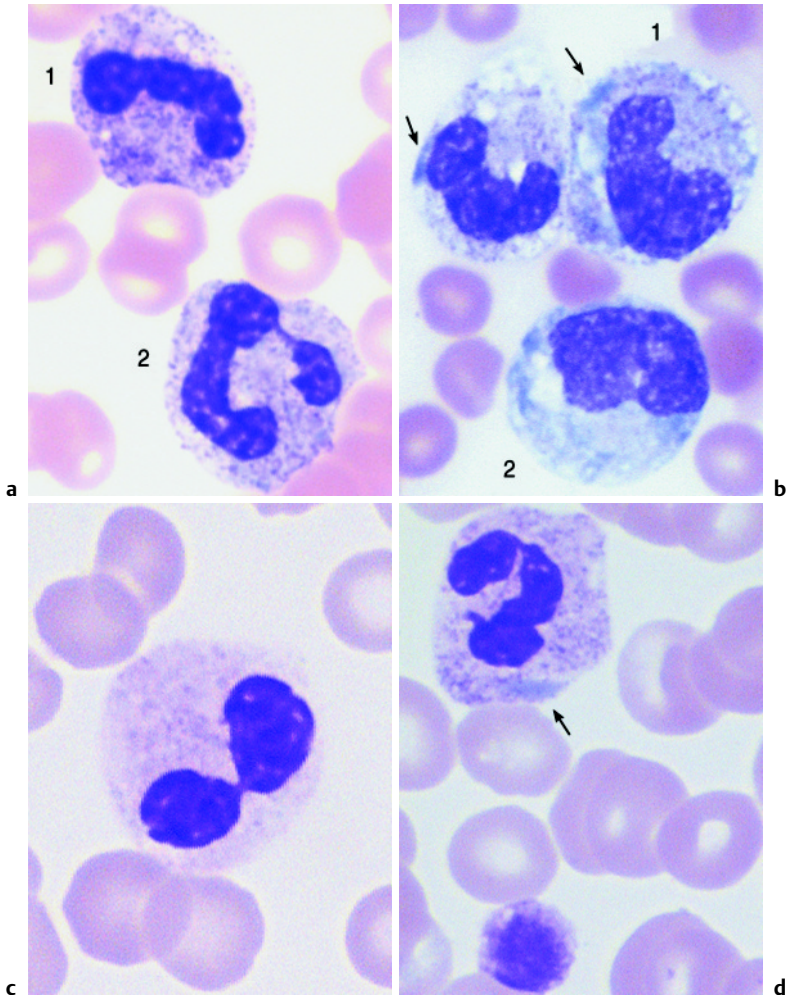


Abb. 13 Variationen segmentkerniger neutrophiler Granulozyten. **a** Reaktiver Zustand mit toxischer Granulation der neutrophilen Granulozyten, bei der linken Zelle (1) stärker als bei der rechten Zelle (2) (vgl. mit den „ungereizten“ Zellen S. 39). **b** Sepsis mit toxischer Granulation, Zytoplasmavakuolisierung und Döhle-Körperchen (Pfeile) bei stabkernigem Granulozyten (1) und Monozyt (2). **c** Brillenförmige Pseudo-Pelger-Zelle (toxische oder myelodysplastische Ursachen). **d** Döhle-artige, basophile Inklusion (Pfeil) ohne toxische Granulation. Zusammen mit Riesenthrombozyten V.a. May-Hegglin-Anomalie.

Kernanhänge sollten nicht mit sehr kleinen Segmenten verwechselt werden. Es handelt sich immer um winzige (weniger als thrombozytengroße) Chromatinteilchen, die über eine dünne Brücke mit dem Hauptkern verbunden bleiben und dementsprechend wie ein Trommelschlegel (drumstick), ein aufsitzendes Knötchen (sessile nodule) oder ein kleiner Tennisschläger (racket) wirken. Davon entspricht nur die erste Form dem X-Chromosom, das sich während der Segmentierung heraussequestriert. 1–5% zirkulierender Granulozyten mit Drumstick (wenigstens 6 von 500) sprechen für weibliches Geschlecht; jedoch muß gerade wegen der Verwechselbarkeit mit den übrigen (bedeutungslosen) Kernanhangsformen vor raschen Schlüssen gewarnt werden.

Selten trifft man im Blut (häufiger in Exsudaten) *granulozytäre Abbauformen* kurz vor der Zytolyse bzw. Apoptose. Hierbei verlieren die Kernsegmente offenbar die Verbindung untereinander, die Chromatinstruktur der einzelnen, sich abrundenden Kernteile wird dicht-homogen.

Diagnostische Bedeutung. *Toxische Granulation* weist auf schwere bakterielle, chemische oder metabolische Einwirkungen hin. *Pseudo-Pelger-Granulozyten* treten bei infektiös-toxischen Reizzuständen, Myelodysplasien und Leukämien auf.

Kernanhänge zur Geschlechtsbestimmung haben ihre Bedeutung gegenüber genetischen Tests verloren.

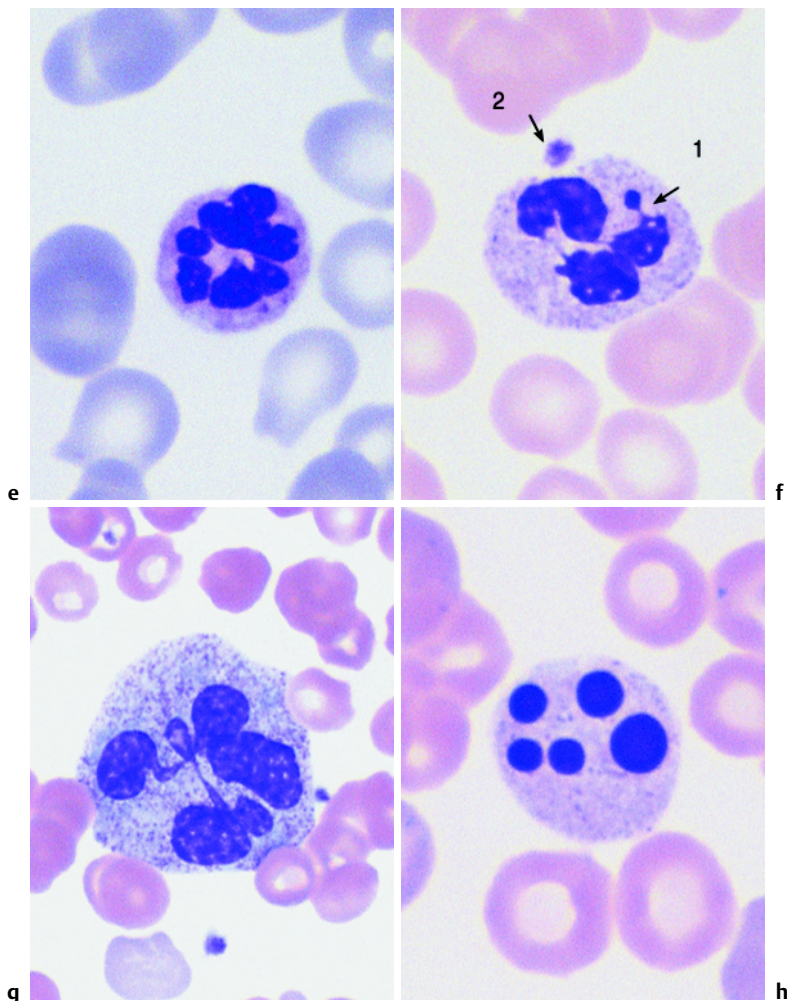


Abb. 13 Fortsetzung. **e** Übersegmentierter neutrophiler Granulozyt (ab 6 Segmenten). Häufung solcher Zellen bei megaloblastischen Anämien. **f** Drumstick (Pfeil 1) als Anhängsel mit dünner Verbindung zum Kern (korreliert zum X-Chromosom). Angelagerter Thrombozyt (Pfeil 2). **g** Sehr großer Granulozyt bei Z.n. Chemotherapie. **h** Abbauf orm neutrophiler segmentkerniger Granulozyten, wie sie als Artefakt nach längerer Lagerung (> 8 Stunden) vorkommen.

Eosinophile Granulozyten

Eosinophile Granulozyten machen, von der gleichen Stammzelle ausgehend, ihre Reifung parallel zu den Neutrophilen durch. Morphologische Abgrenzbarkeit besteht im Knochenmark frühestens vom Promyelozyten an, der dicke blaurote Granula trägt, die erst vom Metamyelozytenstadium an als zunehmend rotgoldene Kugeln das Zytoplasma dicht füllen. Die sich in Exsudaten und Sekreten zwischen Eosinophilenansammlungen findenden Charcot-Leyden-Kristalle haben die gleiche chemische Zusammensetzung wie Eosinophilengranula.

Der Kern der reifen Eosinophilen weist meist nur zwei Segmente auf.

Diagnostische Bedeutung. Entsprechend ihrer Funktion (s.S. 5) (Reaktion gegen Parasiten und Immunregulation besonders in der Abwehr von Fremdprotein) ist ein Anstieg der Eosinophilen über 400/ μ l als Indikator für Parasitosen, Allergien u. v. a. (S. 124) zu interpretieren.

Basophile Granulozyten

Basophile Granulozyten reifen analog den Eosinophilen parallel zur Neutrophilenreihe und sind frühestens von der Promyelozytenstufe an durch ihre dicken, schwarzvioletten Granula abgrenzbar. Diese überlagern bei der reifen, relativ kleinen Zelle oft brombeerartig die zwei kompakten Kernsegmente; sie sind allerdings durch Wasser leicht löslich und hinterlassen dann blaßrosa gefärbte Vakuolen.

Nahe verwandt sind die sog. Gewebsbasophilen oder Gewebsmastzellen, die nie im Blut erscheinen. Sie tragen unter dicken basophilen Granula einen runden Kern!

Diagnostische Bedeutung. Entsprechend ihrer Rolle bei anaphylaktoiden Reaktionen (S. 5) ist ein Anstieg von basophilen Granulozyten vor allem bei Überempfindlichkeitsreaktionen verschiedener Art zu beobachten. Daneben sind sie bei chronischen myeloproliferativen Knochenmarkerkrankungen gesteigert (S. 117, 120).

Kugelförmige Granula füllen das Zytoplasma: eosinophile und basophile Granulozyten

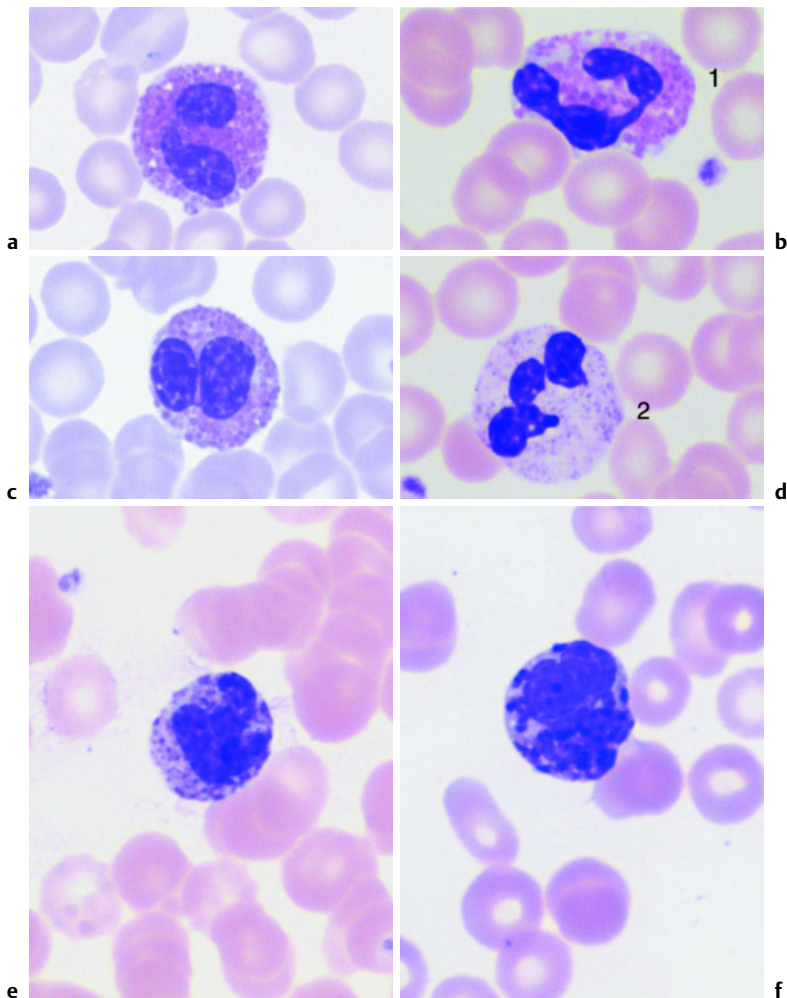


Abb. 14 Eosinophile und basophile Granulozyten. **a–c** Eosinophile Granulozyten mit ihren deutlichen korpuskulären, orangefarbenen Granula. **d** Demgegenüber stellen sich die Granula eines neutrophilen Granulozyten nicht kugelig, sondern stippchenförmig dar. **e** Basophiler Granulozyt. Die Granula sind korpuskulär wie beim eosinophilen Granulozyten, aber tiefblau bis violett. **f** Sehr intensive, plumpe Granula eines basophilen Granulozyten (bei chronisch myeloproliferativer Erkrankung).

Monozyten

Monozyten entstammen dem Knochenmark und zweigen sich in ihrer Entwicklungslinie auf frühester Stufe von der granulozytären Reihe ab, ohne daß eindeutige spezifische Vorstufen in der alltäglichen Morphologie sicher und mit diagnostischer Relevanz faßbar wären (s. Schema S. 3). Die reifen Monozyten sind durch ihre starke Beweglichkeit und Adhäsivität die wohl morphologisch vielfältigste Zellart. Bei einer Größe zwischen 20 und 40 μm ist konstantes Charakteristikum ein ovaloider Kern, der meist unregelmäßige Konturen mit Ausstülpungen und Einbuchtungen bis zu pseudopodienartigen Kernlappungen aufweist. Die „unruhige“, feinstrukturierte Zeichnung des Kernchromatins läßt eine Abgrenzung von Myelozyten mit ihrer striemigen und gefleckten Kernchromatinstruktur und zu den Lymphozyten mit homogen-kondensierten Kernen zu. Das Zytoplasma ist wechselnd weit, grau-basophil und enthält locker eingestreut feinste rötliche Granulationen an der Grenze der Auflösungsfähigkeit des Auges. Diese Charakteristika variieren mit der Größe der Zelle stark, und diese Zellgröße ist wiederum von der Ausstrichdicke abhängig. An dünnen Stellen, speziell im Bart des Ausstriches, finden sich Monozyten angereichert als relativ große, lockere Zellen mit hellgrau-blauem („taubengrauem“) Zytoplasma. An dicht- und kleinprojizierten Stellen wirken Monozyten zum Teil lymphozytenähnlich; hier unterscheidet sie oft nur noch eine gewisse Buchtung des Kerns und ein „gewittriges“ Grau-blaue des Zytoplasmas.

Diagnostische Bedeutung. Entsprechend ihrer Funktion (S. 5) als phagozytierende Abwehrzellen weist eine Erhöhung über 7% und über 850/ μl auf einen Abwehrprozeß hin; erst starke Vermehrungen bei absoluten Verminderungen in den übrigen Zellreihen lassen an eine Monozytenleukämie denken (S. 101). Phagozytose von Erythrozyten und weißen Blutkörperchen (Hämophagozytose) kommt inkonstant bei manchen Virusinfektionen, aber auch bei Autoimmunkrankheiten vor.

- Monozytosen bei *Infekten*: immer in der Abklingphase akuter Infekte; chronisch speziell bei
 - Endocarditis lenta, Listeriose, Brucellose, Tuberkulose.
- Monozytosen bei *nichtinfektiösen Reaktionen*, z. B.
 - Kollagenosen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa.
- Monozytosen bei/als *Neoplasien*, z. B.
 - paraneoplastisch bei disseminierten Tumoren, Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Morbus Hodgkin, Myelodysplasien (spezielle CMML S. 107 f), akute Monozytenleukämie (S. 101).

Monozyten sind die Blutzellen mit dem variabelsten Erscheinungsbild

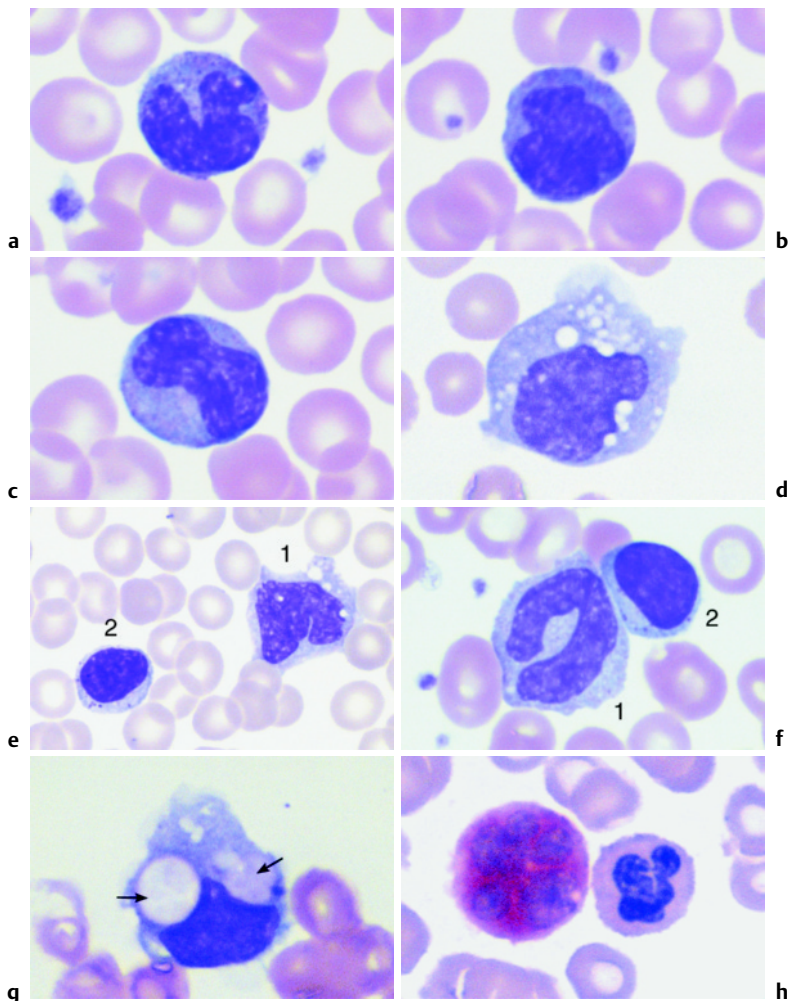


Abb. 15 Monozyten. **a – c** Variationsbreite typischer Monozyten mit gelapptem Kern, grau-blauem Zytoplasma und zarter Granulation. **d** Phagozytischer Monozyt mit Zytoplasmavakuolen. **e** Monozyt (1) neben azurgranuliertem Lymphozyt (2). **f** Monozyt (1), der in der Kernform einem stabkernigen neutrophilen Granulozyten ähnelt, aber ein typisch grau-blaues Zytoplasma zeigt. Lymphozyt (2). **g** Monozyt, der in seinem weiten Zytoplasma zwei Erythrozyten phagozytiert hat (Pfeile) (hier bei Z.n. Knochenmarkstransplantation). **h** Esterasefärbung als typisches Markerenzym der Monozytenreihe.

Lymphozyten (und Plasmazellen)

Lymphozyten werden ubiquitär, vor allem aber in Lymphknoten, Milz, Knochenmark und den lymphatischen Inseln der Darmschleimhaut unter dem Einfluß von Thymus (T-Lymphozyten ca. 80%) oder Knochenmark (B-Lymphozyten ca. 20%) gebildet. Daneben ist die kleine Fraktion der natural killer (nk) Zellen den Lymphozyten zuzurechnen. Unreife Vorstufen (Lymphknotenzytologie S. 177) gelangen so gut wie nie ins Blut und sind daher für die praktische Diagnostik ohne Relevanz. Die im Blut anzutreffenden Zellen sind überwiegend „kleine“ Lymphozyten von 6–9 µm Durchmesser des runden oder ovalen Kerns. Sein Chromatin ist als dichtschollig zu bezeichnen. Bei mikroskopischer Feinanalyse durch Höhenverstellung mit der Mikrometerschraube fehlt der „grißige“ Eindruck von Myeloblasten oder der unruhige von Monozyten. Zwischen den dichten Chromatinschollen lassen sich wechselnd ausgeprägte Zonen von Aufhellung wie Abbruchlinien zwischen Schieferschollen erkennen. Nukleolen treten selten hervor. Das Zytoplasma zieht sich relativ eng und zart basophil um den Kern. Wenige Lymphozyten sind punktförmig violett granuliert: *Kleine* Lymphozyten durchschnittlich zu 5%, *große* um 3%. Bei dieser Familie großer granulierter Lymphozyten handelt es sich meist um NK (natural killer)-Zellen. Wichtig ist, daß die kleinen Lymphozyten, denen man ihre Zugehörigkeit zur T- oder B-Reihe nicht ansieht, keine funktionellen Endzellen sind, sondern auf spezifische immunologische Reize hin eine Transformation durchmachen. Die Endstufe der B-Zell-Reifung (in Knochenmark – und Lymphknoten) sind Plasmazellen mit oft balkig-radiär strukturiertem Kern und immer weitem basophilem Zytoplasma. Dazwischen liegen variable Formen „plasmozytoider“ Lymphozyten.

Diagnostische Bedeutung. Normalwerte für Lymphozyten zwischen 1500 und 4000/µl und um 35% spiegeln quantitativ eine normale Produktionsleistung des lymphatischen Systems wider. Absolute quantitative Steigerungen der Lymphozyten werden oft zusammen mit Transformierung in erster Linie bei viralen Infekten (S. 67, 69) oder lymphatischen Systemerkrankungen (S. 75 ff) beobachtet. Relative Steigerungen auf Kosten anderer Zellreihen können Ausdruck toxischer oder aplastischer Prozesse sein (Agranulozytose S. 87, aplastische Anämie S. 148), da die lymphatische Reihe derartigen Störungen weniger stark unterliegt. Verminderungen der lymphatischen Zellen kommen in der Regel spontan nur bei sehr seltenen konnatalen Erkrankungen vor (Morbus Bruton, Morbus Di George); darüber hinaus gehen manche Systemerkrankungen, z.B. Morbus Hodgkin und ein aktives AIDS mit Erniedrigungen der Lymphozytenzahl einher.

Reife Plasmazellen erscheinen kaum im Blut (eine Plasmazelleukämie ist extrem selten). Plasmazellartige, „plasmozytoide“ Lymphozyten kommen bei viralen Infekten oder Systemerkrankungen vor (s.S. 68 f und S. 74 f).

Lymphozyten sind kleine dichtkernige und mäßig variable Rundzellen

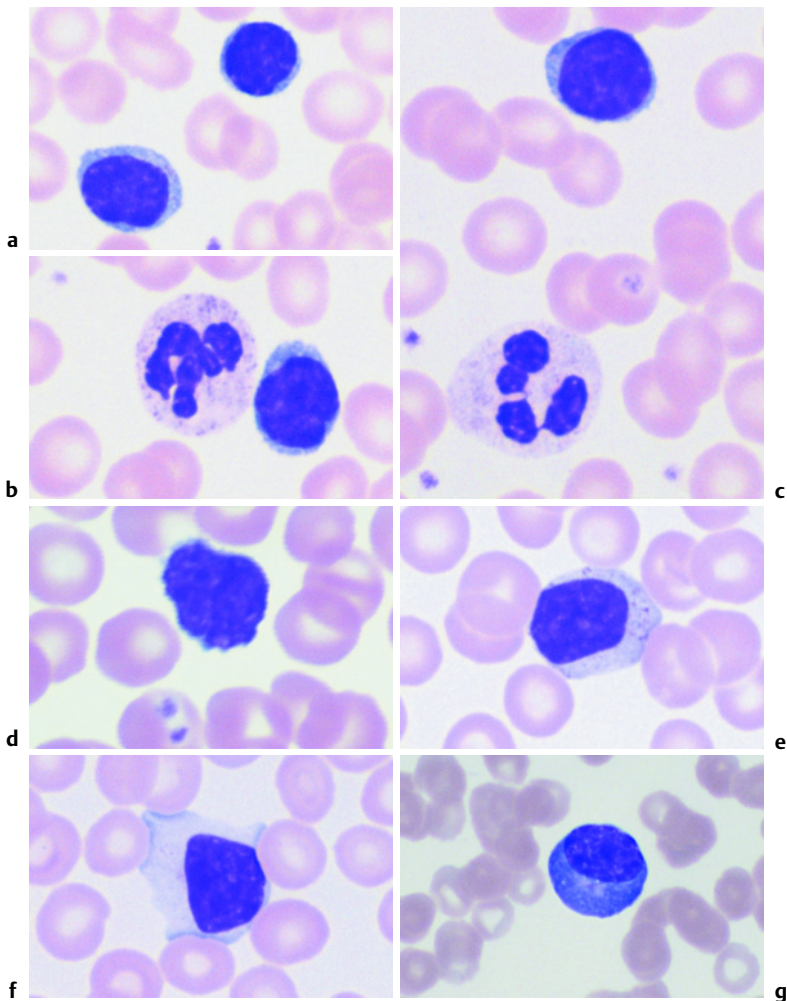


Abb. 16 Lymphozyten. **a – c** Variationsbreite normaler Lymphozyten (z. T. neben neutrophilen segmentkernigen Granulozyten). **d** Lymphozyten bei Neugeborenen zeigen z. T. eine irreguläre Kernform und angedeutete Kerneinschnitte/-furchen. **e** Bei Normalpersonen können einige größere und granulいたe Lymphozyten vorkommen. **f** Vereinzelt kommt es auch ohne faßbaren Reizzustand zur Entwicklung eines weiten Zytoplasmasaums. **g** Nach Infektionen sind vereinzelt Plasmazellen als morphologische Endformen der B-Lymphozyten im Ausstrich vorzufinden (weitere Reizformen s. S. 67).

Megakaryozyten und Thrombozyten

Megakaryozyten können nur bei hochpathologischen myeloproliferativen Erkrankungen und akuten Leukämien ins Blut gelangen. Ihre Darstellung erfolgt hier, um die Entwicklung der Thrombozyten verständlich zu machen. Die im Knochenmark seßhaften Megakaryozyten stellen Riesenkerne von extremer Hyperploidie (durchschnittlich 16facher Chromosomensatz) dar, die sich durch Endomitosen aufbauen. Eine Steigerung der Megakaryozytenbildung und der Thrombozytenfreisetzung wird über humorale Faktoren bei Thrombozytenbedarf (Blutung, vermehrter Abbau) geregelt. Die Freisetzung der Thrombozyten erfolgt durch Zerfall in Form granulahaltiger Zytoplasmaabschnürungen. Die nackten Megakaryozytenkerne werden phagozytiert.

Erst die reifen *Thrombozyten* gelangen ins Blut. Sie stellen sich als 1–4 µm große kernlose Elemente aus zartblauem sternförmig auslaufendem Zytoplasma mit feiner rötlich-blauer Granulation im Zentrum dar. Relativ junge Thrombozyten sind größer und „ausgebreiteter“, ältere wirken als pyknotische Pünktchen.

Diagnostische Bedeutung. Im Ausstrich stößt man normalerweise immer auf zerstreut oder in Gruppen liegende Thrombozyten (mit dem 100er Objektiv pro Blickfeld 8–15 Zellen). Bei schätzender Durchsicht eines Ausstrichs geben sie Anhalt für Vermehrung oder starke Verminderung, was speziell bei der raschen Erkennung akuter Thrombozytopenien relevant sein kann (s.S. 164f).

Kleine Megakaryozytenkerne kommen nur bei schweren myeloproliferativen Erkrankungen ins Blut (S. 171).

Megakaryozyten erscheinen nie im normalen Blutausstrich, Thrombozyten sind in jedem Blickfeld zu finden

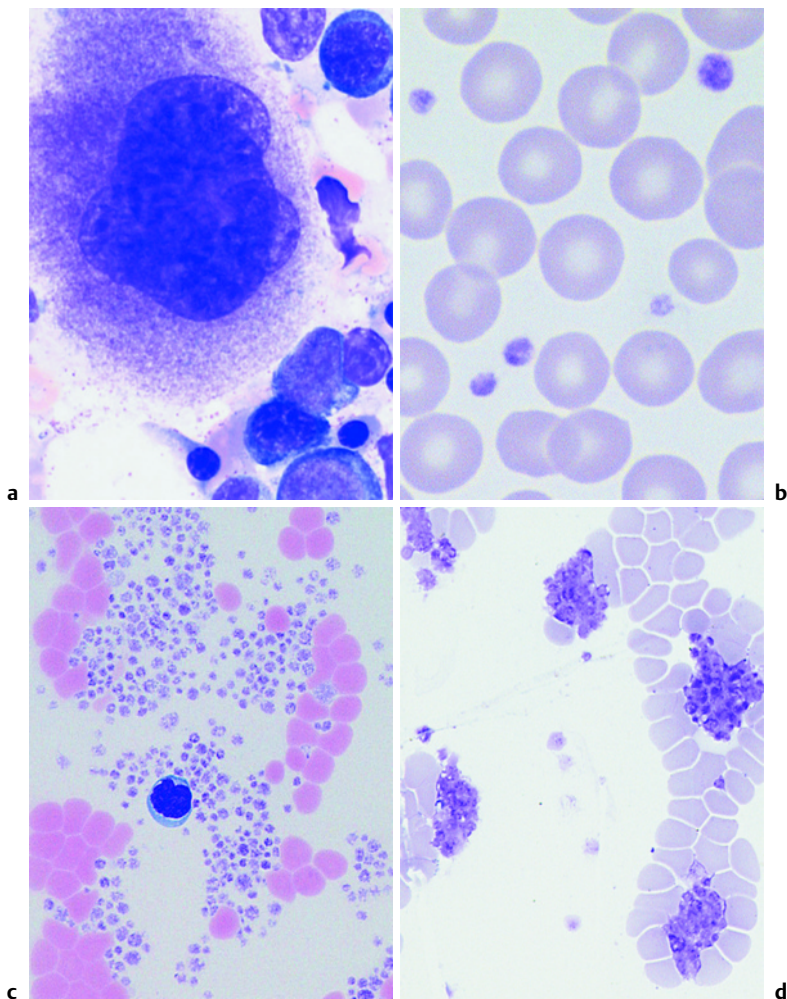


Abb. 17 Megakaryozyten und Thrombozyten. **a** Megakaryozyten im Knochenmarksausstrich. Das weite Zytoplasma ist fein und wolkig granuliert als Zeichen der beginnenden Thrombozytenknospung. **b** Normale Dichte der zwischen die Erythrozyten gelagerten Thrombozyten mit geringer Größenvarianz. **c** und **d** Blutausstriche mit Thrombozytenaggregaten. Wenn bei scheinbarer Thrombozytopenie solche Aggregate beobachtet werden, handelt es sich um eine „Pseudothrombozytopenie“, meist unter Einfluß des Antikoagulanzes EDTA (s. auch Seite 167).

Zellzusammensetzung des Knochenmarks und Prinzipien der Auswertung

Wie oben angedeutet und unten zu belegen ist, sind fast alle Störungen der Hämatopoese aus Klinik, Blutbild und humoralen Befunden zu diagnostizieren. Andererseits aber birgt die Knochenmarkdiagnostik keinerlei Geheimnisse. Ihre Grundkategorien sollen hier kurz zusammengefaßt werden, um das Verständnis zu ermöglichen, wie spezifische diagnostische Auskünfte zustande kommen. Nach Kenntnis der Einzelzellen, wie sie die vorangehenden Seiten vermitteln, ist es möglich, die Knochenmarkbilder zu interpretieren, die bei den jeweiligen Erkrankungen abgebildet sind, und analoge diagnostische Schritte zu gehen. Die Auswertung des locker ausgestrichenen Knochenmarkbröckels oder Quetschpräparates erfolgt zunächst in großflächiger Durchsicht verschiedener Areale aus mehreren Präparaten. Daran schließt sich eine Einzelanalyse von mindestens 200 Zellen aus 2 repräsentativen Regionen an. Hierbei lassen sich durchschnittlich die in Tab. 4 dargelegten Normalwerte mit großer Streuung finden.

Die Kombination abschätzender und quantifizierender Beurteilungen erfolgt nach folgenden Kriterien:

Zelldichte. Dies Kriterium ist für Artefakte sehr anfällig. Abb. 18 gibt etwa die normale Zelldichte wieder. Eine Verminderung kann abnahme- und ausstrichbedingt sein, und nur wenn sicher Knochenmarkbröckel ausgestrichen wurden und zum Teil vakuolige Bindegewebsfettzellen überwiegen, ist eine reale Verminderung des Knochenmarkzellmaterials anzunehmen.

Vermehrte Zelldichte; z.B. bei allen stark regenerativen Prozessen, bei Leukämien und myeloproliferativen Syndromen (außer Osteomyelosklerose).

Verminderte Zelldichte; z.B. bei aplastischen Prozessen, Myelofibrose.

Tabelle 4 Normalwerte der Zellzusammensetzung im Knochenmark (%)

	Mittelwerte (nach J. Boll)	Mittelwerte und Streuung (nach K. Rohr)	
Rote Reihe			
– Proerythrozyten	1		
– Makroblasten (basophile Erythroblasten)	3	3,5	0,5 – 7,5
– Normoblasten (poly- und orthochrom. Erythroblasten)	16	19	(7 – 40)
Neutrophile Reihe			
– Myeloblasten	2,7	1	(0,5 – 5)
– Promyelozyten	9,5	3	(0 – 7,5)
– Myelozyten	14	15	(5 – 25)
– Metamyelozyten	10,5	15	(5 – 20)
– Stabkernige	9,8	15	(5 – 25)
– Segmentkernige	17,5	7	(0,5 – 15)
Kleine Zellreihen			
– eosinophile Granulozyten	5	3	(1 – 7)
– basophile Granulozyten	1	0,5	(0 – 1)
– Monozyten	2	2	(0,5 – 3)
– Lymphozyten	6	7,5	(2,5 – 15)
– Plasmazellen	1,5	1	(0,5 – 3)
Megakaryozyten			
starke Variabilität nach Zelldichte; 0,5 – 2/Blickfeld in Übersichtsvergrößerung			

Verhältnis roter zu weißer Zellreihe. Die Knochenmarkzytologie erlaubt letztlich eine quantitative Beurteilung nur in relativer Form.

Das wichtige Verhältnis der roten Vorstufen zu den weißen Zellelementen insgesamt liegt für erwachsene Männer um 1 : 2, bei Frauen um 1 : 3.

Verschiebungen zugunsten der Erythropoese finden sich bei allen regenerativen Anämien (Blutungsanämie, Eisenmangelanämie, Vitaminmangel, Hämolyse), Polyglobulien, Polyzythämie, auch bei seltenen pseudo-regeneratorischen Störungen wie sideroachrestischen Anämien und Myelodysplasien. *Verschiebungen zugunsten der Granulopoese* findet man bei allen reaktiven Prozessen (Infekt, Tumorabwehr) bzw. allen malignen Prozessen der weißen Zellreihen (chronische myeloische Leukämie, akute Leukosen).

Verteilung und Zellqualität innerhalb der Erythropoese. In der Erythropoese überwiegen polychromatische Erythroblasten normalerweise. Proerythroblasten sowie basophile Erythroblasten stellen nur einen quantitativ geringen Anteil (Tab. 4). Linkverschiebung bedeutet auch hier eine Zunahme der unreifen Formen, Rechtsverschiebung Zunahme der orthochromatischen Erythroblasten. Qualitativ kommt es bei B₁₂- und Folsäuremangel zu typischen Kernauflockerungen der Proerythroblasten und Kernabsprengungen mit Segmentierung der Erythroblasten (megaloblastische Erythropoese).

Linkverschiebung bei regeneratorschen Anämien außer Hämolyse. Überwiegen atypischer Proerythroblasten bei megaloblastischer Anämie und Erythrämie.

Rechtsverschiebung bei Hämolysen (Normoblastennester, sog. Erythrons).

Verteilung und Zellqualität innerhalb der Granulopoese. Auch für die Granulopoese gilt das Prinzip, daß die Zellen einen um so größeren Anteil stellen, je reifer sie sind. „Linkverschiebung“ meint auch hier eine relative Vermehrung unreifer, Rechtsverschiebung eine Vermehrung reifer Zellen gegenüber der Norm (Tab. 4). Bei starken reaktiven Prozessen treten Reifungsdissoziationen auf, z. B.: Der Kern weist die Struktur eines Myelozyten, das Plasma aber noch starke Basophilie auf. Bei malignen Prozessen wird das Bild von Blasten beherrscht, die oft nicht eindeutig zugeordnet werden können.

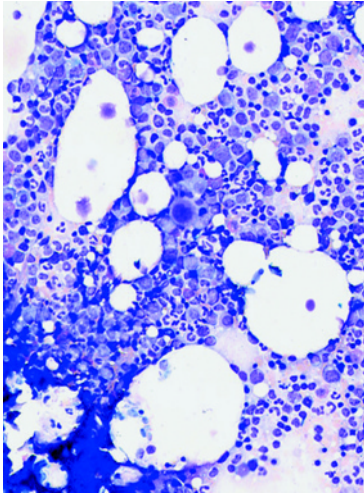
Linkverschiebung bei allen reaktiven Prozessen und bei beginnenden neoplastischen Entartungen (schwelende Leukämien). Überwiegen von u. U. undifferenzierten Blasten und mittelreifen Formen bei den akuten Leukosen. Überwiegen von Promyelozyten bei Agranulozytose.

Rechtsverschiebung diagnostisch nicht relevant.

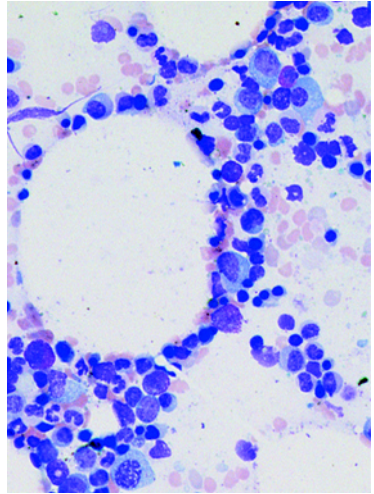
Zytochemie. Zur Unterscheidung reaktiver Prozesse gegenüber der chronischen myeloischen Leukämie wird die alkalische Leukozytenphosphatase an frischen Ausstrichen des Blutes (!) herangezogen. Zur Differenzierung von akuten Leukosen werden die Peroxidase-, Esterase-Reaktion (s. S. 97 und 99) und bei Myelodysplasieverdacht die Eisenfärbung an ungefärbten Knochenmarkausstrichen durchgeführt (S. 109).

Zytogenetische Analyse. Diese ist bei Leukämien und manchen Lymphomen weiterführend. Das frische Material muß heparinisiert versandt werden (möglichst vorherige Rücksprache mit Speziallabor).

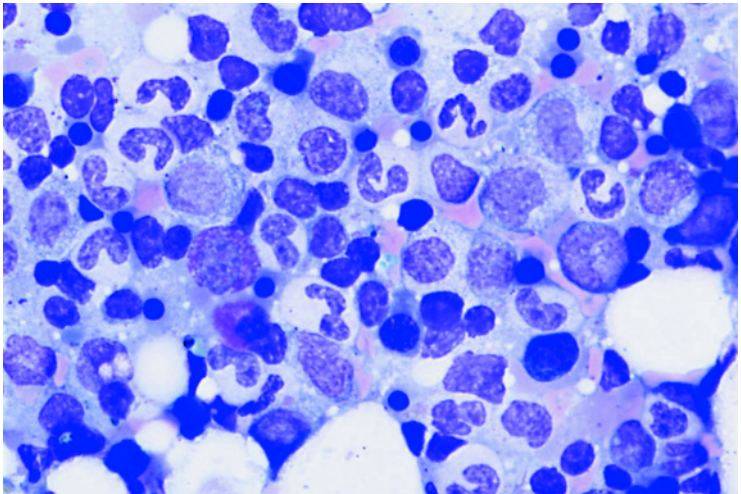
Im Knochenmark sind alle hämatopoetischen Zellen „bunt“ gemischt



a



b



c

Abb. 18 Knochenmarkzytologie. **a** Knochenmarkzytologie von normaler Zelldichte bei jungem Erwachsenen (Ausstrich vom Knochenmarkbröckel rechts unten) (Vergrößerung 100fach). **b** Vermehrter Fettgehalt des Knochenmarkes (große Vakuolen) bei normaler Zelldichte der Hämatopoese. So meist bei älteren Patienten. **c** Normale Knochenmarkzytologie in 400facher Vergrößerung. Schon in dieser Übersicht wird deutlich, daß die Erythropoese (dichte, schwarze Rundkerne) nur ca. ein Drittel der Gesamtzellzahl ausmacht.

Qualitative und quantitative Beurteilung der übrigen Zellen. Lymphozyten können bei reaktiven Prozessen leicht vermehrt sein, stärkere Vermehrung ist verdächtig auf lymphatische Systemerkrankung. Ihre genaue Typisierung richtet sich nach den Kriterien der Lymphozytenmorphologie (Abb. 16). Nur in einem Präparat oder an umschriebener Stelle anzutreffende Lymphozytenvermehrungen lassen physiologische Lymphfollikel im Mark vermuten. In Grenzfragen ist hier sicher die Histologie und Analyse der Lymphozyten-Oberflächen-Marker aussagekräftiger.

Plasmazellen sind ebenfalls bei reaktiven Prozessen leicht, bei Plasmozytom stark vermehrt. Reaktive Vermehrung von Lymphozyten und Plasmazellen bei gleichzeitiger Zellarmut in den übrigen Reihen ist oft Zeichen einer Panmyelopathie (aplastische Anämie).

Eine Vermehrung von *Eosinophilen* und *Monozyten* im Knochenmark ist ebenso zu bewerten wie im Blut (S. 44).

Megakaryozyten sind vermindert bei allen toxischen Einflüssen auf das Knochenmark; vermehrt finden sie sich bei Zustand nach Blutung, bei Thrombozytenumsatzsteigerung (Werlhof-Syndrom) oder myeloproliferativen Erkrankungen (chronische Myelose, Polyzythämie, Essentielle Thrombozythämie).

Eisenfärbung der Erythropoese. Über die Berliner-Blau-Reaktion lässt sich bei 20–40% der Normoblasten ihr Ferritingehalt in Form von 1–4 kleinen Granula darstellen. Diese Zellen werden *Sideroblasten* genannt. Größere Zahlen von Granula in einem Normoblasten sprechen für Eisenutilisationsstörung (Sideroachresie, besonders bei Myelodysplasie), besonders wenn diese Granula ringförmig den Kern umgeben. In dieser Färbung stellt sich auch der Fe-Gehalt von Makrophagen dar; diese speichern es in Form diffuser Niederschläge (Abb. 19b).

Bei allen äußeren Fe-Mangel-Zuständen ist der Anteil an Sideroblasten und eisenspeichernden Makrophagen vermindert; bei infektiös-toxisch bedingter Eisenverschiebung findet sich eine Erniedrigung des Eisengehalts der Normoblasten bei gleichzeitig starker Eisensättigung von Makrophagen. Der Eisengehalt der Normoblasten ist bei Hämolysen normal, erhöht nur bei idiopathischen oder symptomatischen sideroachrestischen Störungen (d. h. inkl. megaloblastischer Anämien).

Nicht nur die Einzelzelle, sondern ihr relativer Anteil ist für die Knochenmarkdiagnostik relevant

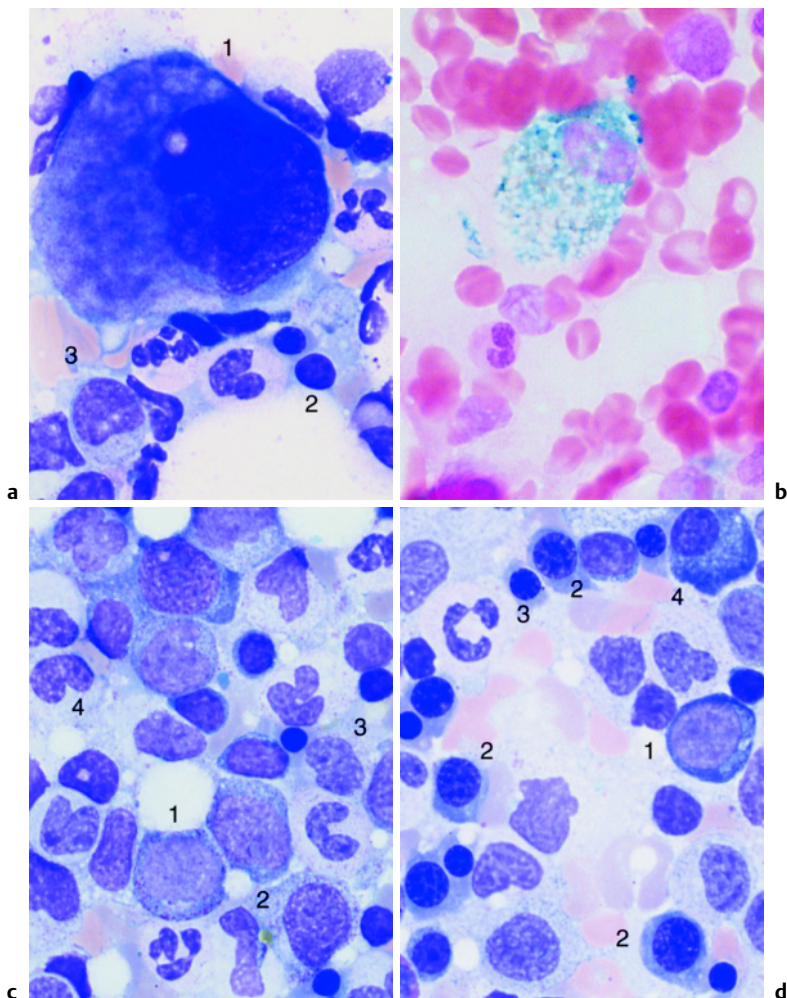
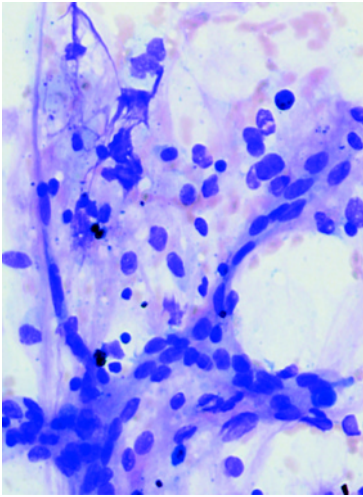


Abb. 19 Normale Knochenmarkbefunde. **a** Normales Knochenmark: Megakaryozyt (1), Erythroblasten (2) und Myelozyt (3). **b** Eisenfärbung in der Knochenmarkzytologie: eisenspeichernder Makrophage. **c** Normales Knochenmark mit leichtem Überwiegen der Granulozytopoese z. B. Promyelozyt (1), Myelozyt (2), Metamyelozyt (3) und stabkerniger Granulozyt (4). **d** Normales Knochenmark mit leichtem Überwiegen der Erythropoese. Beispiele: basophiler Erythroblast (1), polychromatische Erythroblasten (2) und orthochromatischer Erythroblast (3). Differentialdiagnose zur Plasmazelle (4) mit ihrem exzentrisch gelagerten Kern.

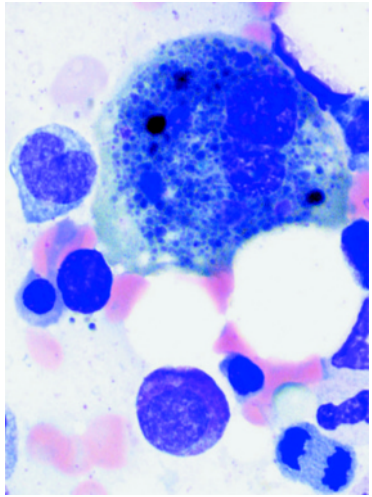
Zellen des Knochenmarkstromas

- ▶ *Fibroblastische Retikulumzellen* bilden gleichsam ein fest-elastisches Gerüst, in dem die blutbildenden Zellen lagern. Sie gelangen daher bei der Aspiration selten in den zytologischen Ausstrich; am ehesten trifft man sie in dichten Zellinseln als Elemente mit faserartig ausgezogenem Zytoplasma und kleinem Kern. In der Eisenfärbung stellen sie sich als eine Gruppe der potentiell eisenspeichernden „Retikulumzellen“ (neben den Makrophagen) dar. Fallen sie quantitativ im ansonsten leeren Mark auf, ist an eine aplastische oder toxische Markstörung zu denken.
- ▶ *Histiozytäre Retikulumzellen* sind identisch mit phagozytierenden *Makrophagen*. Sie stellen die hauptsächlichen Speicherzellen des „Gewebeisens“ dar; da sie kleine Kerne und ein leicht zerfließliches Plasma haben, fallen sie in der panoptischen Färbung nur bei auffälligen Speicherungen, z. B. von Lipiden oder Pigment, auf.
- ▶ *Osteoblasten* sind große Zellen mit weitem exzentrischem Plasma, das sich im Gegensatz zu Plasmazellen ohne perinukleäre Aufhellung unruhig-„wolkig“ und graublau anfärbt. Osteoblasten sieht man normalerweise kaum im Mark; größere Häufigkeit kann u. U. auf Befall des Markes durch Tumorzellen (andernorts) hinweisen.
- ▶ *Osteoklasten* sind vielkernige Synzytien mit weitem graublauem Zytoplasma, das oft deutlich feine Azurgranulation aufweist. Sie sind normalerweise im Aspirat extrem selten und finden sich meist unter gleichen Bedingungen wie die Osteoblasten. Die Differentialdiagnose zu Megakaryozyten wird durch die runde Regelmäßigkeit der Kerne und das Fehlen von Thrombozytenknospung erleichtert.

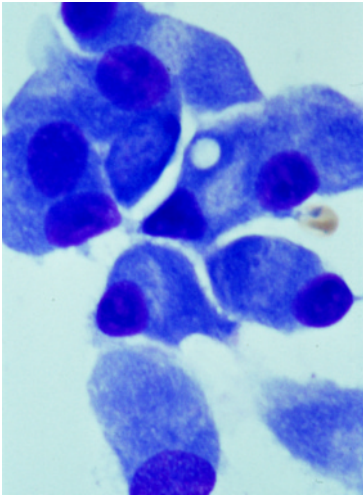
Obiger Zusammenstellung ist zu entnehmen, daß die Kenntnis der einzelnen Zellelemente, wie sie S. 32 ff vermitteln, unter Berücksichtigung der fünf angeführten Kategorien (S. 52 f) eine Bewertung von Knochenmarkbefunden ermöglicht; zum anderen zeigt sich, daß eine sichere Diagnose aus dem Knochenmark in der Regel nur in Synopse mit den Daten des klinischen Bildes, der Blutchemie, der quantitativen und qualitativen Blutbildwerte erfolgen kann. Daher wird im folgenden den einzelnen Kapiteln ein Schema zum Diagnosegang unter Einschluß dieser Kategorien vorangestellt.



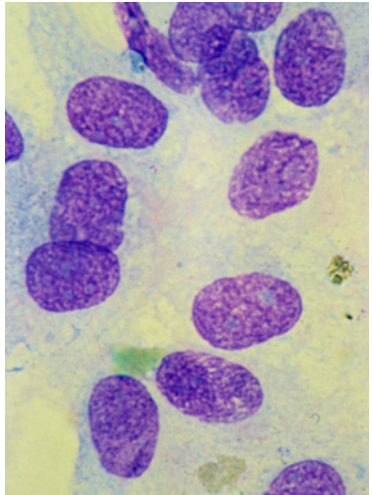
a



b



c



d

Abb. 20 Knochenmarkstroma. **a** Das Grundgerüst des Knochenmarks wird von spindelförmigen Fibroblasten gebildet (hier Aplasie der Blutbildung nach Therapie eines Multiplen Myeloms). **b** Makrophage mit Phagozytose von Kernresten (hier Z. n. Chemotherapie einer akuten Leukämie). **c** Osteoblasten des Knochenmarks werden in der Zytologie sehr selten angetroffen. Sie unterscheiden sich von Plasmazellen durch lockerere Kernstruktur und „rauchiges“, unruhig basophiles Zytoplasma. **d** Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen mit zerfließendem Zytoplasma.

Störungen der weißen Zellreihen

Es ist eine sehr altmodische, sinnenhafte Zugangsweise, Blutbilder danach zu ordnen, ob rund-ovale („einkernige“ = „mononukleäre“) Zellen überwiegen oder segmentierte („polynukleäre“) Zellen das Blutbild bestimmen. Aber hieraus läßt sich mit dem ersten Blick die relevante Differentialdiagnose ableiten.

Differentialdiagnostische Hinweise

Differentialdiagnose bei Überwiegen rund-ovaler Zellen

- reaktive Lymphozytosen und Monozytosen S. 67 f, 89,
- lymphatische Systemerkrankungen (Lymphome, lymphatische Leukämien) S. 70 ff,
- akute Leukämien inkl. Schub einer chronischen myeloischen Leukämie S. 96 ff,
- Defizienzen der Segmentkernigen (Agranulozytose – aplastische Anämie – Myelodysplasie) S. 86, 106, 148.

Differentialdiagnose bei Überwiegen segmentierter Zellen

- reaktive Prozesse S. 112 ff,
- chronische myeloische Leukämie S. 114 ff,
- Osteomyelosklerose S. 122,
- Polycythaemia vera S. 162 ff.

Überwiegen mononukleärer rund-ovaler Zellen (Tab. 5)

Die quantitativen Zellwerte pro μl unterliegen schon im normalen Blut vielen Zufälligkeiten und großen Streubreiten. Fast alle Erkrankungen können dementsprechend mit erhöhten (Leukozytose) oder erniedrigten (Leukozytopenie) Zellzahlen einhergehen. Zur Bewertung ist die Kenntnis der *Normwerte* und *Streubreiten* wichtig (Tab. 2, S. 12). Daher wird als diagnostische Leitkategorie nicht in erster Linie die Anzahl der Zellen, sondern der Zelltyp herangezogen, und hierbei werden zunächst „mononukleäre“ (rundovale) Zellen den „polynukleären“ (segmentierten) Zellen gegenübergestellt, was die Differentialdiagnose zwischen monotonem und buntem Blutbild eröffnet.

Absolutes oder relatives Überwiegen mononukleärer Zellen eröffnet orientierend prinzipiell die oben gezeigten differentialdiagnostischen Möglichkeiten.

Die wichtigste Differentialdiagnose hat dementsprechend zwischen lymphatischen Elementen und myeloischen Blasten zu erfolgen. Hierzu dient vor allem die Kernstruktur, die sich bei lymphatischen Zellen fast immer aus dichten Chromatinschollen oder -wülsten im Wechsel mit Aufhellungszonen aufbaut, während sie bei den unreifen Elementen myeloischer Leukosen feinstrukturiert (samtig, grießig, feinretikulär) und unruhig wirkt.

Tabelle 5 Diagnosegang bei Störungen der weißen Zellreihen mit Überwiegen mononukleärer Zellen

Klinik	Hb	MCH	Leukozyten	Segment-kernige (%)	Lympho-zyten (%)	Andere Zellen
Fieber Lymphknoten u. U. Exanthem	n	n	↓/n	↓	↑ Reizformen	–
Fieber Starke Lymphome u. U. Milz ↑	n	n	↑	↓	↑	große blastische Reizformen (DD „Lympho- blasten“)
Langsam progre- diente Lymphkno- tenschwellungen in mehreren Regionen	↓/n	↓/n	↑	↓	↑↑	–
Nachtschweiß Langsam progre- diente Lymphome (± Milz) u. U. Fieber	↓	↓	n/↑	↓	↑	plasmazytoide Zellen u. U. „Geldrol- len“-Lagerung der Erythrozyten
Langsam progre- diente Lymphkno- tenschwellungen in einer oder wenigen Regionen	↓	n/↓	n/↑/↓	n/↓	u. U. ↑	u. U. gekerbte Zellen
Isolierte starke Milz- vergrößerung	↓	↓	↓/↑	↓	„haarige“ Lympho- zyten	
Fieber Angina	n	n	↓	↓	↑	Monozyten ↑
Unklare Allgemeinsymptome	↓	↓	↑	↓	n	Monozyten ↑
Blässe Fieber (Blutungszeichen)	↓	↓	↑/n/↓	↓	↓	atypische Rund- zellen überwiegen
Abgeschlagenheit Nachtschweiß u. U. Knochenschmerzen	↓	↓	n/↓	n	n	u. U. „Geldrol- len“-Lagerung der Erythrozyten

Diagnostische Schritte in der Reihenfolge von links nach rechts. Bei | ist der nächste Schritt in der Regel überflüssig; bei : fakultativ ohne weiterführende Information, bei → obligatorisch,

Thrombozyten	Elektrophorese	Verdachtsdiagnose	Belege/weiterführende Diagnostik	Knochenmark	Ausführlicher Text
n	n/γ↑	Virusinfekt, z. B. Rubeolen	Klinischer Verlauf u. U. spezielle serologische Befunde		S. 66
n	γ↑	Mono-nukleose	Mononukleose-Schnelltest EBV-Serologie (Zytomegalietiter?)		S. 68
↓/n	n/γ↓	leukämisches Non-Hodgkin-Lymphom, speziell CLL	bei typischer Konstellation genügt oft Markeranalyse an Blutlymphozyten; in Zweifelsfällen bei ther. Konsequenz Lymphknotenhistologie	immer befallen bei CLL, bei anderen Lymphomen nicht immer	S. 74
n/↓	u. U. γ↑	Immunozytom (inkl. Morbus Waldenström)	Immunelektrophorese; Markeranalyse der Blut- oder Knochenmarklymphozyten; in Zweifelsfällen Lymphknotenhistologie	meist befallen	S. 78
n/↓	n	Non-Hodgkin-Lymphom z. B. folliculäres Lymphom	Lymphknotenhistologie	im Rahmen der Ausdehnungsdefinition (Stadium) u. U. positiv	S. 78
↓	n	Haarzellenleukose	Oberflächenmarker	immer befallen, anfangs aber diskret	S. 80
n	n	Agranulozytose	—————→	Reifungsstopp	S. 86
n	u. U. a ₂ ↑	reaktive Monozytose bei chronischem Infekt oder Tumor	Fokussuche		S. 88
↓	n	akute Leukämie	Zytochemie, Immunmarker u. U. Zytogenetik —————→	Blastenmark	S. 90ff
n/↓	schmalbasig ↑	Multiples Myelom	Immunelektrophorese und Skelettröntgen —————→	Knochenbefall mit Plasmazellen	S. 82

Reaktive Lymphozytosen

Die *große Variabilität* und *Transformationsfähigkeit* lymphatischer Zellen wirkt sich meist in Form von Vergrößerungen des Kerns, mäßiger Auflockerung der Chromatinschollen und vor allem Ausweitung des basophilen Zytoplasmasaums aus.

Die Klinik mit akuten fieberhaften Symptomen, Lymphknotenschwellungen und u.U. Exanthemen hilft einerseits bei der Erkennung eines lymphatischen Reizzustandes, andererseits ist hier im Gegensatz zu akuten Leukosen die Erythrozyten- und Thrombozytenzahl so gut wie nicht reduziert, die Granulozyten sind zwar relativ reduziert, liegen in absoluten Werten (pro μl) aber kaum je unter der Normgrenze.

Morphologisch unauffällige Lymphozyten bestimmen bei folgenden Erkrankungen das Blutbild:

- bei *Keuchhusten* mit deutlicher Leukozytose und Gesamtlymphozytenzahlen bis zu 20000 und sogar 50000/ μl , gelegentlich leichte plasmozytoide Differenzierungstendenzen;
- bei *infektiöser Lymphozytose* als flüchtige fieberhafte und harmlose Infektionserkrankung der Kinder mit Zellzahlen bis über 50000/ μl .
- *Windpocken*, *Masern* und *Brucellose* bieten geringer ausgeprägte relative Lymphozytosen bei meist noch normalen absoluten Werten.
- Hyperthyreose und Morbus Addison indizieren relative Lymphozytosen.
- Konstitutionell (meist asthenische Jugendliche) treten relative Lymphozytosen bis ca. 60% ohne erfindliche Gründe auf.
- Absolute Granulozytopenien mit relativen Lymphozytosen (S. 86).
- Chronische lymphatische Leukämie immer mit absoluter und relativer Lymphozytose, meist hohe Zellzahlen.

Transformierte, „gereizte“ Lymphozyten („Virozyten“) bestimmen bei reaktiven Krankheitszeichen das Blutbild bei:

- *Toxoplasmose* in ihrer lymphonodösen Verlaufsform; meist ohne stärkere Gesamtleukozytose, morphologische Ausprägung angedeutet plasmozytoid;
- *Rubeolen*, bei denen die Gesamtleukozytenzahl normal oder erniedrigt und so die Lymphozytose meist nur relativ ausgeprägt ist; morphologische Ausprägung als basophile plasmozytoide Zellen bis zu typischen Plasmazellen;
- *Hepatitis* mit normalen Gesamtleukozyten und Lymphozytenzahlen, jedoch oft deutlich plasmozytoider Transformation der Lymphozyten.
- Die *Mononukleose* nach Epstein-Barr oder Zytomegalievirusinfektion zeigt die extremste Transformation von Lymphozyten (S. 68).

Bei lymphatischen Reizzuständen bestimmen variable, rundkernige Zellen mit dichtem Kern (Virozyten, lymphatische Reizformen) das Blutbild

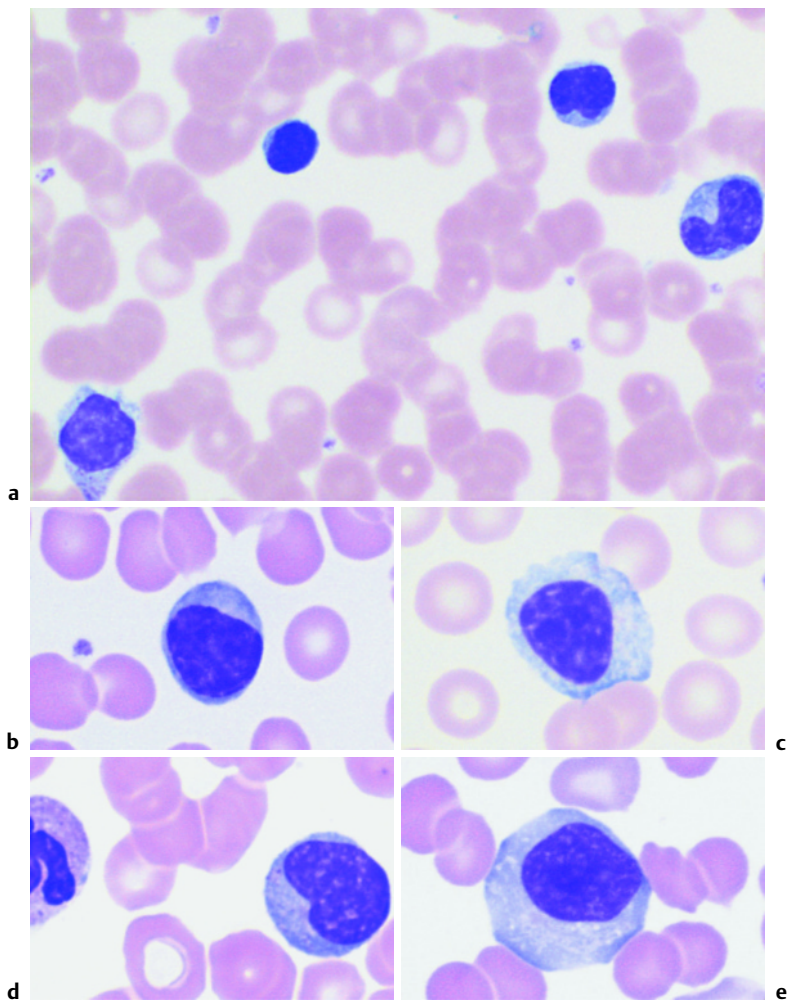


Abb. 21 Lymphatische Reizzustände. **a–e** Breite Varianz der lymphatischen Zellen bei lymphotropem Infekt (hier Zytomegalievirusinfektion). Die Zellen können z. T. an Myelozyten erinnern, das Chromatin ist aber immer dichter.

Beispiel für extremen lymphatischen Reizzustand: infektiöse Mononukleose

An die infektiöse Mononukleose bei *Epstein-Barr-(EB-)Virus-Infektion* ist zu denken, wenn sich nach unklaren Prodromen unter Fieber diffuse Lymphknotenschwellungen und eine Angina ausbilden, wobei im Blutbild bei mittelgradig bis leicht erhöhten Leukozytenwerten mononukleäre Zellen relativ überwiegen. Diese sind in wechselndem Prozentsatz (mindestens 20%) relativ stark transformierte Rundzellen („Pfeiffer-Zellen, Virozyten, Lymphomonozyten“). Erst immunologische Marker konnten sichern, daß es sich um gereizte (meist T-)Lymphozyten handelt, die auf den Befehl des (B-)Lymphozyten-Stammes durch das Virus abwehrend reagieren. Das Chromatin der Kerne von 2- bis 3facher Lymphozytengröße hat meist seinen dicht-scholligen Charakter aufgegeben und wirkt unruhig. Das Zytoplasma erscheint immer relativ weit und wechselnd basophil mit Aufhellungszonen und auch kleinen Vakuolen, jedoch ohne Granula. Ein kleinerer Teil der Zellen wirkt plasmazytoid. Im Krankheitsverlauf wechseln fast täglich der Transformationsgrad und der Anteil der morphologischen Typen am Gesamtbild. In der granulozytären Reihe oft leichte Linksverschiebung, typische Monozyten meist vermehrt.

Differentialdiagnostisch wird neben anderen viralen Reizzuständen auch an akute Leukosen gedacht, da die transformierten Lymphozyten leukämischen Blasten ähneln können. Die fehlende quantitative Einschränkung der Hämatopoese in allen Reihen kann hier als Zeichen gewertet werden, das gegen eine Leukose spricht, ebenso wie die morphologische Vielfalt und der rasche Wechsel des Bildes. Schließlich wird die Serologie (EB-Virus-Antigen- und Antikörnernachweis, u.U. vorab Schnelltests) in den meisten Fällen rasche Klärung bringen.

In seronegativen Fällen ist meist nicht das EB-Virus, sondern das *Zytomegalievirus* der Auslöser des Krankheitsbildes.

Charakteristika der infektiösen Mononukleose

Erkrankungsalter: ab Schulalter.

Klinik: rasches Anschwellen von Lymphknoten, überwiegend Hals, auch Milz ↑.

Blutbild: Leukozyten ↑, gereizte Lymphozyten, z.T. Lymphoblasten (Hb und Thrombozyten normal).

Weitere Diagnostik: EBV-Serologie (IgM+), Transaminasen meist ↑.

Differentialdiagnose: Lymphome (meist fieberlos), Leukämie (meist Hb ↓, Thrombozyten ↓).

Bei Persistenz über 3 Wochen: u.U. Markeranalyse der Blutzellen, Zytologie (→ Histologie) Lymphknoten.

Verlauf, Therapie: spontane Rückläufigkeit über 2–4 Wochen
allgemeine Palliation.

Extreme Transformation von Lymphozyten führt zu blastenartigen Zellen: „Mononukleose“

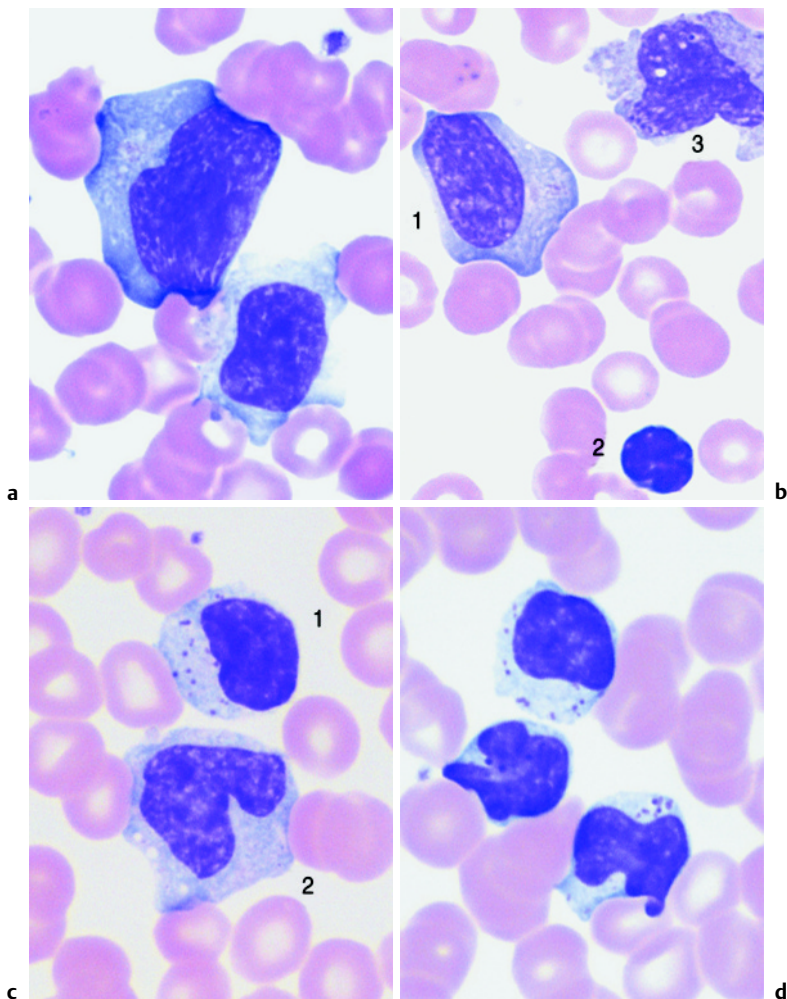


Abb. 22 Lymphozyten bei Virusinfektion. **a** „Blastische“ lymphatische Reizform („Pfeiffer-Zelle“) neben weniger gereiztem Virozyten bei EBV-Infekt. Diese Phase mit blastischen Zellen dauert nur wenige Tage. **b** Virozyt (1) mit homogenem, tiefblauem Zytoplasma bei EBV-Infekt neben normalem Lymphozyt (2) und Monozyt (3). **c** Bei Virusinfektionen kann es auch zur Vermehrung großer granulierter Lymphozyten (large granulated lymphocytes = LGL) kommen (1). Monozyt (2). **d** Schwerer lymphatischer Reizzustand mit granulierten Lymphozyten. Bei Persistenz ist auch an ein Lymphom zu denken.

Lymphatische Systemerkrankungen (Non-Hodgkin-Lymphome)

Maligne lymphatische Systemerkrankungen werden (noch) in Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) eingeteilt. Von den NHL ist ein Großteil aus dem Blut diagnostizierbar (daher erfolgt ihre Besprechung hier).

- Die Non-Hodgkin-Lymphome leiten sich überwiegend von kleinen oder blastischen B-Zellen ab.
Die kleinzelligen NHL sind meist leukämisch und relativ indolent, Typ chronische lymphatische Leukämie und Varianten.
- Die blastischen NHL (Precursor-Lymphome) sind meist nicht leukämisch; Ausnahme: lymphoblastisches Lymphom, das als akute lymphatische Leukämie verläuft.
- Das Plasmozytom ist ein osteotropes B-Zell-Lymphom, das nicht seine Zellen, sondern deren Produkte (Immunglobuline) ins Blut entläßt.
- Die Lymphogranulomatose (Hodgkin) ist nie im Blut direkt erfassbar (daher Besprechung unter Lymphknotenzytologie S. 176).

Die moderne pathoanatomische Einteilung der Lymphome basiert auf Morphologie und Zellimmunologie. Im deutschsprachigen Raum hat sich das System nach K. Lennert (Kiel) in jeweils aktualisierten Fassungen durchgesetzt, zuletzt modifiziert als WHO-Klassifikation. Die Definition der Ausdehnungsstadien (I – IV) richtet sich auch für NHL nach der Ann-Arbor-Einteilung für Morbus Hodgkin.

Tabelle 6a Klassifizierung der Non-Hodgkin-Lymphome – relevante Entitäten im Vergleich der Kiel- und WHO-Klassifikation

WHO	Kiel	Klinische Charakteristika	Marker*
Precursor Lymphome/Leukämien			
➤ Precursor-B-lymphoblastisches Lymphom	B-lymphoblastisches Lymphom	aggressiv	Tdt, CD19, 22, 79a
➤ Precursor-B-Zell-aktive lymphoblastische Leukämie	B-ALL		
Reifzellige B-Lymphome			
➤ Chronisch lymphatische Leukämie (B-CLL) – enthält das lymphoplasmazytoide Immunozytom	B-CLL lymphoplasmazytoides Immunozytom	meist indolent meist indolent	CD5, 19, 20, 23 tris 12 oder 13 q-, 11 q-, 6 q-
➤ B-Zell-prolymphozytische Leukämie		aggressiv	

Tabelle 6a Fortsetzung

WHO	Kiel	Klinische Charakteristika	Marker*
➤ Lymphoplasmazytisches Lymphom	lymphoplasmazytisches Immunozytom	z. T. IgM-Paraprotein („Morbus Waldenström“)	–/+ CD5
➤ Mantelzellenlymphom	zentrozytisches Lymphom	meist aggressiv	– CD23, CD5 t(11;14) bcl-1 rear.
➤ Marginalzonenlymphom – nodal – extranodal in Mukosa (MALT) – lienal	monozytoides Lymphom mukosaassoziiertes Lymphom (MALT) splenomegales Lymphom	meist aggressiv oft indolent	–CD5, CD23
➤ Follikuläres Lymphom – Grad 1, 2 – Grad 3 (a, b)	zentroblastisch/zentrozytisches Lymphom zentroblastisches Lymphom (a) sekundär, (b) follikulär	meist indolent hochmaligne	–CD5, ± CD10 t(14;18) bcl2
➤ Haarzellenleukämie	Haarzellenleukämie	meist indolent	CD103, CD11 c, CD25 t(2;8) t(8;14) CD 138
➤ Plasmazellmyelom (Plasmozytom) – monoklonale Gammopathie (GUS) – solitäres Plasmozytom des Knochens – extraossäres Plasmozytom des Knochens – primäre Amyloidose – Schwerkettenkrankheit	(Plasmozytom nicht in Kiel-Klassifikation enthalten)		
Primär großzellige Lymphome			
➤ Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom – zentroblastisch – immunoblastisch – großzellig anaplastisch	zentroblastisch immunoblastisch großzellig anaplastisch	hochmaligne hochmaligne hochmaligne	CD20, 79 a, 19, 22
➤ Burkitt-Lymphom	Burkitt-Lymphom	hochmaligne	t(2;8) t(8;14) myc

* Angegebene Marker sind positiv, fehlende Marker mit Minuszeichen (–).

Tabelle 6b T-Zell-Lymphome (da die T-Zell-Lymphome nur ca. 10% aller NHL ausmachen, erfolgt hier eine geraffte Charakterisierung; Marker s. Tab. 7)

WHO (≈ Kiel)	Klinische Charakteristika	
Klassifikation	Manifestation	
➤ T-Prolymphozyten-Leukämie	leukämisch	aggressiv
➤ T-large-granulated Leukämien (LGL)	leukämisch	z. T. indolent
➤ T-lymphoblastische Leukämien	leukämisch	aggressiv
➤ Morbus Sézary, Mycosis fungoides	kutan	chron. progressiv
➤ Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AILD)	nodal und HNO	meist aggressiv
➤ T-lymphoblastisches Lymphom	nodal	aggressiv
➤ T-Zonen-Lymphom	nodal	z. T. langsam progr.
➤ Lymphoepitheloides Lymphom (Lennert)	nodal	z. T. langsam progr.
➤ Großzelliges anaplastisches Lymphom (ki1)	nodal	aggressiv

Differenzierungsreihe lymphatischer Zellen und Oberflächen-Marker-Expression der Non-Hodgkin-Lymphome

Die Non-Hodgkin-Lymphome leiten sich monoklonal von jeweils einer spezifischen Stufe der B- und T-Zell-Differenzierungsreihe ab, was sich in ihrer Oberflächen-Marker-Expression ausdrückt, die technisch an heparinisiertem Blut- oder Knochenmarkmaterial in der immunzytologischen Analyse nachweisbar sind (Tab. 7).

In der morphologischen Diagnostik aus dem Blutbild wird auf die blastischen Lymphome hier nicht näher eingegangen. Sofern sie primär leukämisch verlaufen, wie die lymphoblastischen Lymphome, handelt es sich um Bilder, die der ALL (S. 104) entsprechen; die übrigen blastischen Lymphome sind in der Regel nur aus dem Lymphknoten zu diagnostizieren (Abb. 183). Natürlich ist trotz aller Fortschritte in der Blutzelldifferenzierung oft die Histologie zusammen mit der Analyse der Blutzellen zur endgültigen Einordnung nötig.

Tabelle 7 Oberflächenmarker der lymphatischen Zellen bei leukämisch verlaufenden niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen

Marker	B-CLL	B-PLL	HCL	FL	MCL	SLVL	T-CLL	LGL	SS	T-PLL	ATLL
S Ig	(+)	++	++	++	++	++	-	-	-	-	-
CD 2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
CD 3	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
CD 4	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+/-	+
CD 5	++	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+
CD 7	-	-	-	-	-	-	-	-	+/-	+	+/-
CD 8	-	-	-	-	-	-	+	+/-	+/-	+/-	+/-
CD 19/20/24	++	++	++	+	+	++	-	-	-	-	-
CD 22	+/-	++	++	+	+	++	-	-	-	-	-
CD 10	-	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-	-
CD 25	-	-	++	-	-	+/-	-	-	-	-	+
CD 56	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
CD 103	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; PLL: Prolymphozytenleukämie; HCL: Haarzellenleukämie; FL: follikuläres Lymphom; MCL: Mantelzell-Lymphom; SLVL: Milzlymphom mit villösen Lymphozyten; LGL: large granulated lymphocyte-Leukämie; SS: Sézary-Syndrom; ATLL: adulte T-Zell Leukämie/Lymphom

Chronische lymphatische Leukämie (CLL) und „Verwandte“

Eine chronische Lymphadenose = chronische lymphatische Leukämie ist klinisch mit einiger Sicherheit zu diagnostizieren, wenn ein meist älterer Patient mit wechselnd groß ausgeprägten Lymphknotenschwellungen ohne reaktive Krankheitszeichen eine deutliche Lymphozytose (in 60% der Fälle über 20 000/ μ l und in 20% über 100 000/ μ l) aufweist. Die das Blutbild bestimmenden B-Lymphozyten sind relativ klein und von dichtscholliger Kernstruktur. Das Zytoplasma ist eng und zart basophil ohne Granulationen. Chromatinfarbene „Kernschatten“ (Gumprecht) sind Ausstrichartefakte aufgelöster Zellkerne. Zur Bestätigung der Diagnosestellung sollte die zellimmunologische Bestimmung der Monoklonalität der zirkulierenden Lymphozyten durchgeführt werden, die typische B-Marker tragen. Knochenmark und Lymphknoten sind mehr oder weniger stark von diesen Elementen monoton infiltriert. Ein weiteres wesentliches Korrelat der gestörten B-Zell-Ausreifung ist eine langsam progrediente Hypogammaglobulinämie.

Selten ist der Übergang in ein diffuses großzelliges B-Lymphom (Richter-Syndrom). Ein eigenes Krankheitsbild stellt die *B-Prolymphozyten-Leukämie* (PPL) dar, bei der mindestens 55% der Lymphozyten des Blutbildes große zentrale Nukleolen tragen. Liegen 15–55% solcher Prolymphozyten vor, spricht man von atypischer CLL bzw. Übergangsformen CLL/PLL. Manche CLL-artige Erkrankungen weisen eine leichte Ausweitung des Zytoplasmas auf, was in der Kiel-Klassifikation zur Entität des *lymphoplasmazytoiden Immunozytoms* führte; die WHO-Klassifikation rechnet dies der B-CLL als Variante zu (zum lymphoplasmazytischen s. aber S. 78). Die sehr seltene CLL der T-Lymphozytenreihe präsentiert sich entweder mit Kernfurchungen oder ausgeprägten Nukleolen (als *T-Prolymphozyten-Leukämie*). Verwandt sind die Zellelemente des immer leukämischen kutanen Sézary-Syndroms.

Abb. 23 CLL. **a** Ausgeprägte Vermehrung dichtkerniger Lymphozyten mit geringer Variabilität bei CLL. Häufig Kernschatten als Ausdruck der mechanischen Lädierbarkeit der Zellen (Vergrößerung 400fach). **b** Lymphozyten einer CLL mit typischer scholliger Kernstruktur und engem Zytoplasmasaum (gleiche Stelle wie linkes Bild, jedoch Vergrößerung 1000fach), nur diskrete Nukleolen können vorkommen. ►

Monotone Vermehrung kleiner Lymphozyten: Verdacht auf chronische lymphatische Leukämie (CLL)!

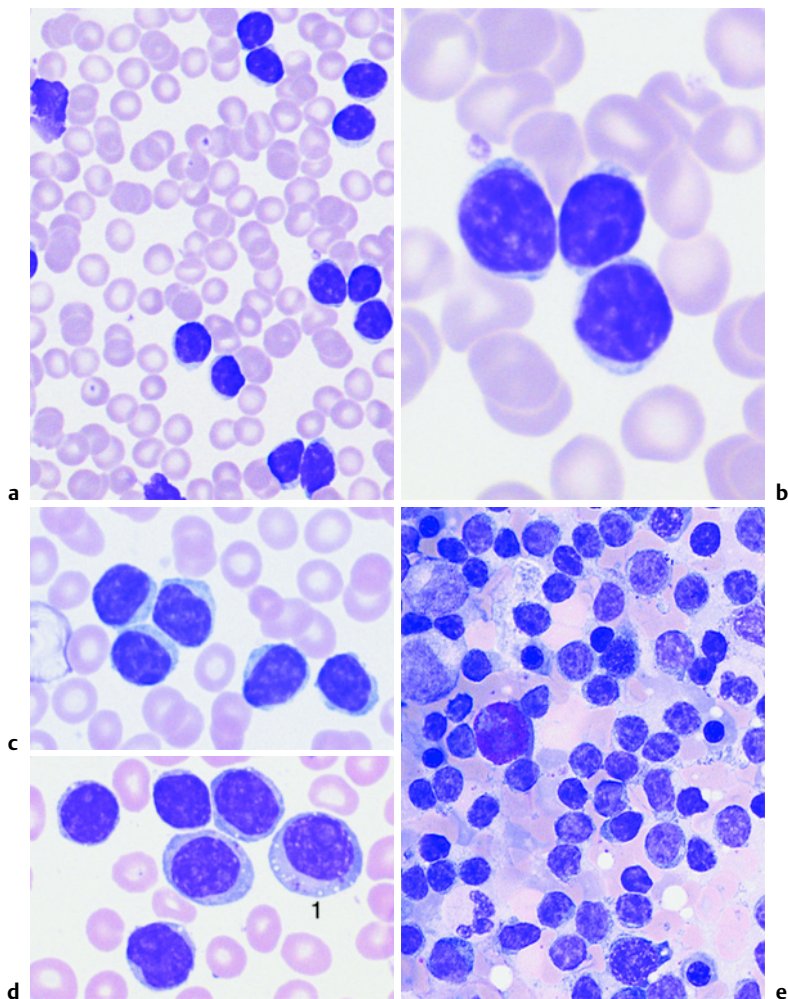


Abb. 23 **c** Leichte exzentrische Zytoplasmaausweitungen bei der lymphoplasmaozytoiden Variante der CLL. **d** Vermehrung „atypischer“, großer Lymphozyten (1) mit unruhigerem Kern, deutlichem Nukleolus und weitem Zytoplasma („atypische CLL“ oder Übergangsform CLL/PLL). **e** Knochenmarkszytologie bei CLL: immer starke Vermehrung der typischen kleinen Lymphozyten, meist in diffuser Verteilung.

Tabelle 8 Stadieneinteilung der CLL nach Rai (1975)

Stadium	Definition
(Niedriges Risiko) 0	Lymphozytose $> 15\,000/\mu\text{l}$ Knochenmarkinfiltration $> 40\%$
(Intermediäres Risiko) I II	Lymphozytose und Lymphadenopathie Lymphozytose und Hepatomegalie und/oder Splenomegalie (mit oder ohne Lymphadenopathie)
(Hochrisiko) III IV	Lymphozytose und Anämie ($\text{Hb} < 11,0 \text{ g/dl}$) (mit oder ohne Lymphadenopathie und/oder Organomegalie) Lymphozytose und Thrombopenie ($< 100\,000/\mu\text{l}$) (mit oder ohne Anämie, Lymphadenopathie, Organomegalie)

Tabelle 9 Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981)

Stadium	Definition
A	$\text{Hb} > 10,0 \text{ g/dl}$, Thrombozytenzahl normal < 3 vergrößerte Lymphknotenregionen
B	$\text{Hb} > 10,0 \text{ g/dl}$, Thrombozytenzahl normal > 3 vergrößerte Lymphknotenregionen
C	$\text{Hb} < 10,0 \text{ g/dl}$ und/oder Thrombozytenzahl $< 100\,000/\mu\text{l}$ unabhängig von der Zahl der befallenen Regionen

Charakteristika der CLL

Erkrankungsalter: reifes Erwachsenenalter.

Klinik: langsam wachsende Lymphknoten überall, meist mäßige Splenomegalie, allmählich Zeichen von Anämie und Infektlabilität, später Thrombopenie.

Blutbild: immer absolute Lymphozytose, im Verlauf $\text{Hb} \downarrow$, Thrombozyten $\downarrow$, Ig $\downarrow$.

Weitere Diagnostik: Lymphozyten-Oberflächenmarker (s. S. 68 ff), Knochenmark (immer infiltriert), in Zweifelsfällen Lymphknotenhistologie.

Differentialdiagnose: a) verwandte Lymphome: Markeranalyse, Lymphknotenhistologie. b) Akute Leukämie: Oberflächenmarkeranalyse, Zytochemie, Zytogenetik (S. 88 ff).

Verlauf, Therapie: individueller, meist relativ indolenter Verlauf; bei fortgeschrittenem Stadium (s. unten) oder rascher Progression: moderate Chemotherapie (Oberflächenmarker s. Tab. 7).

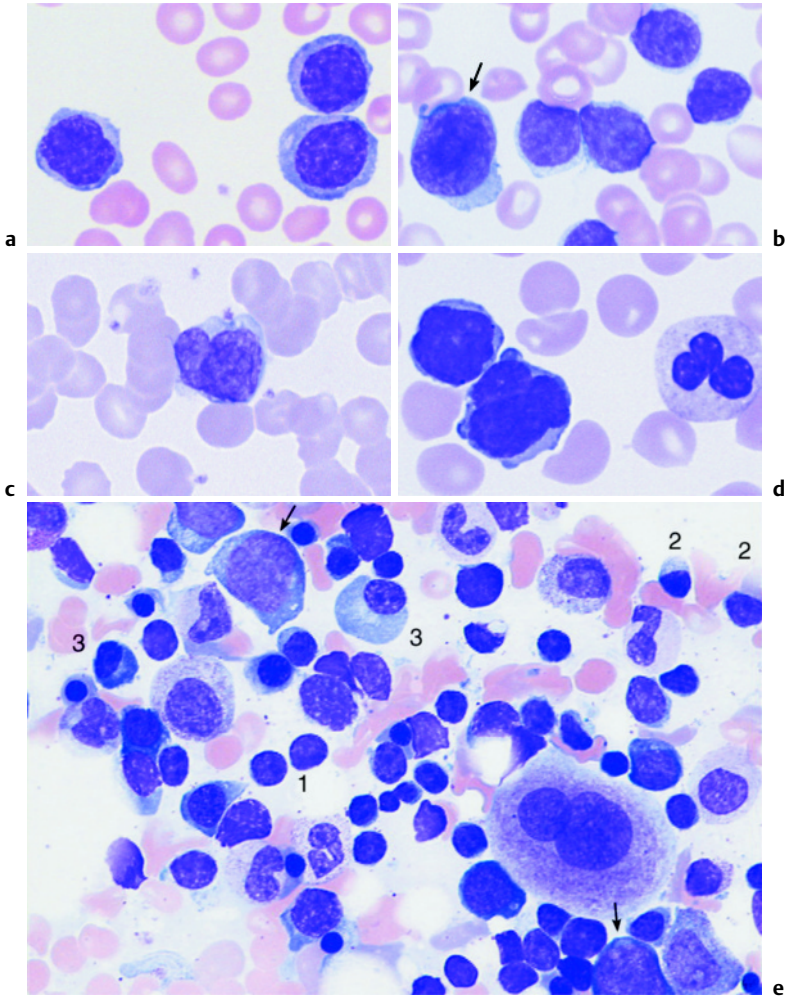


Abb. 24 Lymphome B- und T-Zell-Reihe. **a** Überwiegen großer Lymphozyten mit deutlichen Nukleolen und weitem Zytoplasma: Polymorphozytenleukämie der B-Zellreihe (B-PLL). **b** Das Auftreten großer blastärer Zellen (Pfeil) bei CLL weist auf die seltene Möglichkeit der Transformation hin (Richter-Syndrom). **c** Irreguläre und gefurchte Lymphozyten werden beim seltenen Sézary-Syndrom (T-Zell-Lymphom der Haut) gefunden. **d** Polymorphozytenleukämie der T-Zell-Reihe (T-PLL) mit Kernfurchungen und Nukleolen (selten). **e** Knochenmark bei lymphoplasmazytischen Immunozytom: fokal oder diffus von Lymphozyten (z. B. 1), plasmazytoiden Lymphozyten (z. B. 2) und Plasmazellen (z. B. 3) infiltriert. Überwiegen roter Vorstufen (z. B. basophile Erythroblasten, Pfeil).

Pathoanatomisches Stadium bei CLL ist immer Ann Arbor IV wegen Knochenmarkbefalls. Die Aktivitätsstadieneinteilung nach Rai oder Binet für CLL (analog für leukämisches Immunozytom) markiert Phasen in einem fließenden Verlauf (Tab. 8, 9).

Lymphoplasmozytisches Lymphom

Hier finden sich im Blutbild Lymphozyten mit relativ weitem Zytoplasma und im Knochenmark eine Mischung aus Lymphozyten, plasmazytischen Lymphozyten und Plasmazellen. In bis zu 30% der Fälle wird Paraprotein sezerniert, überwiegend monoklonales IgM. Diese Fälle entsprechen dann dem klassischen Morbus Waldenström. Differentialdiagnostisch kann die Abgrenzung zu sehr seltenen Plasmazellleukämien (s.S. 82) und dem lymphoplasmozytoiden Immunozytom nötig sein, das der CLL noch näher steht (s.S. 74)

Charakteristika

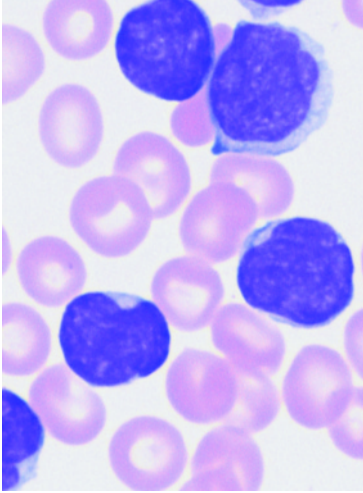
- ▶ Lymphoplasmozytoides Immunozytom: Sonderform der B-CLL, meist geringere Zellausschwemmung, d.h. niedriger leukämisch, u. U. nur aus Knochenmark oder Lymphknoten sicher diagnostizierbar.
- ▶ Lymphoplasmozytisches Lymphom: geringe Zellausschwemmung (daher z.T. Knochenmark- und Lymphknotenanalyse nötig). Oft IgM-Paraprotein, das zu Hyperviskosität führen kann.

Weitere Diagnostik: Markeranalyse der zirkulierenden Zellen, Lymphknotenhistologie, Knochenmarkzytologie und -histologie, Immunelektrophorese. Das *Plasmazytom* dagegen schwemmt seine Zellen nur in 1 – 2% aller Fälle merklich aus (Plasmazellenleukämie) und muß bei Paraproteinbefund aus dem Knochenmark diagnostiziert werden (S. 82).

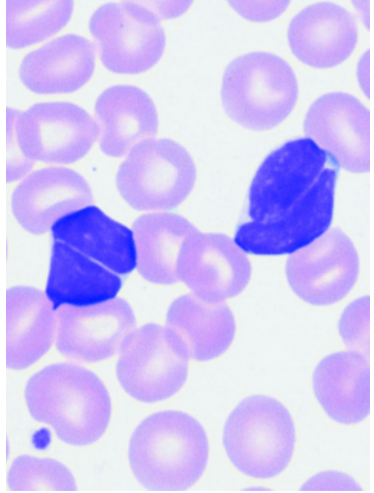
Fakultativ leukämische Lymphome (z. B. Mantelzelllymphom und follikuläres Lymphom)

Prinzipiell können alle Non-Hodgkin-Lymphome ihre Elemente ins Blut ausschwemmen. Beim *Mantelzelllymphom* ist dies meist der Fall: Die typischen mittelgroßen Zellen weisen bei genauer Betrachtung oft feine Kernbuchtungen und -furchungen auf (cleaved cells) und haben ein relativ lockeres Kernchromatin. Primär oder öfter im Verlauf ist ein Teil der Zellen relativ groß (8–12 µm Kerndurchmesser) und variabel-„blastoid“. Das *follikuläre Lymphom* kann im Stadium IV ebenfalls gefurchte dichte Lymphoidzellen ausschwemmen. Das nodale *Marginalzonenlymphom* kann mit weiten hellplasmatischen „monozytoiden“ Lymphozyten im Blut angetroffen werden (DD: lymphoplasmozytisches Immunozytom).

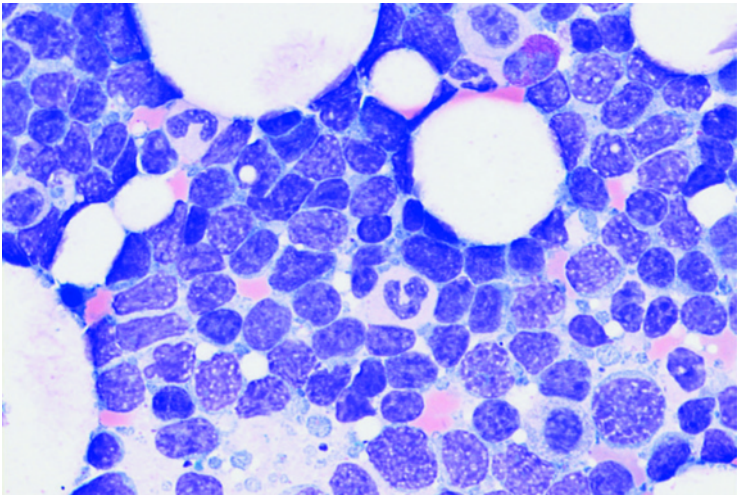
Tiefe Kernfurchen: Verdacht auf follikuläres Lymphom oder Mantelzelllymphom!



a



b



c

Abb. 25 Mantelzelllymphom. **a** Fein-dichtes Chromatin und zarte Kernfurchung spricht für eine leukämische Ausschwemmung eines Mantelzelllymphoms. **b** Dichteres Chromatin und scharfe Furchung spricht für eine leukämische Ausschwemmung eines follikulären Lymphoms. **c** Diffuse Infiltration des Knochenmarkes durch polygonale lymphatische, z. T. gefurchte Zellen bei Mantelzelllymphom. Bei follikulärem Lymphom ist der Knochenmarkbefall häufig nur in der Histologie nachweisbar.

Meist splenomegale Lymphome (z. B. Haarzellenleukämie und Milzlymphom mit villösen Lymphozyten)

Haarzellenleukämie (HCL). Fallen bei langsam progredienter allgemeiner Krankheitsneigung eine isolierte Splenomegalie und im Blutbild eine Panzytopenie auf (Leukozytopenie, Anämie und Thrombozytopenie), so verdienen die relativ *überwiegenden mononukleären Zellen* besondere Beachtung: ovaloider, oft bohnenförmiger Kern, etwas unruhige zarte Kernstruktur und feine Ausziehungen oder Schwänzungen des graustichigen basophilen Zytoplasmas sprechen für ein Lymphom, das wegen der „haarigen“ Zytoplasmafortsätze als „Hairy-cell“-Leukose in die internationale Literatur einging. Sie geht mit Milz-, Leber- und Knochenmarkbefall und in der Regel ohne stärkere Lymphome einher. Neben der typischen Form mit feinen Zytoplasmaausläufern kann auch weites, glattbegrenztes Zytoplasma (ähnlich wie bei Immunozytom) beobachtet werden. Eine spezielle Variante weist deutliche Nukleolen auf (HCL-V = Haarzellenleukämie-Variante). In der Knochenmarkanalyse bleibt die Aspiration wegen der starken Verfaserung meist ohne Materialgewinn („Punctio sicca“). Um so wichtiger ist neben der Knochenmarkhistologie die *weitere Zelldiagnostik*: Bestimmung der Oberflächenmarker an den Blutzellen; sie weisen die spezifischen CD 103 und 11c auf; diese haben die zytochemische Analyse der tartratresistenten sauren Phosphatase weitgehend ersetzt.

Milzlymphom mit villösen Lymphozyten (splenic lymphome of villous lymphocytes (SLVL)). Diese milzdominante lymphatische Systemerkrankung meist ohne Lymphknoten und mit geringem Knochenmarkbefall zeigt im Blut lymphatische Zellen, die denen der Haarzellenleukämie ähneln; allerdings sind die Plasmaausläufer etwas plumper und meist an einem Zellpol konzentriert. Sie tragen nicht den Marker CD 103.



Alle Non-Hodgkin-Lymphome können Splenomegalien entwickeln. Überwiegende Milzdominanz (auch ohne Lymphknotenvergrößerungen) weisen die Haarzellenleukämie, das seltene Milzlymphom mit villösen Lymphozyten (SLVL) und Marginalzonenlymphome auf.

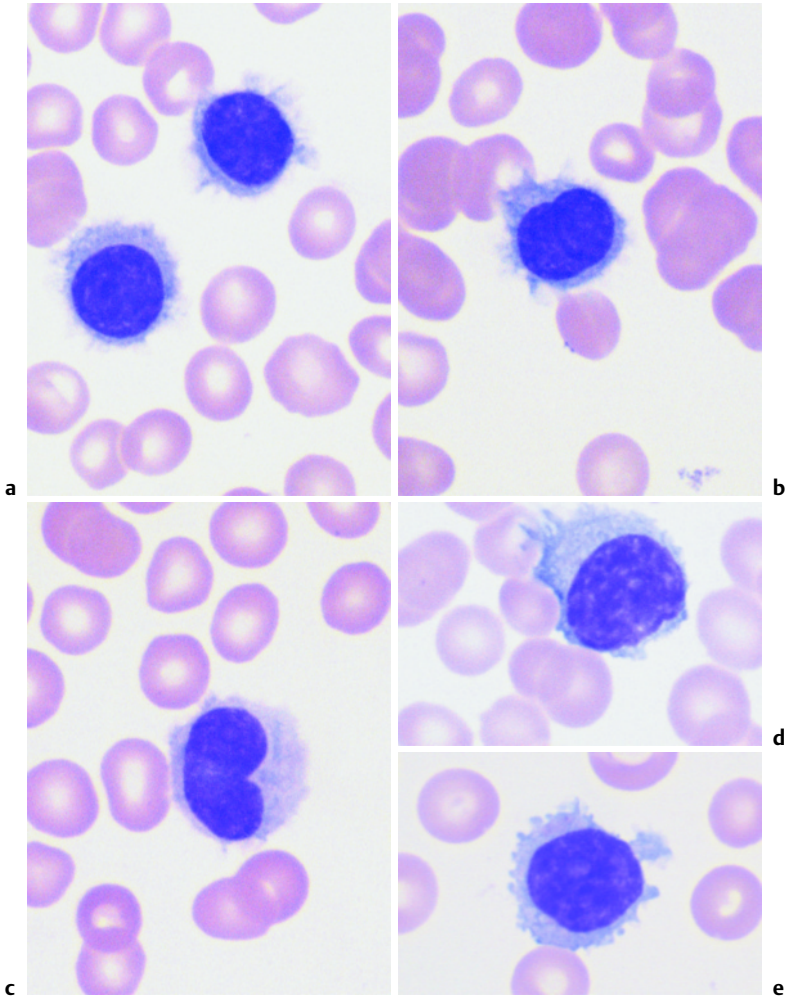


Abb. 26 Haarzellenleukämie und Milzlymphom (SLVL). **a** und **b** Ovaloider Kern und zart ausfransendes Zytoplasma charakterisieren die Zellen bei Haarzellenleukämie (hairy cell leukemia, HCL). **c** Gelegentlich stellen sich die haarartigen Fortsätze des Zytoplasmas bei HCL nur unscharf dar. **d** und **e** Bei plumperen Zytoplasmafortsätzen ist an das seltene Milzlymphom mit villösen Lymphozyten zu denken. Auch hier ist der nächste diagnostische Schritt die Bestimmung der Oberflächenmarker.

Monoklonale Gammopathien, Multiples Myelom*, Plasmazellmyelom, Plasmozytom

Das Plasmozytom stellt die maligne Transformation der reifsten B-Lymphozyten dar (Abb. 1, S. 2). Daher ist an dieser Stelle auf seine Diagnostik einzugehen, auch wenn es seine spezifischen Zellen extrem selten (1–2%) ins Blut entläßt (Plasmazellenleukämie).

Schmalbasige Elektrophoresezacken, meist im Gammaglobulinbereich, aber auch in anderen Fraktionen oder eine Hypogammaglobulinämie (bei Leichtkettenplasmazytom) geben Anlaß zu Immunelektrophorese von Serum und Urin. Bei Monoklonalität eröffnet sich eine breite Differentialdiagnose (Tab. 10).

Liegen im Knochenmark mehr als 10% Plasmazellen oder solche mit starken Atypien vor, ist dies ein wichtiger diagnostischer Baustein für die Diagnose eines Plasmazytoms. Weitere Kriterien s. S. 84.

Tabelle 10 Differentialdiagnose der monoklonalen Gammopathie

Typ	Charakteristika
Benigne Störungen	
➤ „essentielle“ Gammopathie = MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance) ➤ symptomatische Gammopathie – bei Infekten – bei Tumoren – bei Autoaggressionserkrankungen	meist in höherem Lebensalter Knochenmarkplasmazellen unter 10%, keine Progression, polyklonale Ig normal jedes Alter (sonst wie oben)
Maligne Erkrankungen	
➤ Plasmozytom (meist IgG, A, oder Leitketten (Bence-Jones), selten IgM, D) 90% disseminiert (Multiples Myelom), 5% solitär, 5% extramedullär (wie ein Lymphom oder HNO-Tumor) ➤ Lymphom z. B. Immunozytom, CLL (potentiell alle Lymphome der B-Reihe)	– Osteolysen oder Röntgenbild mit schwerer Osteoporose – Plasmazytose des Marks > 10% – monoklonales Gammaglobulin im Serum/Urin mit Progression – Lymphknotenschwellungen, meist Blutlymphozytose – monoklonales Immunglobulin, meist IgM

*Nomenklatorisch schlägt die aktuelle WHO-Klassifikation vor, für das generalisierte Plasmazytom „Multiples Myelom“ (MM) und nur für die (seltenen) solitären oder extraossären Formen „Plasmazytom“ zu verwenden.

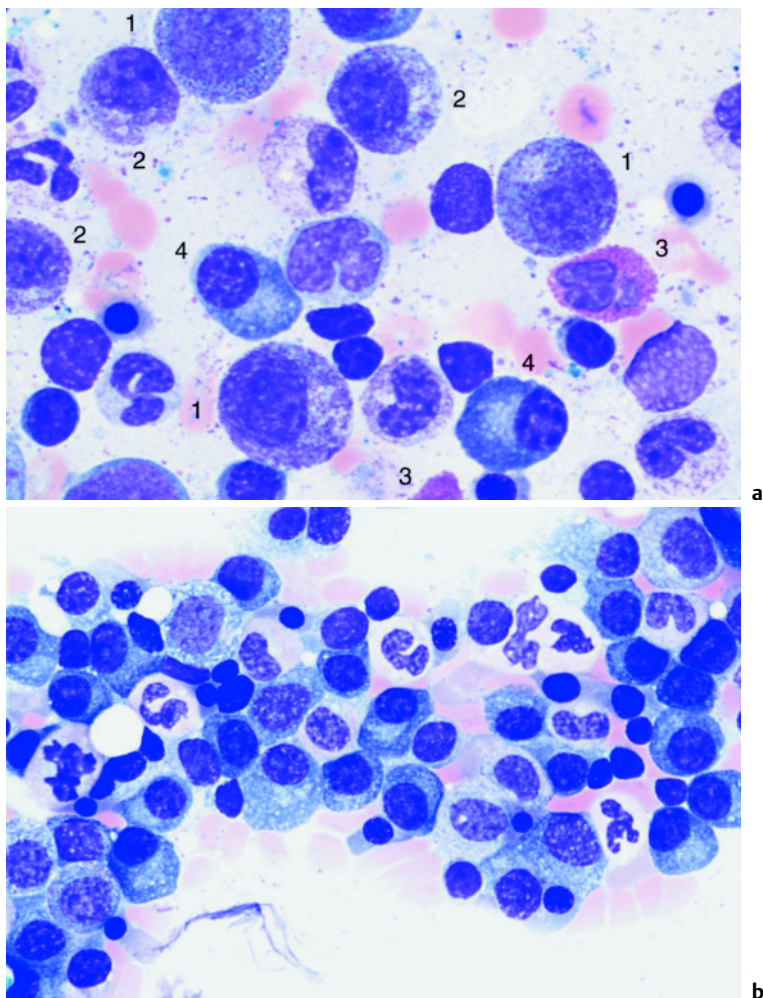


Abb. 27 Reaktive Plasmozytose und Plasmozytom. **a** Knochenmarkszytologie mit deutlichen Reizerscheinungen in der Granulozytopoese: intensive Granulationen der Promyelozyten (1) und Myelozyten (2), Eosinophilie (3) und Plasmazellvermehrung (4): Reaktive Plasmozytose (Vergrößerung 630fach). **b** Starke (etwa 50%ige) Infiltration des Knochenmarkes durch meist gut differenzierte Plasmazellen: Multiples Myelom (Vergrößerung 400fach).

Variable Morphologie des Plasmozytoms

Normale Plasmazellen haben einen lymphozytenartig dichten Kern; wenn die Chromatinschollen sehr zentrifugal verlaufen, wird dies (meist in der Histologie) als Radspeicherstruktur deutlich. Normale und maligne Plasmazellen unterscheiden sich nicht sicher.

Kriterien, die für malignen Charakter von Plasmazellen sprechen: ungewöhnliche Zellgröße (Abb. **28c**), selten kristalline Einschlüsse oder Eiweißeinschlüsse als „Russell-Körperchen“ (**28b**), Mehrkernigkeit (**28c**).

Differentialdiagnostisch sind abzugrenzen: Vorstufen der Erythropoese (Abb. **28d**), Osteoblasten (Abb. **20c**), Blasten akuter Leukämien (Abb. **31ff**).

Der Befall des Knochenmarkes kann aber fokal, selten sogar solitär sein, daher ist neben Zytologie Knochenmarkhistologie indiziert, die u. U. sogar gezielt in sicher osteolytischen Regionen zu entnehmen ist.

Obwohl Plasmozytome *langsam* fortschreiten, wird eine Stadieneinteilung (nach Salmon u. Durie) angeboten (Tab. **11**).

In der Regel kann im Stadium I mit einer Therapie abgewartet werden; so können schwelende, indolente Myelome z. T. über längere Zeit ohne therapeutische Belastungen beobachtet werden. Sobald ein Myelom primär oder sekundär jenseits der Kriterien von Stadium I liegt, ist Chemotherapie indiziert.

Tabelle 11 Stadieneinteilung der Plasmozytome nach Durie und Salmon

Stadium I	Stadium II
alle folgenden Befunde vorhanden:	erfüllt weder Stadium I noch III
– Hb > 10 g/dl	
– Serumcalcium normal	
– radiologisch normale Knochenstruktur oder solitäres Skelett-plasmazytom	
– IgG < 5 g/dl*	Stadium III
– IgA < 3 g/dl*	einer oder mehrere der folgenden Befunde vorhanden:
Leichtketten im Urin*	– Hb < 8,5 g/dl
< 4 g/24 Std.	– Serumcalcium erhöht
	– radiologisch fortgeschrittene Knochenläsionen
	– IgG > 7 g/dl*
	– IgA > 5 g/dl*
	Leichtketten im Urin*
	> 12 g/24 Std.

* Jeweils monoklonal.

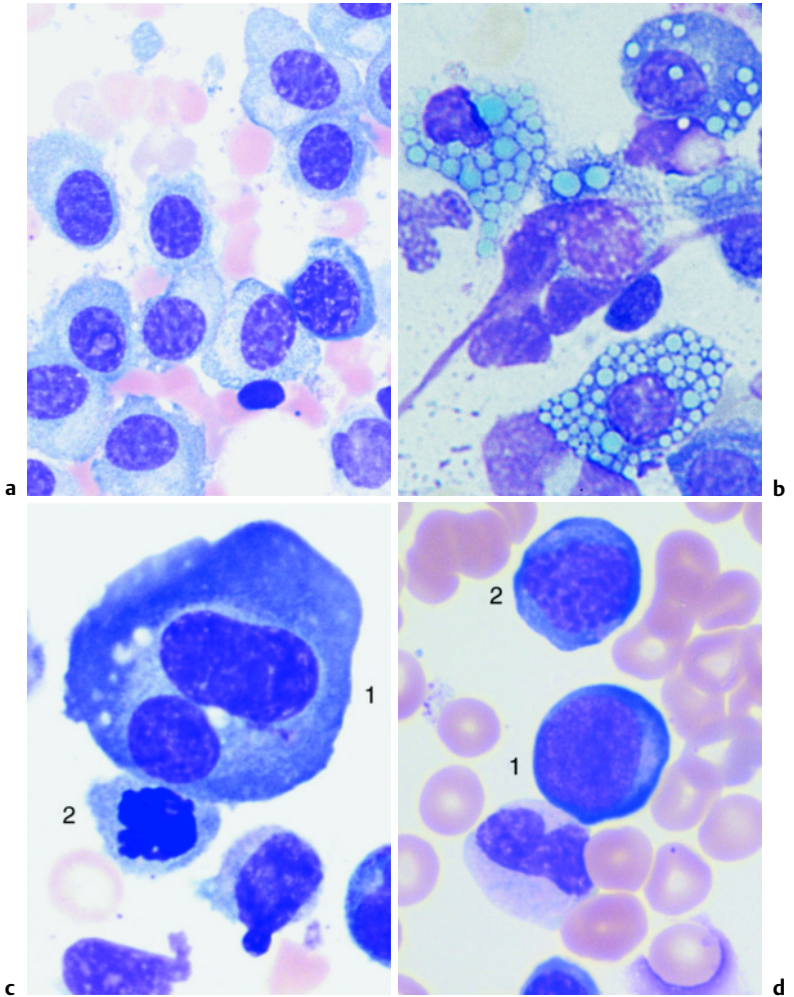


Abb. 28 Atypische Zellen beim Multiplen Myelom. **a** Ausgeprägte Infiltration des Knochenmarkes bei Multiplen Myelom durch lockere und weitplasmatische, leicht entdifferenzierte Plasmazellen. **b** Beim Multiplen Myelom kann es ohne diagnostische Signifikanz zu vakuoligen Eiweißniederschlägen im Zytoplasma der Plasmazellen kommen („Russel-Körperchen“). **c** Doppelkernige Plasmazellen können bei Multiplen Myelom gehäuft angetroffen werden (1). Mitose einer roten Vorstufe (2). **d** Differentialdiagnose: rote Vorstufen können zum Teil an Plasmazellen erinnern. Proerythroblast (1) und basophiler Erythroblast (2).

Relative Lymphozytosen bei Granulozytopenien (Neutropenien) und Agranulozytosen

Neutropenie nennt man die Verminderung der neutrophilen segmentkernigen Granulozyten unter 1500/ μ l (1,5 G/l); „*Agranulozytose*“ bezeichnet eine Neutrophilenzahl unter 500/ μ l (0,5 G/l). Absolute Granulozytopenien benigner Ursache führen zu relativer Lymphozytose.

Beim häufigsten Krankheitsbild, der medikamenteninduzierten akuten Agranulozytose, ist das Knochenmark entweder zellarm oder ohne granulopoetische Vorstufen (aplastisches Stadium) oder weist einen „Reifungsstop“ auf der Myeloblasten-Promyelozyten-Stufe auf. Zur Differentialdiagnose der reinen Agranulozytose zu Aplasien mehrerer Zellreihen (s.S. 146).

Klassifikation von Neutropenien und Agranulozytosen

1. Medikamenteninduziert:

- a) Dosisunabhängig – *akute Agranulozytose*. Als Überempfindlichkeitsreaktion z.B. gegen Pyrazolone, Antirheumatika, Antibiotika, Thyreostatika.
- b) Relativ dosisabhängig – *subakute Agranulozytose* (z.B. bei Carbamazepin, Antidepressiva, Thyreostatika).
- c) Dosisabhängig – Zytostatika, Immunosuppressiva.

2. Infektinduziert:

- a) Z.B. bei EBV, Hepatitis, Typhus, Brucellose.

3. Autoimmunneutropenie:

- a) Mit Antikörnernachweis T- oder nk-Autoaggression.
- b) Bei SLE, PCP, Felty et al.
- c) Mit selektiver Hypoplasie der Granulozytopoese („pure white cell aplasia“).

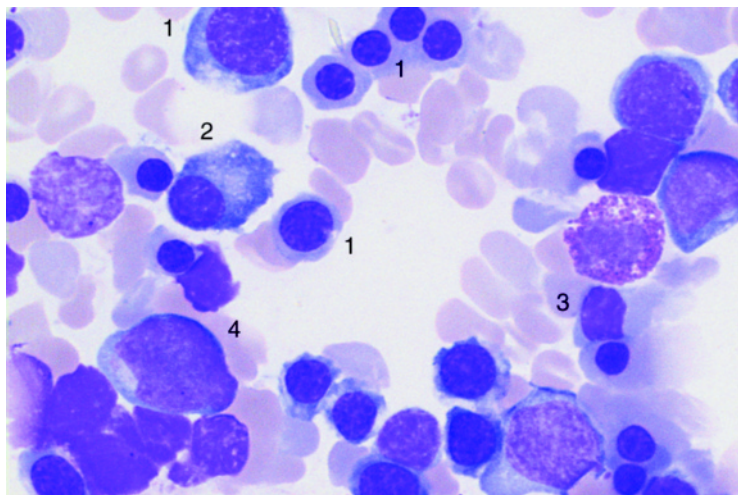
4. Kongenitale und familiäre Neutropenien:

Verschiedene pädiatrische Formen, zum Teil erst im Erwachsenenalter manifest, z.B. zyklische Neutropenie.

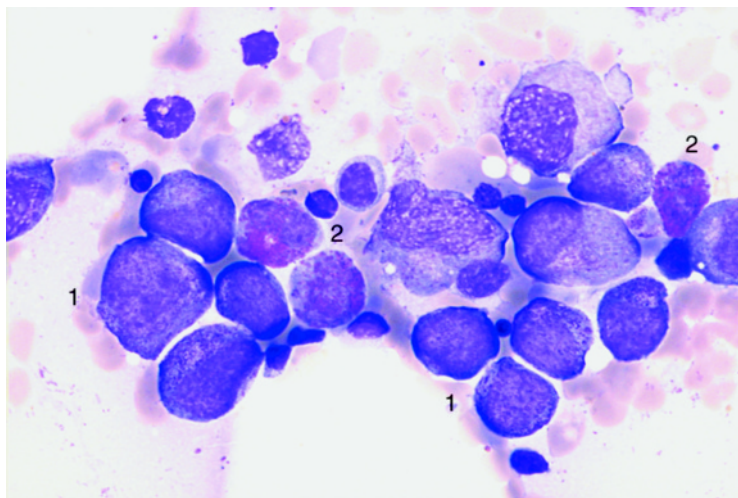
5. Begleitneutropenie bei Knochenmarkserkrankung:

Z.B. MDS, akute Leukämie, Plasmozytom, Perniziosa.

Bei (unklarer) Agranulozytose ist Knochenmarkdiagnostik indiziert



a



b

Abb. 29 Knochenmark bei Agranulozytose. **a** In der frühen Phase der Agranulozytose finden sich im Knochenmark nur rote Vorstufen (z. B. 1), Plasmazellen (2) und Lymphozyten (3), hier als Regenerationszeichen auch schon ein Myeloblast (4). **b** Knochenmark bei Agranulozytose in der Promyelozytenphase: fast ausschließlich Promyelozyten (z. B. 1), hier sind auch eosinophile Granulozyten (2) vermehrt.

Monozytosen

Wenn mononukleäre Zellen durch gewulsteten und gelappten, unruhig strukturierten Kern und relativ weiten, graubasophilen Zytoplasmasaum mit zartesten Granulationen (Charakteristika S. 46, Funktion S. 6) im Sinne einer relativen (über 10%) oder absoluten (über 900/ μ l) Monozytose auffallen, ist eine Reihe von Auslösermöglichkeiten abzuklären (Tab. 12). Sofern die Morphologie nicht eindeutig für Monozyten spricht, sollte die Bestimmung der Esterasen an ungefärbt eingesandten Ausstrichen in einem hämatologischen Labor vorgenommen werden.

Tabelle 12 Mögliche Ursachen einer Monozytose

Infektionen unspezifische Monozytose bei vielen bakteriellen Infekten in abheilender oder chronischer Phase – Mononukleose (neben gereizten Lymphozyten auch Monozytose) – Listieriose – akute Virushepatitis – Parotitis epidemica – Varizellen – Rückfallfieber – Lues – Tuberkulose – Endocarditis lenta – Brucellose (Morbus Bang) – Variola vera (Pocken) – „Rocky Mountains spotted fever“ – Malaria – Paratyphus – Kala-Azar – Fleckfieber – Trypanosomiasis (afrikanische Schlafkrankheit)	Chronische Reizzustände des Immunsystems – z. B. Autoaggressionskrankheiten – chronische Dermatosen – Ileitis regionalis – Sarkoidose Paraneoplastisch (als immunologischer Abwehrversuch) – z. B. bei ausgedehnten soliden Tumoren – bei Lymphogranulomatose Neoplastisch – chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML, S. 107) – akute Monozytenleukämie (S. 100) – akute myelo-monozytäre Leukämie (S. 98)
--	--

Auffallend viele Monozyten: meist reaktiv; nur bei monotonem Überwiegen: Verdacht auf Leukämie

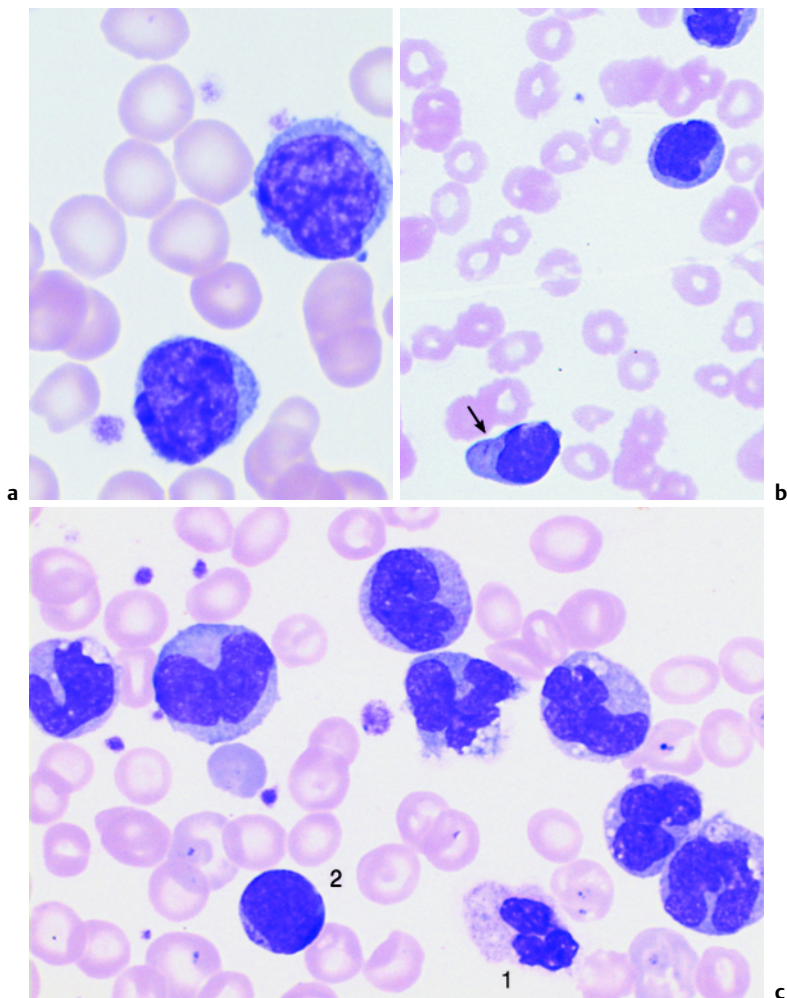


Abb. 30 Reaktive Monozytose und Monozytenleukämie. **a** Reaktive und neoplastische Monozyten sind morphologisch nicht zu unterscheiden; hier zwei relativ kondense Monozyten bei reaktiver Monozytose. **b** Wo ausschließlich Monozyten vorliegen, ist eine maligne Genese wahrscheinlich. Hier AML M_{5B} nach FAB (s. S. 100). Auer-Stäbchen (Pfeil). **c** Variable reife Monozyten neben segmentkernigem neutrophilen Granulozyten (1) und einem kleinen Myeloblasten (2) (bei chronisch myelomonozytärer Leukämie, s. S. 107).

Akute Leukämien

Akute Leukämien sind aus Gründen der morphologischen Didaktik hier zu besprechen, da es sich bei ihnen um ein Überwiegen „mononukleärer“ Zellen (S. 63) handelt. Obwohl oder weil der Terminus „Leukämien“ relativ ungenau ist, scheint hier Übersicht nötig (Tab. 13).

Die gemeinsamen zellulären Phänomene der verschiedenen Formen akuter Leukosen bestehen in einer rasch progredienten Verminderung von reifen Granulozyten, Thrombozyten und Erythrozyten. Meist steigt gleichzeitig die Zahl der Leukozyten durch das Auftreten atypischer Rundzellen an.

Tabelle 13 Übersicht über alle Leukämieformen

Leukämietyp	Systematik/Klinik
Akute Leukämien (AL→AML, ALL)	
– myeloisch M₀₋₇ (einschl. monozytäre, erythrämische, megakaryoblastische Abkunft) – lymphatisch	- immer akute Erkrankung, oft mit Fieber und Blutungsneigung u. U. Lymphome und Thymusinfiltrate
Chronische myeloische Leukämie (CML)	
– konstant leukämische Erkrankung des myeloproliferativen Systems (S. 114)	chronischer Verlauf, meist mit Splenomegalie
Chronische lymphatische Leukämie (CLL) und andere leukämische Lymphome	
– B-CLL (90%), T-CLL (S. 74 f) – Prolymphozytenleukämie (S. 77) – Haarzellenleukämie (S. 80)	– chronische lymphatische Leukämie, (seltene) Prolymphozytenleukämie und Haarzellenleukämie stellen primär leukämische Lymphome mit chronischem Verlauf dar; alle übrigen Non-Hodgkin-Lymphome können sekundär leukämisch werden
Chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML)	
– leukämische Form der Myelodysplasie (S. 106) steht zwischen Myelodysplasie und myeloproliferativen Erkrankungen	subakutes Krankheitsbild, Übergänge in akute myeloische Leukämieformen (sekundäre AML nach MDS)



Wichtig aber ist, daß ca. ein Viertel aller akuten Leukämien mit normalen oder gar verminderten Gesamtleukozytenzahlen einhergeht und die Rundzellen nur das relative (Differential-)Blutbild bestimmen („aleukämische Leukämie“).

An lockeren Ausstrichstellen wird sich bei allen Formen akuter Leukämie erkennen lassen, daß der Kerncharakter nicht dicht und „schollig“ wie bei Lymphozyten (S. 49), sondern eher feinstrukturiert-unruhig, oft „grießig“ ist. Die sorgfältige Analyse des Blutbildes (u. U. mit der Hilfe eines Speziallabors) ist hier vor einer Knochenmarkanalyse indiziert.

Bei der Mehrzahl der Fälle wird die hohe Leukozytenzahl die Diagnose einer Leukämie erleichtern. Neben den krankheitsspezifischen blastären Zellen trifft man je nach Ausdehnung des Prozesses bei Diagnosestellung auf einen wechselnd großen Rest von segmentkernigen neutrophilen Granulozyten. Diese Lücke in der Reifungsreihe zwischen Blasten und reifen Zellen wird als „Hiatus leucaemicus“ der lückenlosen Linksverschiebung bei reaktiven Prozessen und bei der chronischen myeloischen Leukämie gegenübergestellt. Die morphologische Diagnose oder Differentialdiagnose einer akuten Leukämie führt zu weiterer Diagnostik mit *zytochemischen Verfahren*. Immer ist eine *immunologische Zelldifferenzierung* indiziert (Tab. 14).



Diagnosegang bei Verdacht auf akute Leukämie:

Blutbild, Zytochemie, Knochenmark. Materialabnahme für Oberflächenmarker, Zyto- und Molekulargenetik.

Morphologisch-zytochemische Differenzierung

Nach der orientierenden morphologischen Diagnose einer akuten Leukämie (s. oben) muß der Versuch einer Feindifferenzierung mit *zytochemischen Methoden* (an frisch eingesandten Ausstrichen) des Blutbildes oder Knochenmarkes) erfolgen. Tab. 14 gibt eine kombinierte morphologisch-zytochemische Leukoseeinteilung wieder. Hieraus wird deutlich, daß die Peroxidasereaktion eine Einteilung in *peroxidasepositive* (myeloische oder monozytäre) und *peroxidasenegative* (lymphoblastäre) Leukosen ermöglicht. Danach kann die immunologische Markerdifferenzierung einsetzen.

Tabelle 14 Morphologisch-zytochemisch-immunologische Klassifizierung der akuten nichtlymphatischen Leukämien

FAB-Typ *		Peroxidase	PAS	α -Naphthyl-acetat-esterase	Naphtol-ASD-Esterase	Immunphänotyp **
M ₀	AML mit minimaler Markerdifferenzierung, undifferenzierte Blasten ohne Granula nur durch Zytochemie und Marker von M ₁ und ALL unterscheidbar	< 3 %	Ø	Ø	Ø	CD 13 ⊕ oder CD 33 ⊕ oder MPO ⊕ CD 79a ⊖ und cyCD 3 ⊖ und cyCD 22 ⊖ und CD 61/ CD 41 ⊖ und CD 14 ⊖
M ₁	AML mit deutlicher Markerdifferenzierung (aber noch ohne morphologische Differenzierung) vereinzelte, diskrete Granulation im Plasma möglich	≥ 3 %	neg. bis feingran.	Ø	Ø	MPO ⊕ und CD 13/CD 33/CD 65s ⊕/⊖ und CD 14 ⊖
M ₂	AML mit morphologischer Ausreifung > 10 % der Blasten tragen feinste Granula	> 3 %	neg. bis feingran.	Ø	Ø	MPO ⊕ und CD 13/CD 33/CD 65s/ CD 15 ⊕/⊖ und CD 14 ⊖
M ₃	akute Promyelozytenleukämie Mehrheit der Zellen sind stark granulierte Promyelozyten, z. T. zu „Auer-Stäbchen“ kristallisierte Granula Variante M ₃ mit geringer Granulation. Blasten des Blutes bilobulär	+++	Ø	Ø	Ø	MPO ⊕ und CD 13 ⊕ und CD 33 ⊕ und in der Regel CD 34 ⊖ und HLA-DR ⊖
M ₄	akute myelomonozytäre Leukämie 30 – 80 % der „Blasten“ des Markers sind Myeloblasten, Promyelozyten, Myelozyten: über 20 % sind monozytäre Zellen Variante M ₄ -Eosinophilie zusätzlich unreife Eosinophile mit dunklen Granula	≥ 3 %	Ø	+ > 20 %	+	Mischung aus M 1/M 2 und M 5

Tabelle 14 Fortsetzung

FAB-Typ*		Peroxidase	PAS	α -Naphthyl-acetat-esterase	Naphtol-ASD-Esterase	Immunphänotyp**
M ₅	a) akute Monoblastenleukämie im Blut überwiegend Monoblasten	±	Ø	+++ > 80%	+++	CD 13/CD 33/CD 65/CD 14/CD 64 ⊕/⊖ und HLA-DR ⊖⊕
	b) akute Monozytenleukämie Überwiegen ausreifender Monozyten	±	Ø	+++	+++	
M ₆	akute Erythroleukämie 50% der Markblasten gehören zur Erythropoese, 30% Myeloblasten		Ø	Ø	Ø	Erythroblasten Gly A ⊕ und CD 36 ⊕ Myeloblasten MPO/CD 13/CD 33/CD 65s ⊕/⊖ und CD 14 ⊖
M ₇	akute Megakaryoblastenleukämie sehr polymorphe, z. T. vakuolisierte Blasten, z. T. mit Plasmaausläufern, z. T. Aggregation mit Thrombozyten	Ø	±	±	±	CD 13/CD 33 ⊖/⊕ und CD 41 ⊕ oder CD 61 ⊕

* Französisch-amerikanisch-britische Klassifikation (FAB) 1976/85

** treten zusätzlich mehrere lymphoblastische Marker auf, muß an eine biphänotypische Leukämie gedacht werden

Die FAB-Klassifikation (Tab. 14) wird noch einige Jahre den klinisch hämatologischen Alltag prägen.

! Chromosomenanalysen geben wichtige Informationen. Die praktische Diagnose einer akuten Leukämie basiert aber weiter auf morphologischen Kriterien.

Wo allerdings moderne therapeutische und prognostische Möglichkeiten voll ausgeschöpft werden sollen, gehören neue Labormethoden auf genetischer und molekulargenetischer Basis zur Diagnostik einer AML. Dem wird die aktuelle WHO-Klassifikation gerecht, die im Sinne einer Hierarchie genetische, morphologische und anamnestiche Befunde berücksichtigt (Tab. 15).

! Nach der neuen WHO-Klassifikation liegt bei einem Blastenanteil über 20% eine akute myeloische Leukämie vor (in Abgrenzung zu Myelodysplasien).

Tabelle 15 WHO-Klassifikation der AML

AML mit spezifischen zytogenetischen Translokationen	– Mit t(8;21)(q22;q22), AML 1/ETO – Akute Promyelozytenleukämie (AML M3 mit t(15;17)(q22;q11-12) und Varianten, PML/RAR-alpha – Mit abnormen KM-Eosinophilen und (inv16)(p13;q22) oder t(16;16)(p13;q22); CBFβ/MYH 11 – Mit 11q23 (MLL)-Anomalien
AML mit <i>multilineärer</i> Dysplasie (2-3 Linien betroffen)*	– Mit vorausgegangener Myelodysplasie/Myeloproliferativem Syndrom – Ohne vorausgegangenes Myelodysplastisches Syndrom
Therapieinduzierte AML und MDS	– Nach Alkylanzien – Nach Epipodophyllotoxin – Andere Auslöser
AML ohne andere Einordnungsmöglichkeit	– AML minimal differenziert – AML ohne Ausreifung – AML mit Ausreifung – Akute myelomonozytäre Leukämie – Akute monozytäre Leukämie – Akute Erythroleukämie – Akute Megakaryoblastenleukämie – Akute Basophilenleukämie – Akute Panmyelose mit Myelofibrose – Myelosarkom/Chlorom – Akute biphänotypische Leukämie**

* Die Dysplasien müssen in mindestens 50% der Knochenmarkzellen in 2 – 3 Zelllinien nachweisbar sein. Vermutlich ist diese Gruppe besser zytogenetisch charakterisierbar.

** Die sog. biphänotypischen Leukämien sollten auf der Basis ihres Immunphänotyps definiert werden und stehen zwischen den akuten lymphatischen und den akuten myeloischen Leukämien.

Akute myeloische Leukämien (AML)

Die morphologische Feinanalyse ermöglicht eine Zuordnung der das Blutbild beherrschenden Zellen zu Myeloblasten und Promyelozyten, Monozyten oder atypischen (Lympho-)Blasten. Eine morphologische Untergliederung dieser entscheidenden Hauptgruppen wurde von einer französisch-amerikanisch-britischen (FAB-)Klassifikation vorgeschlagen (Tab. 14, S. 94).



Von praktischer, therapeutisch orientierter Relevanz ist vor allem die Zuordnung der diagnostizierten akuten Leukämie zur myeloischen oder lymphatischen Reihe.

Die Leukosen der myeloischen Reihe umfassen einschließlich sehr seltener Formen mindestens elf Ausprägungen.

Akute Myeloblastenleukose (M₀- bis M₂-Typ der FAB-Klassifikation). Der morphologische Charakter der das Blutbild und Knochenmark beherrschenden Zellen (Abb. 31) ähnelt in variabler Weise den Myeloblasten der normalen Granulozytopoese, Vergrößerungen des Kernchromatins, stärkere Nukleolenausbildung und engeres basophileres Zytoplasma heben sie z. T. davon ab. Die Größe kann von der Größe der Lymphozyten (Mikromyeloblasten) bis aufs 3fache davon variieren. Von lymphatischen Zellen sind sie bei guten Ausstrichbedingungen meist durch unruhigeren, „feinretikulären“ Chromatincharakter abzugrenzen. Im Zytoplasma sind gelegentlich kristalloide azurophile, nadelartige Primärgranula zu sehen („Auer-Stäbchen“), wobei es sich um Agglomerate azurophiler Granulationen handelt. Einige Zellen können beginnende promyelozytäre Granulationen aufweisen. Zytochemisch zeigen ab M1 > 3% der Blasten Peroxidaseraktion.

Charakteristika der akuten Leukämien

Erkrankungsalter: in jedem Alter möglich.

Klinik: Mattigkeit, Fieber, später Blutungszeichen.

Nur bei ALL Lymphknoten- und Mediastinaltumor typisch.

Immer generalisierter Befall aller Organe (z. T. inkl. Meningen).

Blutbild und Labor: Hb ↓, Thrombozyten ↓, Leukozyten meist (~ 80%) stark erhöht, aber auch erniedrigt oder normal.

Im Differentialblutbild überwiegen Blasten (verschiedene Morphologie).

Cave: hoher Uratanfall!

Weitere Diagnostik: Knochenmark, Zytochemie, Immunzytologie, Zytogenetik, Molekulargenetik.

Differentialdiagnose: transformiertes myeloproliferatives Syndrom (z. B. CML) oder myelodysplastisches Syndrom.

Leukämische Non-Hodgkin-Lymphome (inkl. CLL).

Aplastische Anämien.

Knochenmarkbefall solider Tumoren (Karzinome, aber z. B. auch Rhabdomyosarkom).

Verlauf, Therapie: meist rasche Progredienz mit Infektkomplikationen und Blutungen.

Zügige Chemotherapie in hämatologischen Kliniken, ggf. Knochenmarktransplantation z. T. kurativ.

Grundlegendes Charakteristikum akuter Leukämien: Variable Blasten verdrängen andere Zellreihen

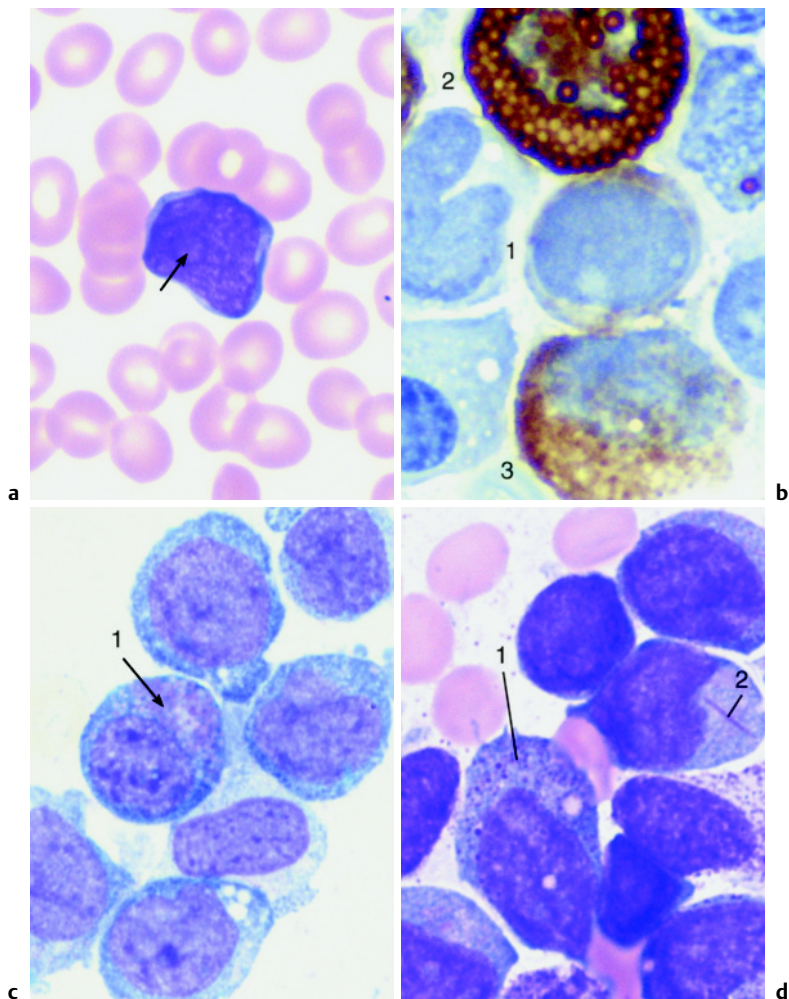


Abb. 31 Akute Leukämien M_0 – M_2 . **a** Undifferenzierter Blast mit fein-dichtem Chromatin, Nukleolus (Pfeil) und engem basophilem Zytoplasma ohne Granula. Dieser Zelltyp steht beispielhaft für frühe myeloische Leukämien (M_0 – M_1), deren letztliche Zuordnung über Oberflächenmarkeranalyse erfolgt (s. Tab. 14). **b** Die Peroxidasefärbung als Charakteristikum der myeloischen Reihe ist erst bei der M_1 -Leukämie positiv. Schwach positiver Blast (1), stark positiver Eosinophiler (2) und positiver Myelozyt (3). **c** und **d** Variationen der M_2 -Leukämie. Die Zellen tragen zum Teil beginnende Granulationen (1) und kristallfeine Auer-Stäbchen (2).

Akute Promyelozytenleukämie (M_3 - und M_{3v} -Typ der FAB-Klassifikation).

Das charakteristische Merkmal der meist relativ großen Zellen mit variabler Kernform ist eine ausgeprägte promyelozytäre Granulation; Auer-Stäbchen sind hier häufig. Zytochemisch bieten fast alle Zellen positiven Peroxidasenachweis. Die übrigen Reaktionen sind unspezifisch. Als Variante des M_3 -Types (M_{3v}) wird eine akute Leukämie mit überwiegend eingeschnürter, zweilappiger Kernform beschrieben. Das Zytoplasma ist entweder oft scheinbar ungranuliert oder aber sehr intensiv granuliert.

Akute myelomonozytäre Leukose (M_4 der FAB-Klassifikation).

In Anbetracht der engen Verknüpfung der granulozytopoetischen und der mono-poetischen Zellreihe (s. S. 3) ist eine gemeinsame Alteration beider Systeme im Rahmen einer leukämischen Transformation vorstellbar. So zeigt diese Leukoseform eine Steigerung der Granulozytopoese (auf über 20% Myeloblasten) mit morphologischen Alterationen und eine der Monozytopoese auf über 20% Monoblasten bzw. Promonozyten. Im peripheren Blut finden sich unreife myeloische Zellen (atypische Myelozyten bis Myeloblasten) neben monozytoiden Zellen. Zytochemisch müssen über 3% der Knochenmarkblasten peroxidasepositiv und über 20% esterasepositiv sein. Es besteht Ähnlichkeit mit M_2 , der Unterschied liegt in der starken Beteiligung der monozytären Reihe. Eine Variante zeigt neben obigen Charakteristika abnorme Eosinophile mit dunklen, purpurvioletten Granula (M_4Eo).

Die Diagnose akute Leukämie ist auch ohne Zuordnung zu einer Untergruppe relevant

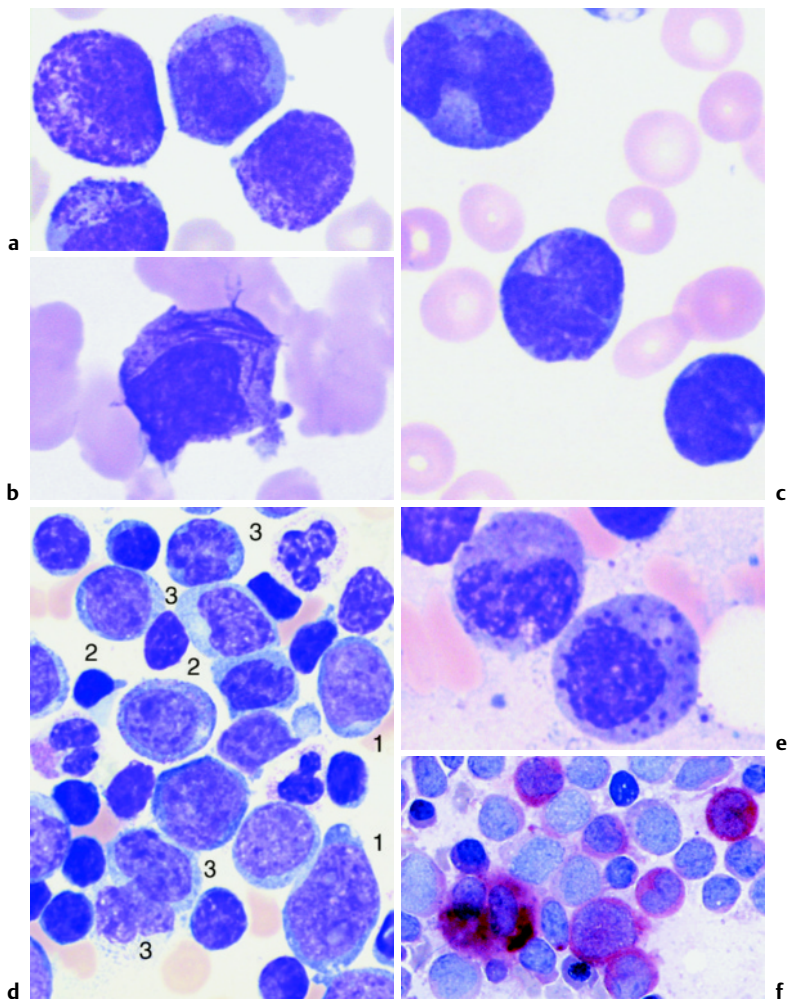


Abb. 32 Akute Leukämien M₃ und M₄. **a** Blutbild bei akuter Promyelozytenleukämie (M₃): intensive Zytoplasmagranulation. **b** Bei M₃ oft Auer-Stäbchen in Bündeln („Fagott“-Form). **c** Blutbild bei M₃-Variante (M_{3v}) mit hantelförmigem Kern. Auer-Stäbchen bei Pfeil. **d** Knochenmarkzytologie bei akuter myelomonozytärer Leukämie M₄: neben Myeloblasten (1) und Promyelozyten (2) monozytoide Zellen (3). **e** Bei M₄-Variante (M_{4Eo}) abnorme Vorstufen der Eosinophilen mit dunklen Granula. **f** Esterase als Leitenzym der Monozytenreihe bei M₄-Leukämie.

Akute Monozytenleukämie (M_{5a+b} der FAB-Klassifikation). Man unterscheidet morphologisch eine monoblastäre und eine monozytäre Form der akuten Monozytenleukose. Bei der *monoblastischen* Variante (M_{5a}) beherrschen Blasten das Blut- und Knochenmarkbild, die bei zarter Kernstruktur mit mehreren Nukleolen oft nur durch ihr hellgrau-blaues Zytoplasma ihre Herkunft andeuten.

Die *monozytäre* Form (M_{5b}) zeigt im Mark sog. Promonozyten, die obigen Blasten ähnlich sind, aber polymorphe, gefurchte und gebuchtete Kerne und z. T. zarte azurophile Granulationen aufweisen. Im peripheren Blut erscheinen monozytoide Zellen verschiedener Ausreifungsgrade, die nicht sicher von normalen Monozyten abgrenzbar sind. Zytochemisch sind beide Formen durch stark positive Esterasereaktionen in über 80% der Blasten charakterisiert, während die Peroxidaserreaktion negativ oder nur bei wenigen Zellen positiv ausfällt.

Akute Erythroleukämie (M_6 -Typ der FAB-Klassifikation)

Finden sich in einem Differentialblutbild so gut wie keine reifen Granulozyten, jedoch blastäre Zellen (Myeloblasten) neben kernhaltigen Erythrozytenvorstufen, meist Erythroblasten (Morphologie S. 33), und ist das Knochenmark völlig von Myeloblasten und Erythroblasten (über 50% aller Zellen gehören zur Erythropoese) eingenommen, so ergibt sich der Verdacht auf eine maligne Erkrankung beider Zellreihen im Sinne einer *Erythroleukämie*, der sich durch Knochenmarkzytologie und Zytochemie erhärten läßt. Vereinzelt stößt man auch auf Bilder mit Granulozytopenie, Erythroblasten und stark entdifferenzierten Blasten, die ausschließlich unreifen roten Vorstufen (Proerythroblasten und Makroblasten) entsprechen.

Differentialdiagnostisch muß bei Zytopenien mit roten Vorstufen im Blutbild auch mit an Knochenmarkkarzinosen gedacht werden, bei denen durch Zerstörung der „Knochenmark-Blut-Schranke“ unreife, rote (u. U. weiße) Zellen ins Blut gelangen. Klärung durch Knochenmarkzytologie (und/oder -histologie). Auch Hämolysen mit Hypersplenismus können diese Konstellation aufweisen.

Abb. 33 Akute Leukämien M_5 und M_6 . **a** Blasten mit zarter Kernstruktur und weitem Zytoplasma bestimmen das Blutbild bei der Monoblastenleukämie M_{5A} . **b** Reif erscheinende Monozyten bei Monozytenleukämie M_{5B} . **c** Homogene Infiltration des Markes durch Monoblasten (M_{5A}). Nur noch Reste der Granulozytopoese (Pfeil). ►

Akute Leukämien können auch von Monoblasten oder Erythroblasten ausgehen

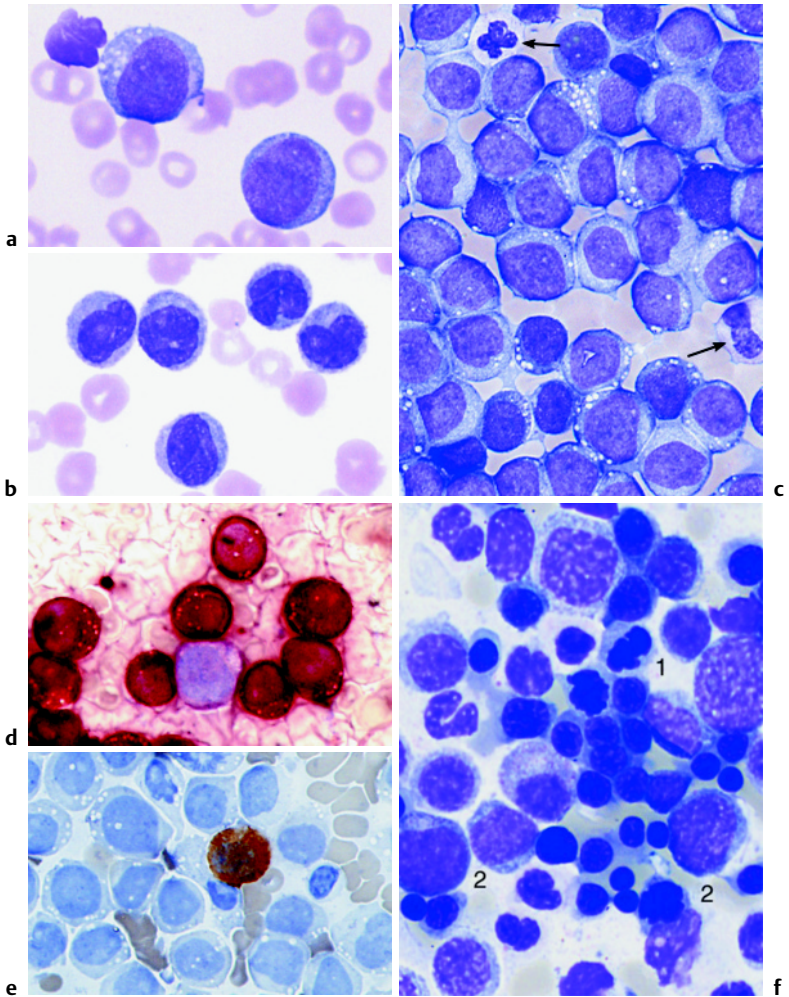


Abb. 33 **d** Gleiches Bild wie **c** in Esterasefärbung. Die M_{5A} -Blasten reagieren deutlich positiv (roter Farbton). Ein negativer Promyelozyt. **e** Gleiches Bild wie **c**. In der Peroxidasefärbung reagiert nur der Myelozyt in der Mitte positiv (brauner Farbton), die Monoblasten sind negativ. **f** Bei akuter Erythroleukämie (M_6) sind im Blut meist Erythroblasten und Myeloblasten zu finden. Hier Knochenmarkszytologie bei M_6 : gesteigerte, dysplastische Erythropoese (z. B. 1) neben Myeloblasten (2).

Akute Megakaryoblastenleukämie (M₇-Typ der FAB-Klassifikation)

Dies ist eine extrem seltene Leukoseform, die auch als „akute Myelofibrose“ imponieren kann: rasch eintretende Trizytopenie, meist geringe Ausschwemmung entdifferenzierter mittelgroßer Blasten ohne Granula; erschwerter Knochenmarkgewinn durch starke Faserbildung. Erst die Knochenmarkhistologie und Markeranalyse (FACS) können die Verdachtsdiagnose belegen.

Differentialdiagnostisch ist vor allem bei starker Milzvergrößerung auch an die megakaryoblastische Transformation einer CML oder OMS zu denken (s. S. 112 ff), von der sich die Blasten oft nicht sicher unterscheiden lassen.

AML mit Dysplasie

Die WHO-Klassifikation (S.94) berücksichtigt eine Sonderstellung von AML mit Dysplasien in 2 – 3 Zellreihen, die primär oder nach vorangegangem myelodysplastischem Syndrom (s. S. 106 f) oder nach myeloproliferativer Erkrankung (s. S. 114 ff) vorliegen.

Kriterien für Dysgranulopoese: $\geq 50\%$ der neutrophilen Segmentkernigen sind agranulär oder hypogranulär oder tragen Pelger-Anomalie oder Peroxidasedefekt.

Kriterien für Dyserythropoese: $\geq 50\%$ der roten Vorstufen zeigen eine der folgenden Anomalien: Karyorrhexis, megaloblastoide Züge, Mehrkernigkeit, Kernfragmentierung.

Kriterien für Dysmegakaryopoese: $\geq 50\%$ (von wenigstens 6) Megakaryozyten zeigen eine der folgenden Anomalien: Mikromegakaryozyten, multiple separierte Kerne, große mononukleäre Form.

Hypoplastische AML

Gelegentlich und meist bei niedrig- oder „aleukämischen“ Leukämien verschiedener FAB- oder WHO-Stufen liegt ein weitgehend leeres Knochenmark vor, das nur sehr wenige Blasten, meist nestförmig angehäuft, erscheinen lässt. Hier ist eine histologische Feinanalyse besonders zur Differentialdiagnose gegenüber aplastischer Anämie (s. S. 148 f) nötig.

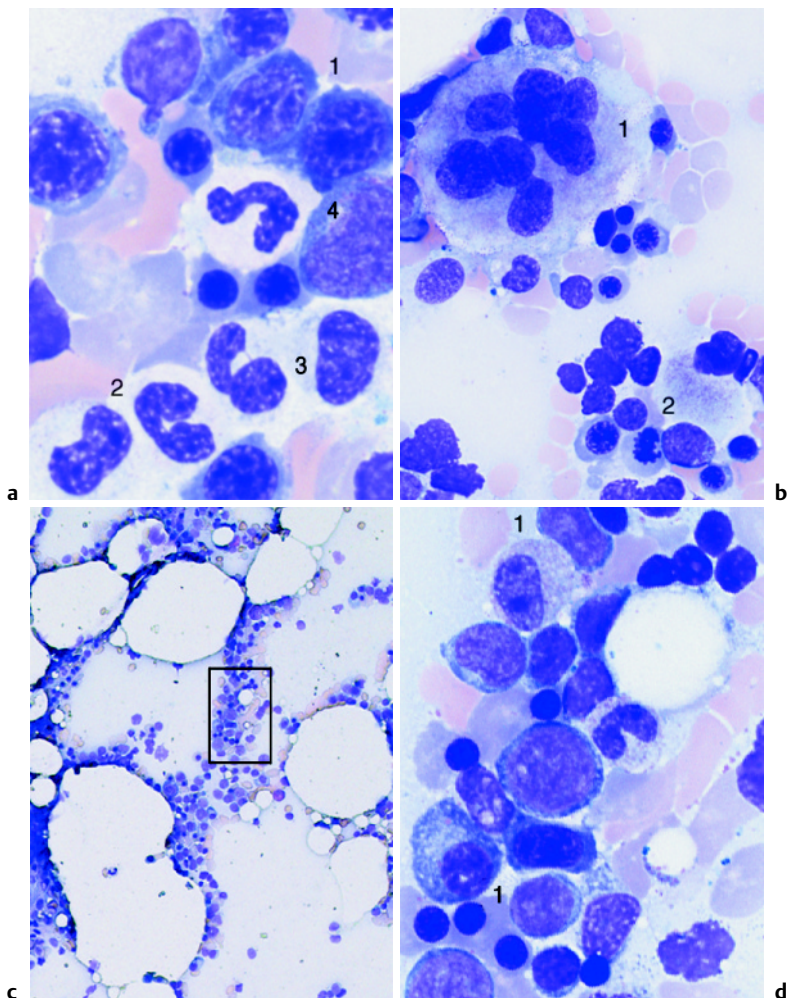


Abb. 34 AML mit Dysplasie und hypoplastische AML. **a** AML mit Dysplasie: Megaloblastoide (dysplastische) Erythropoese (1) und dysplastische Granulopoese mit Pelger-Formen (2) und fehlender Granulation eines Myelozyten (3). Myeloblast (4). **b** Multiple separierte Kerne eines Megakaryozyten (1) einer AML mit Dysplasie. Dyserythropoese mit Karyorhexis (2). Hypoplastische AML: **c** Über die Altersnorm hinausgehende Zellarmut des Knochenmarks. **d** Vergrößerung des markierten Ausschnitts aus **c**. Überwiegen undifferenzierter Blasten (z. B. 1) mit Dysplasie.

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

ALL sind die Leukämien, die morphologisch nicht an Myeloblasten, Promyelozyten oder Monozyten erinnern bzw. nicht das entsprechende zytochemische Muster aufweisen. Gemeinsames Kennzeichen sind ein meist etwas kleinerer Zellkern und eine dichtere Chromatinstruktur, die nur bei optimal lockerer Ausstrichtechnik einen feingrießigen Aufbau erkennen lässt. Ihrer oft entfernten Ähnlichkeit mit Lymphozyten oder Lymphoblasten der Lymphknoten und ihrem immunologischen Markerverhalten ist die Einordnung als akute lymphatische Leukämie (ALL) zuzuschreiben. Verwechslungsmöglichkeiten könnten bei ungenügender Feinmorphologie auch mit der chronischen lymphatischen Leukämie entstehen, die jedoch spätestens durch Analyse der Oberflächenmarker (s. u.) beseitigt wird. Zur weiterführenden Diagnostik wird man zunächst die Peroxidase- und Esterasereaktion an frischen Ausstrichen in einem hämatologischen Labor durchführen lassen und zumindest immunologische Markermethoden in entsprechenden Spezialinstituten (an frischem Heparinblut) heranziehen, die eine Feindifferenzierung entsprechend den Oberflächeneigenschaften zulassen. Diese Differenzierung hat auch prognostische und zum Teil therapeutische Relevanz (Tab. 16).

Tabelle 16 Immunologische Klassifizierung der akuten lymphatischen Leukämien (ALL) (adaptiert nach Bene MC et al. (1995) European Group for the Immunological Characterization of Leukemias. Leukemia 9: 1783-1786)

1) B-Linie	CD 19/Cy 79a ⊕ oder CD 19/CD 22 ⊕ oder CyCD 79a/CD 22 ⊕
a) B I (pro-B) ALL	∅
b) B II (common) ALL	CD 10 ⊕
c) B III (pre-B) ALL	CyM ⊕
d) B IV (mature B) ALL	slgM ⊕
2) T-Linie	CY CD 3 ⊕
a) T I (pro-T) ALL	CD 7 ⊕
b) T II (pre-T) ALL	CD 2 ⊕ und/oder CD 5 ⊕ und/oder CD 8 ⊕
c) T III (cortical T) ALL	CD 1a ⊕
d) T IV (mature T) ALL	membrane CD 3 ⊕, CD 1a ⊖
T-α/β and T-γ/δ	anti-TCR α/β ⊕, anti-TCR γ/σ ⊕

Die Zellen der akuten lymphatischen Leukämien sind variabel, die Subtypen nur immunologisch verlässlich unterscheidbar

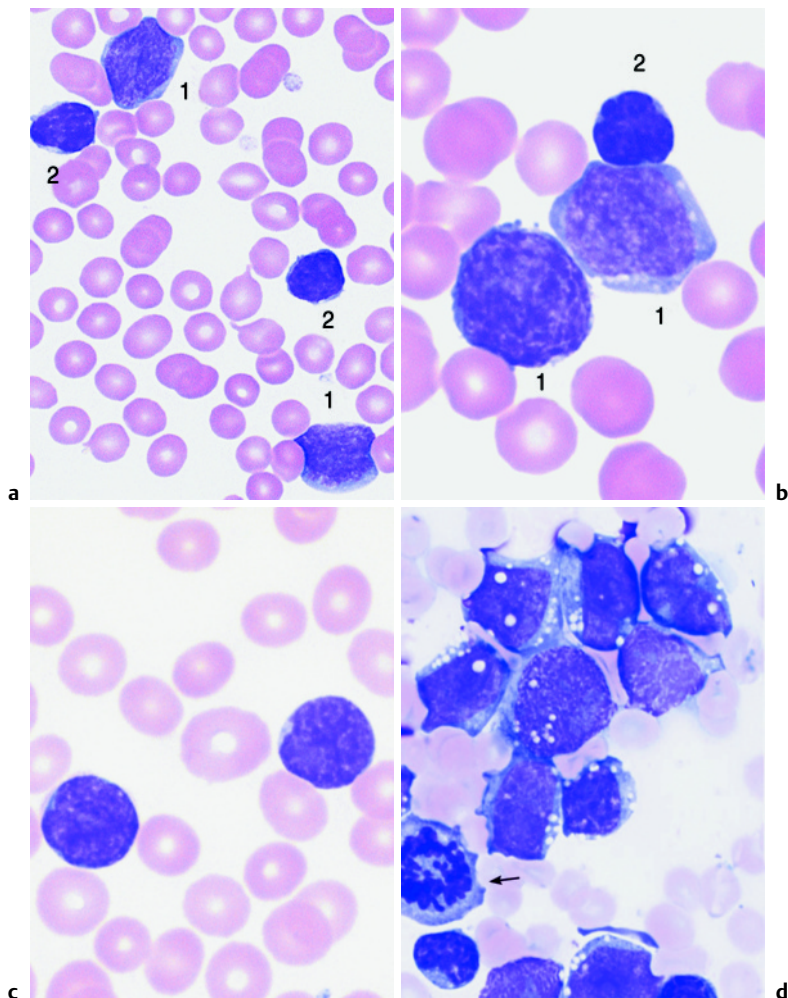


Abb. 35 Akute lymphatische Leukämien. **a** Übersichtsvergrößerung: Blasten (1) und Lymphozyten (2) bei ALL. Der Charakter der Blasten ist immunologisch weiter zu klären (common-ALL). **b** Gleicher Fall wie **a**. Dichte irreguläre Kernstruktur und das enge Zytoplasma der Blasten (1) (im Vergleich zu Mononukleose, s. S. 69). Lymphozyt (2). **c** Bei gefurchten ALL-Blasten Abgrenzung zu kleinzelligen Non-Hodgkin-Lymphomen (z. B. Mantelzelllymphom S. 77) durch Oberflächenmarkeranalyse. **d** Knochenmark: große, vakuolisierte Blasten, typisch für B-ALL; hier Reste dysplastischer Erythropoese (Pfeil).

Myelodysplasie (MDS)

Die klinische Beobachtung kennt schon länger die Situationen, in denen eine *Knochenmarkinsuffizienz* mit mehr oder weniger starker Zellverminderung in allen drei Reihen (*Trizytopenie*) nach Jahren über eine Phase schleichender Blastenvermehrung in eine offene Leukose übergeht; auf jeder dieser Stufen allerdings kann der Verlauf aber auch arretieren. Bei sehr fließenden Übergängen der Myelodysplasieformen sind ihre gemeinsamen Züge:

- *Anämie, Bi- oder Trizytopenie* ohne erklärliche Ursachen;
- *Dyserythropoese* mit z.T. starker Größenvarianz der Erythrozyten und im Mark oft megaloblastoiden Veränderungen und/oder Ringsideroblasten;
- *Dysgranulopoese* mit Pseudopelgerbildung (Hyposegmentation) und Hypogranulation (oft mit Peroxidasedefekt) der Segment- und Stabkernigen in Blut und Knochenmark;
- *Dysmegakaryopoese* mit Mikromegakaryozyten.

Das gebräuchlichste Klassifikationssystem bietet die FAB-Einteilung (Tab. 17).

Tabelle 17 Verschiedene Formen der Myelodysplasie

Myelodysplasieform	Blutbild	Knochenmark
RA = refraktäre Anämie	Anämie (normo- oder hyperchrom); u. U. Pseudopelgergranulozyten; Blasten $\leq 1\%$	Dyserythropoese (geringe Dysgranulodysmegakaryopoese) Blasten $< 5\%$
RAS = refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten ($\neq$ erworbene idiopathische sideroblastische Anämie, S. 137)	hypo- und hyperchrome Erythrozyten nebeneinander, z. T. diskrete Thrombo- und Leukopenie; Pseudopelger, insges. fast identisch mit RA	über 15% der roten Vorstufen sind Ringsideroblasten; Blasten $< 5\%$
RAEB = refraktäre Anämie mit Überschuß von Blasten (excess of blasts)	häufiger neben Anämie auch Thrombozytopenie Blasten $< 5\%$, Monozyten $< 1000/\mu\text{l}$, Pseudopelger	Hyperplasie der Erythropoese (mit oder ohne Ringsideroblasten); 5 – 20% Blasten

Bei unklarer Anämie und/oder Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie: die Blutzellveränderungen können auf eine Myelodysplasie hinweisen

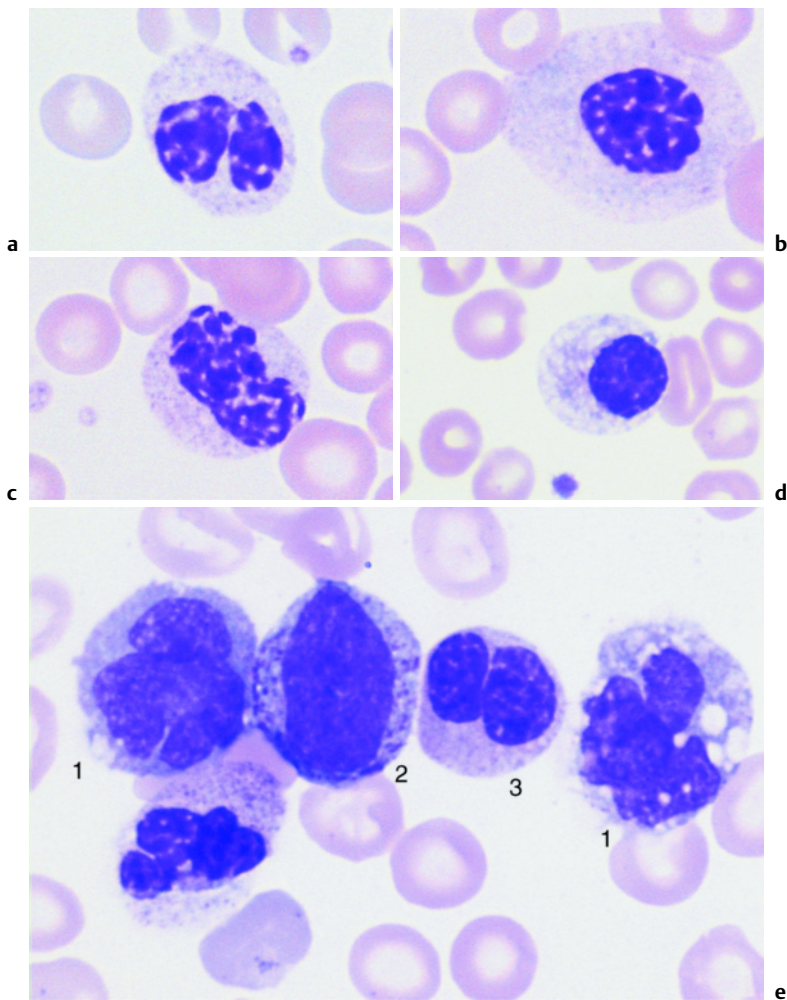


Abb. 36 Myelodysplasie und CMML. **a – d** Verschiedene Ausprägungen der Kernreifungsstörung vom Pseudo-Pelger-Typ, die bis zu erythroblastenähnlicher Kerndichte (**d**) reichen kann (die Hypogranulation des Zytoplasmas betrifft auch normal segmentierte Granulozyten). Diese Veränderungen kommen u. a. bei Myelodysplasie oder nach Chemotherapien vor. **e** Blutbild bei CMML: Monozyten (1), Promyelozyt (2) und Pseudo-Pelger-Zelle (3), Thrombozytopenie.

Tabelle 17 Fortsetzung

Myelodysplasieform	Blutbild	Knochenmark
CMML = chronische myelomonozytäre Leukämie	Blasten < 5 %, Monozyten > 1000/μl, Pseudopelger	hyperzellulär, Blasten < 20 %, vermehrt Promonozyten
RAEB in Transformation (RAEB_t)*	ähnlich RAEB, aber > 5 % Blasten	Blasten 20–30 % (z. T. mit Auer-Stäbchen)

* Die Kategorie RAEB_t wäre nach WHO-Klassifikation der AML bereits den akuten myeloischen Leukämien zuzurechnen.

Eine neue WHO-Klassifikation der Myelodysplasien definiert noch genauer als die FAB-Einteilung zytomorphologische Unterschiede (Tab. 18). Dysplasiekriterien s. S. 106.

Das in der WHO-Klassifikation hervorgehobene „5q-Minus“-Syndrom wäre in FAB als Sonderform von RA und RAS einzustufen. Es fällt als makrozytäre Anämie durch normale oder erhöhte Thrombozytenzahlen und im Knochenmark durch Megakaryozyten mit verminderter Kernsegmentierung und runden Kernen auf (Abb. 37b).

Naturgemäß kommt der *Knochenmarkanalyse* gerade bei Myelodysplasien eine besondere Bedeutung zu.

Tabelle 18 WHO-Einteilung der myelodysplastischen Syndrome

Entität*	Dysplasie**	Blasten im Blut	Blasten im Knochenmark	Ringsideroblasten im Knochenmark	Zytogenetik
5q-Syndrom	meist nur E	< 5 %	< 5 %	< 15 %	nur 5q–
RA	meist nur DysE	< 1 %	< 5 %	< 15 %	verschieden
RARS	meist nur DysE	keine	< 5 %	≥ 15 %	verschieden
RCMD	2-3 Linien	selten	< 5 %	< 15 %	verschieden
RCMD-RS	2-3 Linien	selten	< 5 %	≥ 15 %	verschieden
RAEB-1	1-3 Linien	< 5 %	5-9 %	< 15 %	verschieden
RAEB-2	1-3 Linien	5-19 %	10-19 %	< 15 %	verschieden
CMML-1	1-3 Linien	< 5 %	< 10 %	< 15 %	verschieden
CMML-2	1-3 Linien	5-19 %	10-19 %	< 15 %	verschieden
MDS-U	1 Linie	keine	< 5 %	< 15 %	verschieden

* RA = refraktäre Anämie; RARS = refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RCMD = refraktäre Zytopenie mit Multilinien-Dysplasie; RCMD-RS = refraktäre Zytopenie mit Multilinien-Dysplasie und Ringsideroblasten; RAEB = refraktäre Anämie mit Erhöhung von Blasten; CMML = chronische myelomonozytäre Leukämie, persistierende Monozytose im Blut von mehr als $1 \times 10^9/l$; MDS-U = MDS unklassifizierbar; ** Dysplasie in Granulopoese = Dys G, in Erythropoese = DysE, in Megakaryopoese = DysM, Multilineage-Dysplasie = zwei Linien sind betroffen, Trilineage-Dysplasie = TLD = alle drei Zellreihen weisen Dysplasien auf.

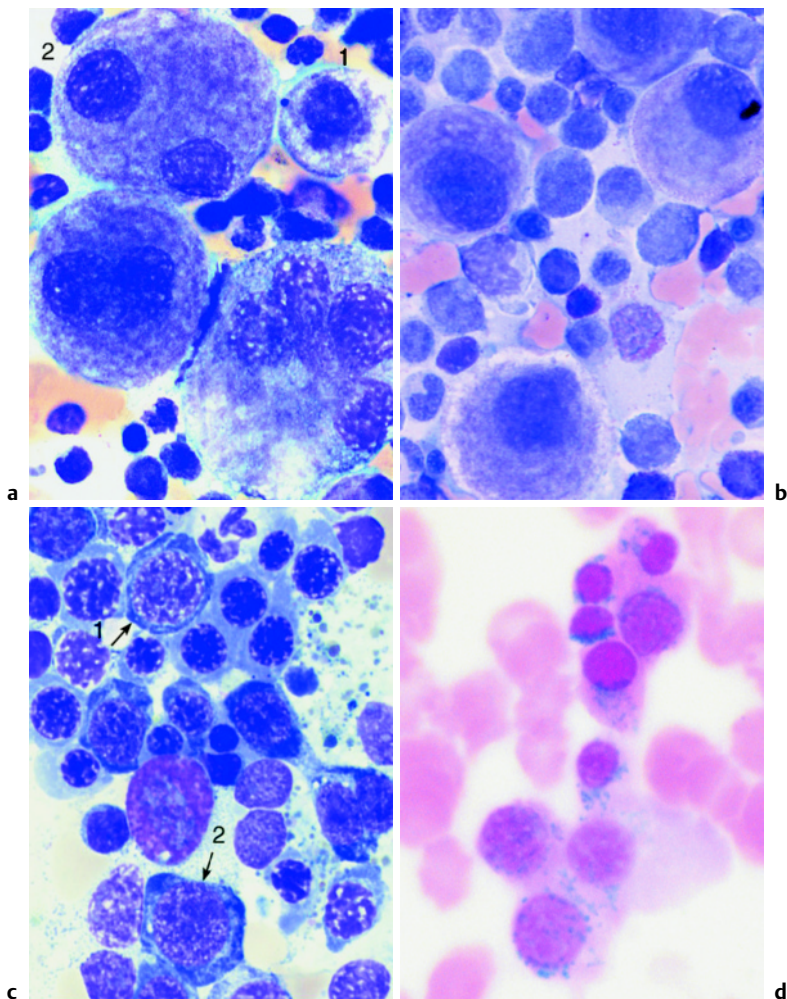


Abb. 37 Knochenmarkdiagnostik bei Myelodysplasie. **a** Dysmegakaryopoese bei MDS. Oft relativ kleine, plättchenbildende Megakaryozyten (1) und multiple separierte Kerne (2). **b** Einkernige Megakaryozyten (häufig bei 5q-Syndrom). **c** Dyserythropoese. Auffallend vor allem die grobschollige Kernstruktur mit hellen Chromatinspalten (Pfeil 1), z. T. megaloblastenähnlich, aber gröber (Pfeil 2). **d** Eisenfärbung des Knochenmarks (Berliner-Blau-Färbung) bei Myelodysplasie Typ RARS: Darstellung dichter, zum Teil ringförmig um den Kern gelagerter Eisengranula (Ringsideroblasten).

Überwiegen polynukleärer (segmentierter) Zellen (Tab. 19)

Neutrophilie ohne Linksverschiebung

Aus didaktischen Gründen wurde ein Überwiegen mononukleärer Zellen (Lymphozyten, Monozyten) im vorangehenden Teil von Blutbildsituationen abgehoben, in denen Segmentkernige und zum Teil ihre Vorstufen dominieren. Leukozytosen über die Normgrenze hinaus, mit Vorherrschen von Segmentkernigen neutrophilen Granulozyten ohne unreifere Formen, bezeichnet man als *Granulozytose oder Neutrophilie*.

Tabelle 19 Diagnosegang bei Störungen der weißen Reihe mit Überwiegen polynukleärer (segmentierter Zellen)

Klinik	Hb	MCH	Leukozyten	Segmentkernige (%)	Lymphozyten (%)	Andere Zellen
Akute Temperaturen u. U. Fokuszeichen	n	n	↑	↑	↓	Linksverschiebung
Patient ist starker Raucher (keine Milzvergrößerung)	n/↑	n	↑	↑	↓	∅
Langsame Abgeschlagenheit Milz ↑	↓ / n	↓ / n	↑	↑	↓	Linksverschiebung bis Myeloblasten
Langsame Abgeschlagenheit Milz ↑	↓	↓	n/↑/↓	n/↑/↓	↓	Normoblasten, Linksverschiebung
≠	↑ ↑	n	↑	↑	↓	z. T. Normoblasten
Pruritus oder Exantheme	n	n	n/↑	n	n	↑ Eosinophile

Diagnostische Reihenfolge von links nach rechts. Bei | ist der nächste Schnitt in der Regel überflüssig, bei → obligatorisch. n = Normalwert. ↓ = vermindert, ↑ = vermehrt.

Ursachen für eine Neutrophilie

- Streß jeder Art,
- Schwangerschaft,
- Kollagenkrankheiten,
- Gewebnekrosen, z. B. Herzinfarkt, Lungeninfarkt;
- Azidosen verschiedener Genese, z. B. nephrogener Diabetes;
- Medikamente, chemische Noxen, z. B.
 - Nicotin,
 - Corticosteroide,
 - Epinephrin,
 - Digitalis,
 - Allopurinol,
 - Barbiturate,
 - Lithium,
 - Streptomycin,
 - Sulfonamide.

Thrombozyten	Elektrophorese	Verdachtsdiagnose	Belege/weiterführende Diagnostik	Knochenmark	Ausführlicher Text
n	n	akuter bakterieller Infekt (u. U. mit „leukämoider Reaktion“)	Fokussuche, unter antibiotischer Therapie Ablingen (ALP ↑)		S. 112
n/ ↑	n	Raucherleukozytose	Anamnese	bei Progression KM-Analyse (DD Myeloproliferation)	s. o.
n/ ↑ / ↓	n	chronische myeloische Leukämie (CML)	ALP, Zytogenetik bcr-abl	volles Markbild aller Fraktionen	S. 116
n/ ↑ / ↓	n	Osteomyelosklerose	Tränen-Tropfen-Erythrozyten	oft Punctio sicca → Knochenmarkshistologie	S. 122
n/ ↑	n	Polyzythämie mit begleitender Leukozytose			S. 162
n	n	reaktive Eosinophilie	Fokus-/Allergensuche		S. 124

Reaktive Linksverschiebung

Eine relative Linksverschiebung innerhalb der granulozytären Reihe bedeutet *unreifere Formen über 5% Stabkernige hinaus* und unter fließender Einbeziehung der vorangehenden Differenzierungsstufen und ist ein Phänomen, das fast immer auf gesteigerte *Neuproduktion* in dieser Zellreihe hinweist. Eine derartige Linksverschiebung ist in der Regel mit einer Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl verknüpft. Da diese Gesamtzahl jedoch verschiedenen Störfaktoren und Verteilungseinflüssen unterliegt, können auch *Linksverschiebungen ohne Leukozytosen* vorkommen, ohne daß diese Konstellation eine andere diagnostische Aussage ermöglicht. Sie kann bei fehlenden Erklärungsmöglichkeiten allenfalls Anlaß sein, zu prüfen, ob nicht eine Splenomegalie vorliegt, die einen Anstieg der Leukozyten durch gesteigerte Sequestration im Sinne des „Hypersplenismus“ verhinderte.

Über das qualitative Ausmaß der Linksverschiebung gilt grundsätzlich, daß diese Zellformen um so seltener auftreten, je unreifer sie sind, und daß sich eine lückenlose Reihe von Segmentkernigen u.U. bis zu Myeloblasten aufstellen läßt. Dementsprechend kann eine mittelgradige Linksverschiebung bis zu Myelozyten und eine schwere bis zu einzelnen Promyelozyten und (sehr selten) Myeloblasten je nach Fulminanz des auslösenden Prozesses und der individuellen Reaktionsbereitschaft reichen. Der Terminus „pathologische Linksverschiebung“ (für eine, die bis zu Promyelozyten und Myeloblasten reicht) ist inadäquat, da derartige Bilder durchaus einen sehr aktiven *physiologischen* Reaktionsprozeß, etwa im Sinne einer „leukämoiden Reaktion“ mit ausgeprägter Linksverschiebung und Leukozytose, darstellen können.

Ursachen der reaktiven Linksverschiebung

Regelmäßige Linksverschiebung in folgenden Situationen:

- ▶ bakterielle Infekte (inkl. Miliartuberkulose),
- ▶ abakterielle Entzündungen (z.B. Kolitis, Pankreatitis, Phlebitis, Kollagenkrankheiten),
- ▶ Zellzerfallsituationen (z.B. Verbrennungen, Leberzerfall, Hämolyse).

Gelegentliche Linksverschiebung in folgenden Situationen:

- ▶ Pilz-, Mykoplasmen-, Viren-, Parasitenbefall;
- ▶ Herzinfarkt, Lungeninfarkt;
- ▶ metabolische Veränderungen (z.B. Schwangerschaft, Azidosen, Hyperthyreose);
- ▶ Kompensations- und Erholungsphasen (bei Blutungen, Hämolyse oder nach medikamentöser oder radiologischer Suppression).

Überwiegen der granulozytären Reihe mit intensiver Granulation und einzelnen unreifen Zellen: meist reaktive Linksverschiebung

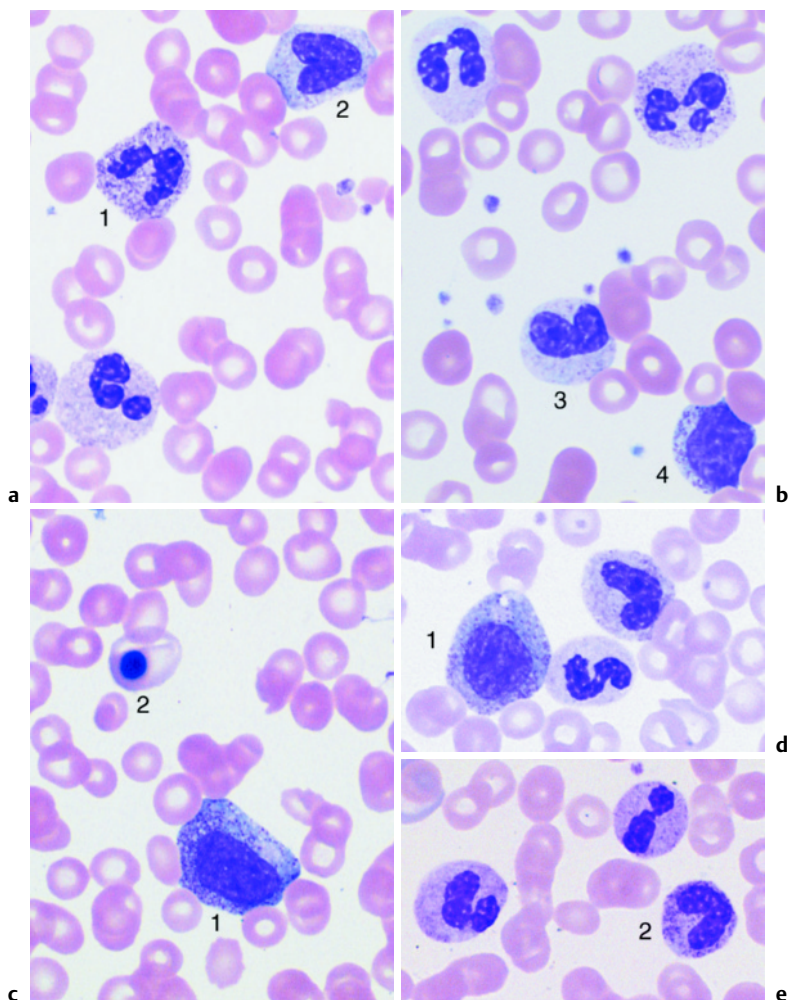


Abb. 38 Linksverschiebung. **a** und **b** Typisches Blutbild bei bakterieller Infektion: toxische Granulation eines Segmentkernigen (1), Monozyt (2) mit grau-blauem Zytoplasma, Metamyelozyt (3) und Myelozyt (4). **c** Blutbild bei Sepsis: Promyelozyt (1), orthochromatischer Erythroblast (2), Thrombozytopenie. **d** und **e** Reaktive Linksverschiebung bis zum Promyelozyten (1). Besonders intensive rötliche Granulation in einem stabkernigen neutrophilen Granulozyten (2).

Chronische myeloische Leukämie und myeloproliferatives Syndrom (chronische myeloproliferative Erkrankungen CMPE)

Zu den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (die man früher auch als sog. myeloproliferatives Syndrom zusammenfaßte) zählt man die *chronische myeloische Leukämie* (CML), die *Osteomyelosklerose* (OMS), die *Polycythaemia vera* (PV) und die *essentielle Thrombozythämie* (ET). Ätiologisch unklare Noxen greifen offenbar an verschiedenen Differenzierungsstufen der Stammzellen an und induzieren chronische maligne Proliferationen der weißen Reihe (CML), der roten Reihe (PV), der Thrombozytenreihe (ET) und lösen zum Teil gleichzeitig eine starke Faserbildung aus (OMS). Besonders zwischen PV, ET und OMS bestehen z. T. Übergänge und Mischformen.



Die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) umfassen chronische autonome Erkrankungen des Knochenmarks und der embryonalen Blutbildungsstätten (Milz und Leber), die eine oder mehrere Zellreihen betreffen.

Gemeinsam ist diesen Erkrankungen meist Auftreten ab mittlerem Lebensalter, Entwicklung einer Splenomegalie, langsame Progredienz (Tab. 20).

Die CML hat als Besonderheit in den meisten Fällen eine Chromosomenaberration (Philadelphia-Chromosom mit spezifischer Translokation BCR-ABL) und die Möglichkeit des Übergangs in eine akute Phase (Blastenschub).

PV und ET zeigen oft verwandte Züge (hohe Thrombozytenzahl bzw. hohes Hb) und neigen zu sekundärer Knochenmarkfibrose. Die OMS ist primär durch Fibrose in Mark und Milz gekennzeichnet (s.S. 122).

Tabelle 20 Klinische Charakteristika und differentialdiagnostische Kriterien bei chronischen myeloproliferativen Erkrankungen

	CML (s. S. 116)	PV (s. S. 162)	OMS (s. S. 122)	ET (s. S. 170)
Spleno- megalie	+	nein	+	nein
Blutbildver- änderungen der Granulo- poese und/ oder der Ery- thropoese	Leukozytose mit Linksver- schiebung, Eosinophilie, <i>Basophilie</i> !!	Leukozytose, Hämatokrit ↑ !!	Tear-Drop-For- men der Ery- throzyten, Linksverschie- bung der Gra- nuloipoese, Normoblasten	nein
Thrombo- zyten	(↑)	(↑) Riesenformen	↓ bis (↑)	> 450 000/ μl! Riesenfor- men
KM-Zytologie	sehr hyperzel- lulär, Basophi- lie!, Megaka- ryozyten und Eosinophile ↑	deutlich hyperzellulär, Erythro- poese ↑	zumeist Punctio sicca	Megaka- ryozyten deutlich vermehrt
KM-Histolo- gie	Granulo- poese ↑, Megakaryozy- ten ↑	Zellgehalt ↑	ausgeprägte Fibrose !	Megaka- ryozyten deutlich vermehrt, in Nestern liegend
Philadelphia- Chromosom	ja!	nein	nein	nein
Andere Chro- mosomen- veränderun- gen	in der Akzele- ration und Blastenkrise	del (20q), +8, +9, +1q, u.a.	-7, +8, +9, +1q, u.a.	sehr sel- ten
Alkalische Leukozyten- phosphatase (ALP)	↓ ↓ !	↑ ↑	normal bis ↑	normal bis ↑
Vitamin B₁₂ > 900 pg/ml	↑	↑	normal	normal

Charakteristika der CML

Erkrankungsalter: in jedem Alter möglich.

Maximum um 50. Lj.

Klinik: langsam auftretende Mattigkeit, Anämie;

u. U. spürbare Milzvergrößerung; kein Fieber.

Blutbild: Leukozytose und Linksverschiebung der Granulozytenreihe;

u. U. Hb ↓, Thrombozyten ↓ oder ↑.

Weitere Diagnostik: ALP ↓ ↓, Knochenmark, Zytogenetik und Molekulargenetik (Philadelphia-Chromosom und BCR-ABL-Rearrangement).

Differentialdiagnose: reaktive Leukozytosen (ALP, Auslöser?).

andere myeloproliferative Syndrome (Knochenmark, Zytogenetik, ALP).

Verlauf, Therapie: chronischer Verlauf.

Transformation in akuten Schub nach Jahren, z. Zt. Neuentwicklung kurativer Medikamente.

Auch Möglichkeit einer Knochenmarktransplantation bis ~ 60. Lj. prüfen.

Diagnosegang bei chronischer myeloischer Leukämie

Die Situation mit linksverschobener Leukozytose ist bei gleichzeitig meist geringer Anämie und Thrombozytopenie oder Thrombozytose (mit der oft die Ausschwemmung kleiner Megakaryozytenkerne ins Blut korreliert) mit klinischer Milzvergrößerung typisch für eine chronische myeloische Leukämie. Als Ausdruck gesteigerten Zellumsatzes sind LDH und Harnsäure meist erhöht.

Die „typische“ durchschnittliche Zellzusammensetzung zeigt (in einem Kollektiv von Spiers) etwa 2% Myeloblasten, 3% Promyelozyten, 24% Myelozyten, 8% Metamyelozyten, 57% stab- und segmentkernige neutrophile Granulozyten, 3% Basophile, 2% Eosinophile, 3% Lymphozyten und 1% Monozyten. Da hier in über 90% der Fälle bei den Granulozyten das Enzym alkalische Leukozytenphosphatase fehlt, wäre dessen Bestimmung an frischen ungefärbten Ausstrichen in einem Speziallabor der nächste diagnostische Schritt (Abb. 12g).

In fast 100% der Fälle tragen die blutbildenden Zellen der chronischen myeloischen Leukämie ein Markerchromosom in Form eines anomal konfigurierten Chromosoms 22 (*Philadelphia-Chromosom*). Der Translokation, die zum Philadelphia-Chromosom führt, entspricht ein spezielles Fusionsgen (BCR-ABL), das auch mittels PCR und FISH nachweisbar ist.

Linksverschiebung bis zum Myeloblasten, Vermehrung von Eosinophilen und Basophilen: Verdacht auf chronische myeloische Leukämie

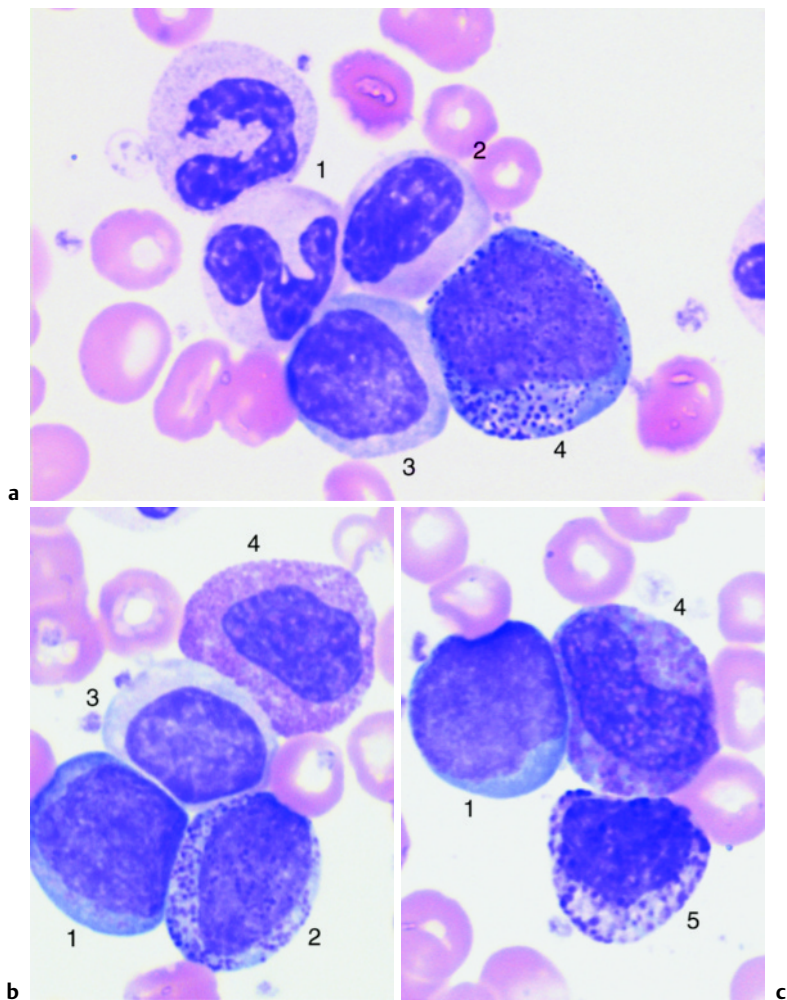


Abb. 39 CML. **a** Blutbild bei chronischer myeloischer Leukämie (chronische Phase): segmentkernige neutrophile Granulozyten (1), stabkerniger Granulozyt (2) (durch „Umklappen“ des Kernes wie Metamyelozyt wirkend), Myelozyt mit Granulationsdefekt (3) und Promyelozyt (4). **b** und **c** Ebenfalls chronische Phase: Myeloblast (1), Promyelozyt (2), Myelozyt mit Granulationsdefekt (3), unreifer eosinophiler (4) und basophiler Granulozyt (5) (Granula dicker und dunkler, Kern dichter als bei Promyelozyten).

Knochenmarkanalyse bei CML. In einer Reihe von klinischen Situationen sprechen Blutbild, bcr-abl und die Milzvergrößerung so eindeutig für eine chronische myeloische Leukämie, daß man gerade bei älteren Patienten auf eine Knochenmarkanalyse verzichten könnte. Wo zumutbar sowie bei allen unklaren Konstellationen sollte man nicht darauf verzichten, denn das Knochenmarkbild gibt eine Reihe von Aufschlüssen über den Krankheitsprozeß.

Die Zelldichte ist fast immer erheblich gesteigert; das Zellbild ist von der Granulozytopoese bestimmt, die im chronischen Stadium der Erkrankung mit nur leichter Linksverschiebung ausreift. Im Gegensatz zu reaktiven Leukozytosen liegen *keine Reizerscheinungen* vor (z. B. im Sinne von toxischer Granulation oder Kernplasma-Reifungsdissoziationen).

Reife Neutrophile können gelegentlich *Pseudo-Pelgerform* annehmen (S. 43), *eosinophile* und *basophile* Granulozyten sind häufig vermehrt. Die rote Zellreihe ist relativ in den Hintergrund gedrängt. Histiozyten können Glucozerebroside speichern wie bei Morbus Gaucher (Pseudo-Gaucher-Zellen) oder Lipide in Form seeblauer Niederschläge (seeblaue Histiozyten).

Die Megakaryozyten sind meist vermehrt und liegen oft als *Mikromegakaryozyten* vor, deren 1–2 Kerne nur wenig größer als der eines Pro-myelozyten sind, ihr Zytoplasma ist in typischer Weise wolkig granuliert wie bei Thrombozytenausreifung.

Knochenmarksanalyse ist bei chronischer myeloischer Leukämie nicht obligat, aber zur Differenzierung innerhalb der chronisch myeloproliferativen Erkrankungen geeignet

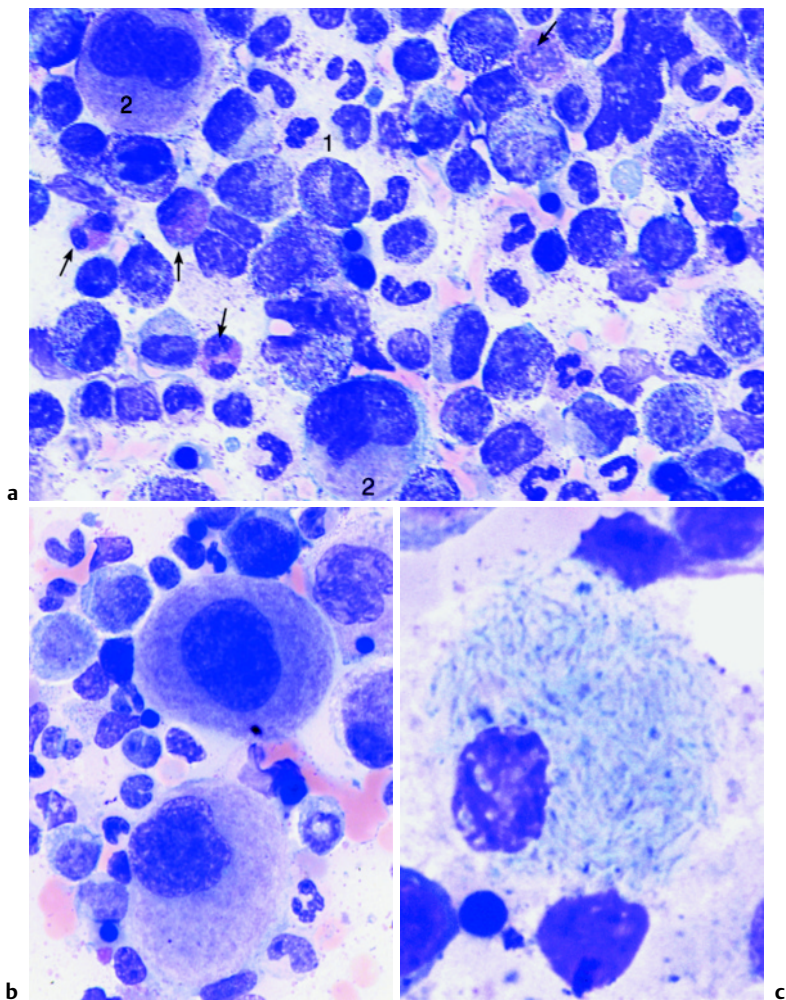


Abb. 40 Knochenmarkzytologie bei CML. **a** Knochenmarkzytologie in chronischer Phase: gesteigerte Zelldichte durch Vermehrung einer linksverschobenen Granulopoese, z. B. Promyelozytennest (1) und Megakaryopoese (2). Eosinophile vermehrt (Pfeile), Erythropoese vermindert. **b** Häufig werden in der Knochenmarkzytologie Mikromegakaryozyten angetroffen. **c** Pseudo-Gaucher-Zellen im Knochenmark bei CML.

Blastenschub der chronischen myeloischen Leukämie

Im Verlauf einer CML, mit oder ohne Therapie spielt die regelmäßige Kontrolle des Differentialausstrichs eine besondere Rolle, da sich nach wechselnden Zeiträumen der relative Blasten- und Promyelozytenanteil deutlich ausdehnt. Wenn beide Fraktionen zusammen 30% erreicht haben und gleichzeitig das Hb unter 10 g/dl und die Thrombozyten unter 100 000/ μ l absinken, muß man einen beginnenden *akuten Schub* annehmen. Häufig geht diesem Blastenschub ein *starker Anstieg der Basophilen* parallel oder voran. Die weitere Blastenexpansion führt – bei meist geringer therapeutischer Beeinflußbarkeit – zu einem Bild, das von einer akuten Leukose nicht immer sicher zu unterscheiden ist. Im Blastenschub kann die alkalische Leukozytenphosphatase ansteigen. Falls die chronische Phase der Erkrankung ohne ärztliche Beobachtung „latent“ durchgemacht wurde, können eine Milzvergrößerung, leichte Eosinophilie und Basophilie und gelegentlich Normoblasten neben der beherrschenden Myeloblastenfraktion auch in der akuten Phase auf die Herkunft aus einer chronischen myeloischen Leukämie hinweisen.

Die Blasten lassen sich in $\frac{2}{3}$ der Fälle zytochemisch und immunologisch als myeloisch (wie bei AML) charakterisieren. Bei $\frac{1}{3}$ tragen sie Marker wie bei akuten lymphatischen Leukämien, was als Zeichen der Entdifferenzierung zu werten ist. Extrem selten sind megakaryoblastische oder erythrämische Finalschübe.

Die *Knochenmarkzytologie* ist besonders indiziert, wenn die Klinik (Abgeschlagenheit, Fieber, Knochenschmerzen) für eine Akzeleration der CML spricht, diese sich aber im Blutbild noch nicht sicher abzeichnet. Hier findet sich dann häufig bereits eine weit stärkere Verschiebung zu Blasten und Promyelozyten als im Blut; bei fließenden Übergängen ist ein Anteil dieser unreifen Fraktionen über 30% zur Diagnose eines Schubes ausreichend.

Die übrigen Zellfamilien (Erythropoese, Thrombopoese) sind weitgehend zurückgedrängt; Basophile können gesteigert sein.

Eine materialarme oder trockene (sicca) Punktion weist u. U. auf Fibrose des Marks, wie sie gerade bei lang dauernder Erkrankung häufig komplizierend hinzukommt und wie sie die Knochenmarkshistologie in der Faserfärbung darstellt.

Im Verlauf der chronischen myeloischen Leukämie entwickelt sich eine akute Phase, bei der Blasten überwiegen

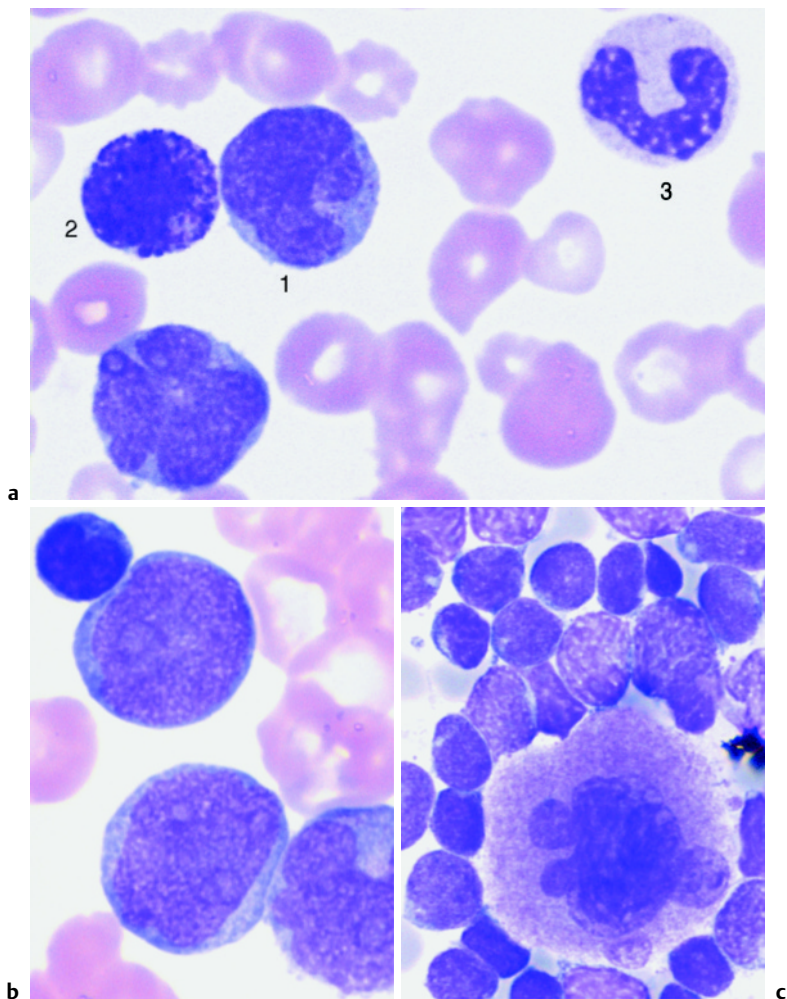


Abb. 41 Akuter Schub der CML. **a** Myeloblasten (1) mit etwas atypischer Kernlappung. Basophiler Granulozyt (2) und stabkerniger Granulozyt (3). Thrombozytopenie. Die Vermehrung basophiler Granulozyten geht einem Blastenschub häufig schon voraus. **b** Myeloblasten bei akutem Schub einer CML. Typische grießige Kernstruktur mit Nukleolen. Ein Lymphozyt. **c** Knochenmarkzytologie bei akutem Schub einer CML: variabel große Blasten um hyperlobulierten Megakaryozyten (hier lymphatischer Blastenschub).

Osteomyelosklerose

Wenn bei Anämie, meist mäßiger Leukozytenvermehrung (aber auch -verminderung), Thrombozytopenie oder Thrombozytose und klinisch deutlichem Milztumor neben einer Linksverschiebung bis zu einzelnen Myeloblasten, Eosinophilie und Basophilenvermehrung ein reichlicher *Anteil von roten Vorstufen* (Normoblasten) im Differentialblutbild auffällt, ist der Verdacht auf das Vorliegen einer Osteomyelosklerose (OMS) gegeben. Zur Abgrenzung gegenüber der chronischen myeloischen Leukämie dient die Bestimmung der alkalischen Leukozytenphosphatase, die erhöht oder normal ausfällt, weit spezifischer aber die bcr-abl-Analyse (die definitionsgemäß bei CML positiv ausfällt).

Eine Osteomyelosklerose erwächst pathomechanisch wohl meist auf dem Boden einer neoplastischen Megakaryozytenvermehrung im Knochenmark und den embryonalen Blutbildungsorganen, vor allem Milz und Leber, mit begleitender und schließlich überwiegender Fibrose = Sklerose des umgebenden Gewebes. Die zentrale Rolle der Megakaryozytenreihe kommt im Blutbild häufig durch Riesenthrombozyten oder gar die Ausschwemmung von kleinen Megakaryozytenkernen (dichtschollig ohne Zytoplasma) zum Ausdruck. Das Bild einer Osteomyelosklerose kann sich *primär* oder *sekundär*, d. h. im Verlauf anderer Erkrankungen, aus dem myeloproliferativen Formenkreis (häufig bei Polycythaemia vera oder idiopathischer Thrombozythämie) ausbilden.

Die Knochenmarkgewinnung stößt auf hartes, verfasertes Material, aus dem sich kaum Einzelzellen gewinnen lassen. Hier liegt eine Domäne der Knochenmarkhistologie; so wird auch DD zu reaktiven Fibrosen (parainfektös, paraneoplastisch) möglich.

Charakteristika der OMS

Erkrankungsalter: meist ab 50. Lj.

Klinik: Anämiezeichen, u. U. Hautjucken, derbe Milzvergrößerung.

Blutbild: meist Trizytopenie, Normoblasten und Linksverschiebung.

Weitere Diagnostik: ALP n/↑, Markverfaserung (Markhistologie), u. U. bcr-abl (immer negativ).

Differentialdiagnose: Splenomegalien bei Lymphomen oder anderen myeloproliferativen Erkrankungen: Knochenmarkanalyse.

Myelofibrosen bei metastasierenden Tumoren und Entzündungen: keine Splenomegalie.

Verlauf, Therapie: chronischer Verlauf, sehr selten Transformationen; bei Milzdruck u. U. Chemotherapie, Substitutionstherapie.

Die weiteren myeloproliferativen Krankheitsbilder sind bei ihren jeweiligen Zellsystemen beschrieben: Polycythaemia vera (s.S. 162) und essentielle Thrombozythämie (s.S. 170).

Bei Milzvergrößerung und unreifen weißen Vorstufen im peripheren Blut: Verdacht auf Osteomyelosklerose (OMS)

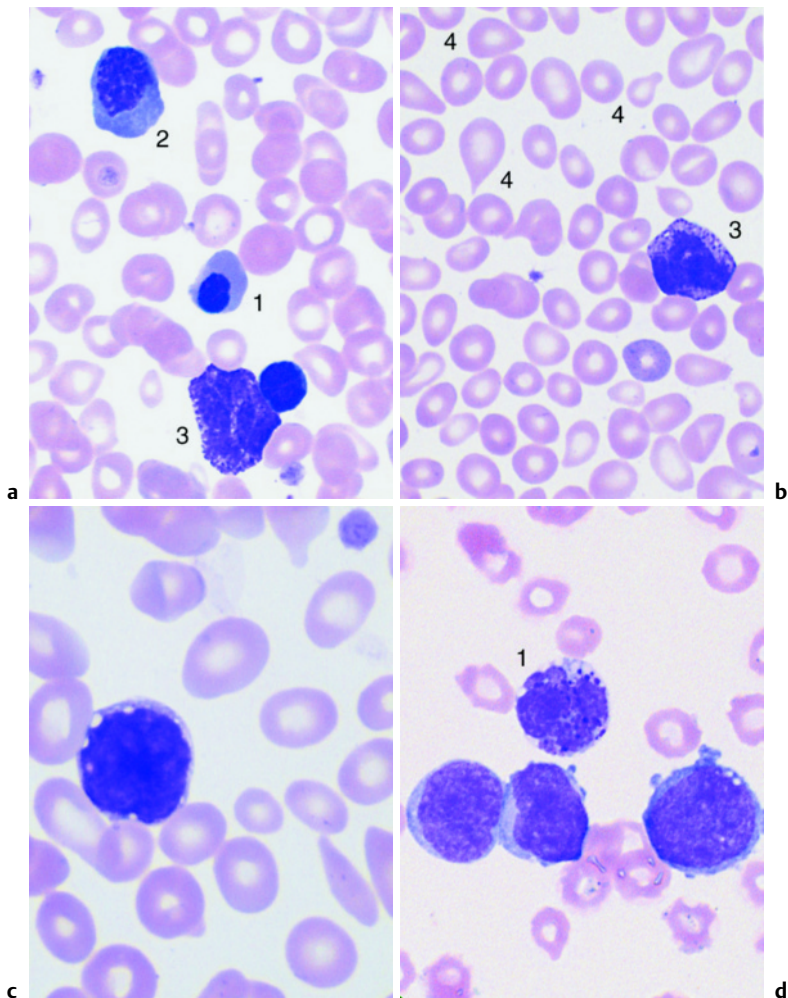


Abb. 42 OMS. **a** und **b** Blutbildübersicht bei OMS: rote Vorstufen (orthochromatischer Erythroblast = 1 und basophiler Erythroblast = 2), basophiler Granulozyt (3) und Tränentropfen („tear drops“) (4). **c** Gelegentlich gelangen bei chronisch myeloproliferativen Erkrankungen auch kleine, dichte Megakaryozytenkerne ins Blut. **d** Blastenschub bei OMS: Myeloblasten neben basophilem segmentkernigen Granulozyten (1).

Eosinophilen- und Basophilenvermehrungen

Eosinophilenvermehrung (über 400/ μ l, d. h. bei 6000 Leukozyten ab 8% im Differentialblutbild) tritt entsprechend der Zellfunktion (S. 5) vor allem bei *Parasitenbefall* auf, wobei in unseren Breiten Wurminfektionen durch Stuhlproben und Serologie abzuklären sind.



Speziell Strongyloides stercoralis führt zu starken und gelegentlichen extremen Eosinophilien (u. U. bis 50%). Aber auch Amöben, Lamblien, Schistosomen, Filarien und sogar Malaria gehen mit wechselnden Eosinophilien einher.

Bakterielle Infekte verursachen ebenso wie virale Infekte kaum je Eosinophilien bis auf einen Teil der Patienten mit Scharlach, Mononukleose und infektiöser Lymphozytose. Die zweithäufigste Ursache einer Eosinophilie sind verschiedene *allergische Zustände* wie Asthma, Heuschnupfen und verschiedene Dermatosen (Urtikaria, Psoriasis) sowie medikamenteninduzierte Überempfindlichkeitsreaktionen, wobei fast alle denkbaren Auslöser beobachtet wurden, eine gewisse Häufung aber bei verschiedenen Antibiotika, Goldpräparaten, Hydantoinderivaten, Phenothiazinen und Dextranen auffällt. Von den *Autoaggressionskrankheiten* zeigen vor allem die Sklerodermie und Panarteriitis häufig Eosinophilien. Alle *Neoplasien* können eine „paraneoplastische“ Eosinophilie entwickeln, bei Morbus Hodgkin scheint sie eine besondere Rolle im Pathomechanismus zu spielen, ist aber auch hier nur inkonstant nachweisbar.

Ein spezielles *Hypereosinophiliesyndrom* mit extremen Werten (meist über 40%) geht klinisch mit verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten von Splenomegalie, Herzvitien und pulmonalen Infiltraten (Löffler) einher und steht zwischen Autoaggressionskrankheiten und myeloproliferativen Syndromen. Von den *Leukämien* weist die chronische myeloische Leukämie meist neben den übrigen typischen Kriterien (S. 114) eine mittelgradige Eosinophilie auf. Wenn sie das Blutbild beherrscht, kann man von einer *chronischen Eosinophilenleukämie* sprechen. Ein akutes, absolutes Dominieren von Eosinophilen bei gleichzeitigem Absinken von Neutrophilen, Erythrozyten und Thrombozyten erinnert an die sehr seltene Möglichkeit einer *akuten Eosinophilenleukämie*.

Basophilenvermehrung. Eine Vermehrung der basophilen segmentkernigen Granulozyten über 2–3% bzw. 150/ μ l ist selten und wird inkonstant entsprechend der immunregulatorischen Eigenschaften der Basophilen bei *allergischen Reaktionen* (gegen Nahrungsmittel, Medikamente oder Parasiten – speziell Filarien und Schistosomen) beobachtet, also meist dann, wenn auch eine Eosinophilie auffällt. Von *Infektionen* können Tuberkulose und Varizellen eine Basophilie aufweisen, von *Stoffwechselkrankheiten* das Myxödem und Hyperlipidämien. Autonome Proliferatio-

Eosinophilie und Basophilie sind meist Begleitphänomene bei reaktiven Zuständen und bei chronisch myeloproliferativen Erkrankungen

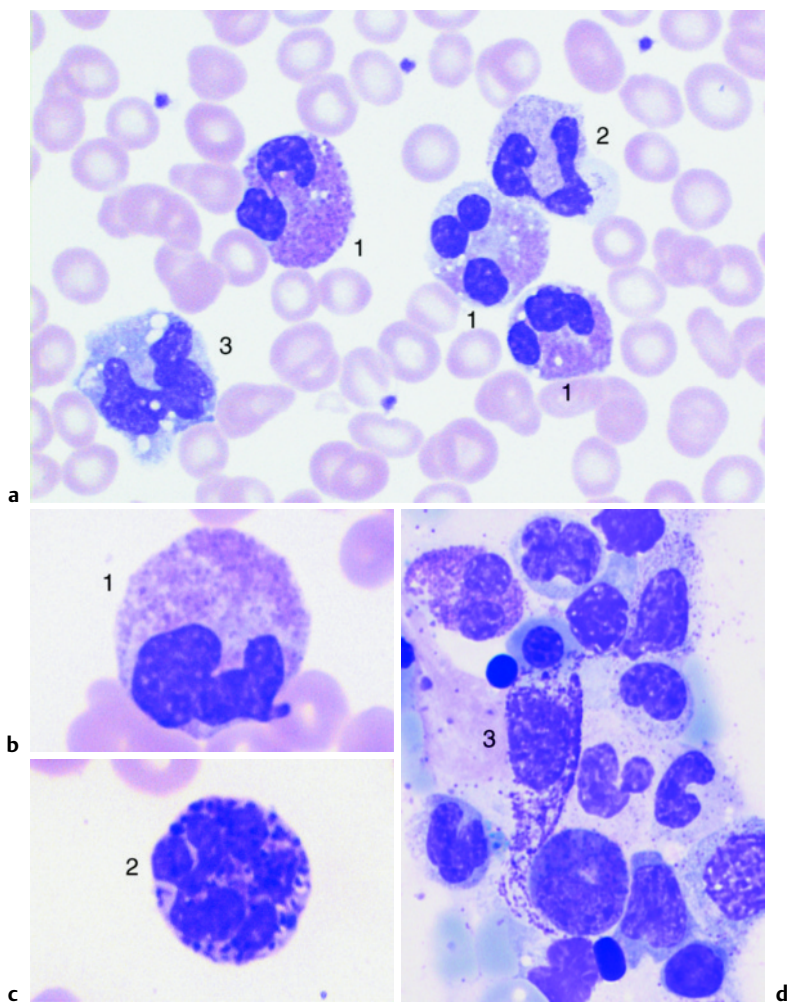


Abb. 43 Eosinophilie und Basophilie. **a** Übersicht bei reaktiver Eosinophilie: eosinophile Granulozyten (1), neutrophiler segmentkerniger Granulozyt (2) und Monozyt (3) (Reaktion bei Bronchialkarzinom). **b** und **c** Darstellung eines eosinophilen Granulozyten (1) und eines basophilen Granulozyten (2) (klinisch Osteomyelose). **d** Knochenmark bei systemischer Mastozytose: Gewebasmastzelle (3), weist im Gegensatz zum basophilen Granulozyt einen ungegliederten Kern und ein weites, geschwänztes Zytoplasma auf, das intensiv basophil granuliert ist.

nen kommen im myeloproliferativen Formenkreis bis zu einer „chronischen Basophilenleukämie“ vor. Die höchst seltene *akute Basophilenleukämie* reift im Mark nur bis zum Promyelozytenstadium der Basophilen aus und ähnelt der M₃-AML (S. 98).

Als Ausdruck von idiopathischen Störungen der Knochenmarkfunktion ist eine Basophilenvermehrung relativ konstantes Phänomen bei *myeloproliferativen Syndromen* wie der Osteomyelosklerose, chronischen myeloischen Leukämie und Polyzythämie neben den spezifischen Zeichen. Extrem selten ist eine akute Basophilenleukämie: Hier tragen die z. T. entdifferenzierten Blasten wechselnd intensiv basophile Granula und z. T. Auer-Stäbchen.

Die gewebständigen Verwandten der segmentkernigen Basophilen, die Gewebsmastzellen, können benigne und maligne Proliferationen bis zur (extrem seltenen) akuten Mastzellenleukämie entwickeln (Tab. 21).

Tabelle 21 Verschiedene Formen benigner und maligner Proliferationen von Gewebemastzellen

Klinisches Bild	Klinische Diagnose	Beleg
Einzelne oder multiple, z. T. bräunliche Hautknötchen in der Kindheit ↓ z. T. Übergang	lokalisierte Mastozytose	Histologie
Diffuse bräunliche Papeln mit Urtikaria bei Irritation ↓	Urticaria pigmentosa	typisches klinisches Bild
Hyperpigmentierte Maculae, Papeln und/oder Dermographismus 5z. T. Histaminklinik: Flush, Kopfschmerz, Pruritus, Abdominalkrämpfe, Schock ↓	systemische Mastozytose	Histologie
Maligne Transformation, evtl. mit Osteolysen, Lymphknoten-, Milz-, Lebervergrößerung ↓	maligne Mastozytose*	Histologie
Leukämische Ausschwemmung	akute Mastzellenleukämie	Blutbild (Knochenmark)

* kann auch ohne Vorstadien und ohne Hauterscheinung „de novo“ auftreten.

Störungen der Erythrozyten und Thrombozyten

Klinisch relevantes Einteilungsprinzip der Anämien nach dem Hb-Gehalt des einzelnen Erythrozyten (MCH)

Vom rationalen Procedere ist in der heutigen Diagnostik eine synchrone Bestimmung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes im Gesamtblut (auf 100 ml berechnet) vorauszusetzen. Dies erlaubt nach der einfachen Formel (S. 10)

$$\frac{\text{Hb (g/dl)} \cdot 10}{\text{Ery (} 10^6/\mu\text{l)}}$$

die Ermittlung des Hb-Gehaltes des einzelnen Erythrozyten (MCH = mittleres Zellhämoglobin). Daneben können das mittlere Zellvolumen, der Hämatokrit, die mittlere Zellhämoglobinkonzentration und die Erythrozytengröße herangezogen werden (Tab. 22; Methoden S. 10, Normalwerte Tab. 2, S. 12). Trotz dieser Vielfalt an Meßgrößen stützt sich die praktische Diagnostik bei Hb- und/oder Erythrozytenmangel differentialdiagnostisch vor allem auf den durchschnittlichen Farbstoffgehalt der Erythrozyten (MCH), und die meisten Anämieformen lassen sich in klassischer Weise bei Einhalten, Unter- oder Überschreiten der Normgrenze von 26–32 pg (1,61–1,99 fmol) als *normo-*, *hypo-* oder *hyperchrom* einstufen. Darüber hinaus gibt die Bestimmung der *Retikulozyten* (S. 11) wichtige pathophysiologische Auskünfte. Anämien mit gesteigerter Erythrozytenbildung lassen hohe Retikulozytenwerte erwarten (hyperregeneratorische Anämien), solche mit gedrosselter Erythrozytenproduktion weisen niedrige Retikulozytenwerte auf (Tab. 22).

Dabei ist allerdings zu beachten, daß hyporegeneratorische Anämien aufgrund von Baustoffmangel (Fe oder Vitamine) nach kurzfristiger therapeutischer Zufuhr von Eisen oder Vitaminen sehr rasch hyperregeneratorisch imponieren können (bis zur wünschenswerten „Retikulozytenkrise“).

Die praktische Anämieeinteilung orientiert sich am MCH:

- 25–32 pg – normochrom,
- unter 26 pg – hypochrom,
- über 32 pg – hyperchrom.

Hypochrome Anämien

Eisenmangelanämie

Am häufigsten sind hypochrome Anämien. Ihre verbreitetste Ursache sind Eisenmangelsituationen verschiedener Genese (Abb. 44). Um echten Eisenmangel rasch von Eisenverteilungsstörungen (sekundäre Anämie S. 134) zu unterscheiden, ist Bestimmung von *Eisen* und *Ferritin* nötig.

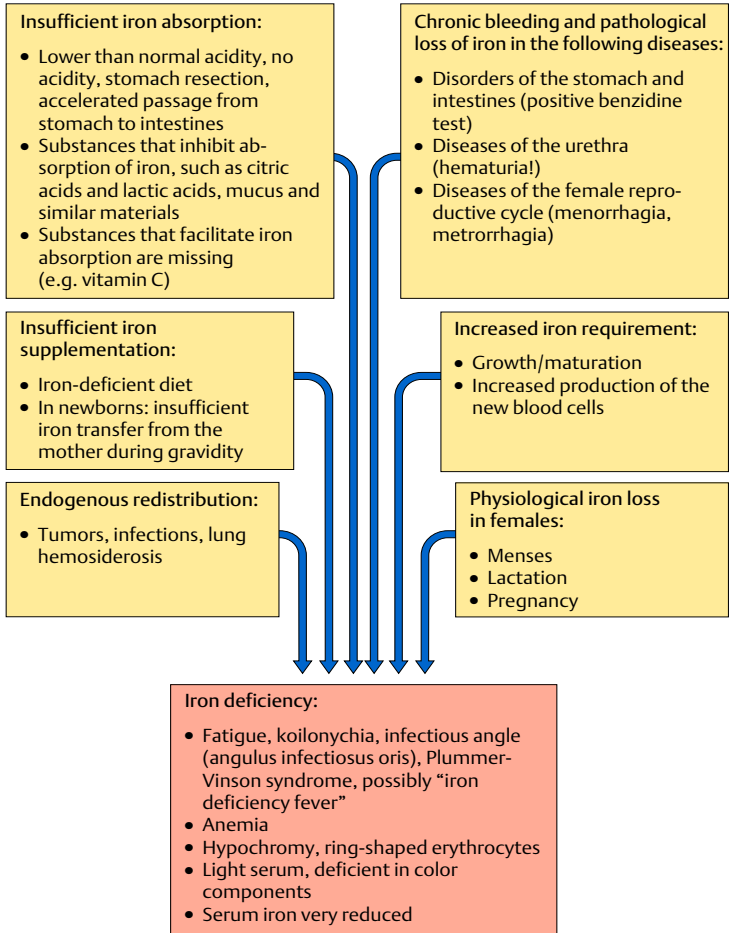


Abb. 44 Die wichtigsten Ursachen des Eisenmangels (nach Begemann).

Tabelle 22 Diagnostische Konstellation und Diagnosegang bei den wichtigsten Störungen der roten Reihe

Klinik	Hb	MCH	Erythrozytenmorphologie	Retikulozyten	Leukozyten	Segmentkernige (%)	Lymphozyten (%)	Andere Zellen	Thrombozyten
Müdigkeit Blässe (Dysphagie)	↓	↓	Anulozyten Anisozytose	↓	n	n	n	–	n/↑
u. U. Fieber Gewichtsverlust	↓	↓	Anisozytose Polikilozytose	↓	n/↑	n	n	u. U. Eosinophile ↑ Monozyten ↑ Linksverschiebung	n
Unklare Symptome	↓	↓/n/↑	alle Größen (bimorph)	↓	n/↓	n	n	–	n/↓
Akute Blutung	↓	n	n	n	n	(↑)	(↓)	–	n/↓ / ↑
Subikterus	↓	n	n oder path. u. U. Kugelnzellen	↑ ↑	n/↓	n	n	u. U. Normoblasten	n/↓
Milz ↑	↓	↓	Targetzellen	↑	n	n	n	u. U. Normoblasten	n
Blässe u. U. Infektions- und Blutungszeichen	↓	n	n	↓↓	↓	↓	↑	u. U. Monozyten ↑	↓↓
Strohblässe u. U. Alkoholanamnese	↓	↑	Makrozyten Megalozyten	↓	↓	↓	↑	u. U. übersegmentierte Granulozyten u. U. Normoblasten	↓/n
Plethora evtl. Milz	↑	n	n	n	n/↑	n	n	–	n/↑
Akute Blutungsneigung	↓	n	n	(↑)	n	n	n	–	↓↓

Diagnostische Schritte in der Reihenfolge von links nach rechts. Bei ↓ ist der nächste Schritt in der Regel überflüssig, bei ↑ fakultativ, bei → obligatorisch. n = Normalwert, ↓ = erniedrigt, ↑ = vermehrt, () Untersuchung nicht relevant

BSG	Elektrophorese	Fe	Ferritin u. a.	Transferrin	Verdachtsdiagnose	Belege/weiterführende Diagnostik	Knochenmark	Ausführlicher Text
n	n	↓	Ferritin ↓	↑	Eisenmangelanämie	Suche nach chronischer Blutung, Fe-Resorption überprüfen	Erythropoese ↑ Sideroblasten ↓ Makrophagen-eisen ↓	S. 132
↑	u. U. α ₂ ↑ γ ↑	↓	Ferritin n/↑	↓	„sekundäre Anämie“ (infektiös, toxisch, paraneoplastisch)	Auslöser-suche	Erythropoese ↓ Sideroblasten ↓ Makrophagen-eisen ↑	S. 134
n	n	↑	n/↑	↓	„sideroachrestische Anämie“, Myelodysplasie	→	Erythropoese ↑ Ringsideroblasten	S. 106
n	n	n/↓	–	n/↑	Blutungsanämie	Suche der Blutungsquelle und Ursache	(Erythropoese ↑)	S. 140
n	n	n	Haptoglobin ↓↓	(n/↓)	hämolytische Anämie,	osmotische Resistenz, Coombs-Test,	(Erythropoese ↑, Rechtsverschiebung)	S. 140
n	n	n	Haptoglobin ↓↓		speziell: Thalassämie	Hb-Elektrophorese usw.	starke Fe-Speicherung	S. 138
↑	n	↑/(n)	n/↑	(↓/n)	aplastische Anämie oder Knochenmarkskarzinose	Auslöser-suche Tumorsuche	Hypoplasie aller Reihen- oder Karzinomzellen	S. 146, 148 S. 150
n	n	n/↑	Vitamin B ₁₂ und/oder Folsäure ↓	(↓)	megaloblastische Anämie	Gastro-skopie. Antikörpernachweis, u. U. Schilling-Test	Erythropoese „megaloblastisch“	S. 152
n/↓	n	↓	↑	↑	Polyzythämie, DD: Polyglobulie	ALP, Verlauf	Erythropoese ↑	S. 162
n	n	↓	Blutungszeit ↑↑ PTT n	–	thrombozytopenische Purpura (ITP)	Auslöser-suche, u. U. Antikörper →	Megakaryozyten vermehrt	S. 166

Tabelle 23 Normbereiche für Eisen und seine Transportproteine

	Alte Einheiten	SI-Einheiten
Serumeisen		
Neugeborene	150–200 µg/dl	27–36 µmol/l
Erwachsene		
♀	60–140 µg/dl	11–25 µmol/l
♂	80–150 µg/dl	14–27 µmol/l
TEBK	300–350 µg/dl	54–63 µmol/l
Transferrin	250–450 µg/dl	2,5–4,5 g/l
Serumferritin	30–300 µg/l (15–160 µg/l Prämenopause)	

Transferrin- und TEBC-Bestimmung sind dadurch meist überflüssig. Bei Einsendungen ist niedrigtourig abzentrifugiertes Serum vorzuziehen, da bei Vollblut im Transport mechanische Erythrozytenzerstörung Eisen freisetzt. Tab. 23 gibt die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Serum-eisenwerte wieder.

Hinsichtlich der oben dargelegten Ursachen eines Eisenmangels bleibt zu betonen, daß *akute* Blutverluste eine normochrome Anämie hervorrufen; nur *chronische* Blutungen bzw. Zustände nach stärkeren akuten Blutungen machen sich über einen resultierenden Eisenmangel als hypochrome Anämien bemerkbar.

Zellbild bei Eisenmangelzuständen. Bei Erniedrigungen des Serumeisens im Rahmen einer hypochromen Anämie unter die alters- und geschlechts-abhängigen Normwerte führt die Erythrozytenmorphologie am raschesten und rationellsten weiter. Hypochrome Anämien auf dem Boden eines Eisen- und folgenden Farbstoffmangels (bei exogenem Mangel oder endogen-physiologisch gesteigertem Bedarf, s. Abb. 45) weisen in der Regel *keine starke Größenvarianz oder Formstörung* der Erythrozyten auf. Erst bei deutlicher Anämieausprägung (etwa ab 11 g/dl $\triangleq$ 6,27 mmol/l Hb) treten relativ kleine Erythrozyten (*Mikrozyten*) mit entsprechend vermindertem MCV und MCH und solche mit graubasophiler Anfärbung („polychromatische“ Erythrozyten) als Zeichen ungenügender Hämoglobinisierung auf. Bei relativ großen polychromatischen Erythrozyten handelt es sich um Retikulozyten, deren spezifische Merkmale die Supravitalfärbung darstellen kann (S. 141). In geringer Menge kommen bei schweren Eisenmangelzuständen auch Targetzellen (s. S. 139) vor.

Erst bei schwerem Farbstoffmangel (unter 8 g/dl $\triangleq$ 4,96 mmol/l) zieht sich der Farbstoff im Erythrozyten auf den Randwulst zurück, und es resultiert eine ringförmige hämoglobinierte Zelle (*Anulozyt*).

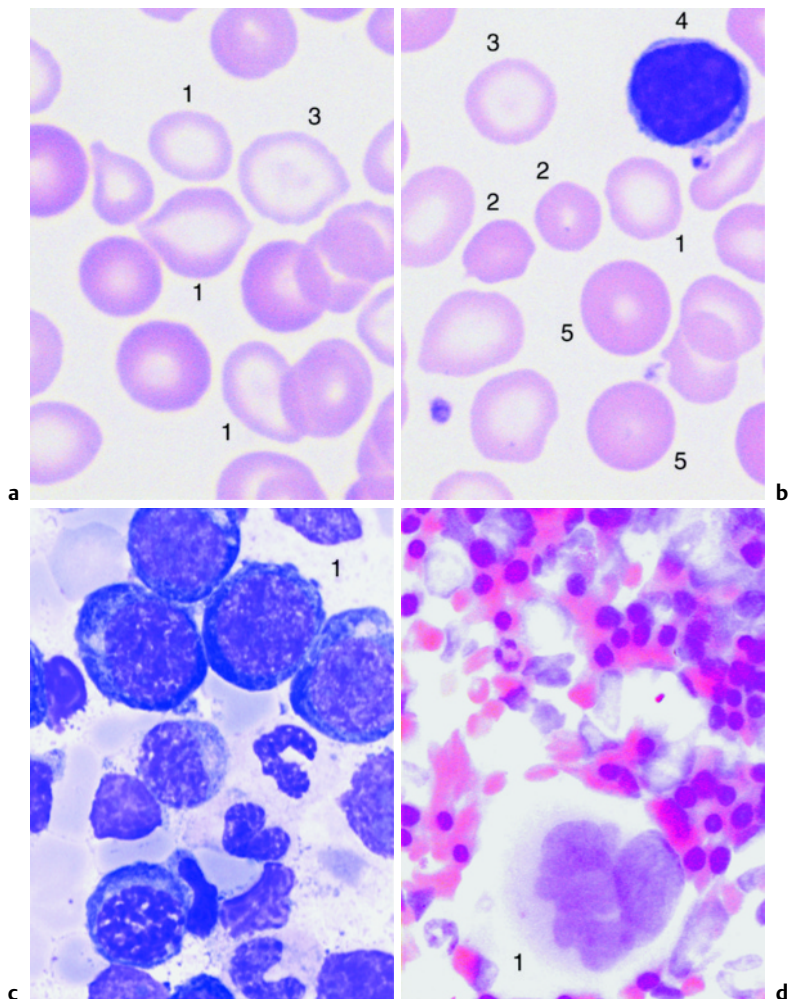


Abb. 45 Eisenmangelanämie. **a** und **b** Erythrozytenmorphologie bei Eisenmangelanämie: Anulozyten (1), Mikrozyten (2), (angedeutete) Targetzellen (3) und ein Lymphozyt (4) zum Größenvergleich. Normal große Erythrozyten (5) nach Transfusion. **c** Die Knochenmarkszytologie bei Eisenmangelanämie zeigt lediglich eine Steigerung der Erythropoese mit Verschiebung zu basophilen Erythroblasten (1). **d** In der Eisenfärbung (Berliner-Blau-Reaktion) keine Eisenniederschläge. Megakaryozyt (1).

Hypochrome „infektiös-toxische“ Anämie (sekundäre Anämie)

Unter den verschiedenen Ursachen des Mangels an Eisen für die Erythropoese, wie sie Abb. 44 (S. 129) wiedergibt, stellt eine innere Eisenverschiebung aufgrund eines „Eisensoges“ des RES bei *Infekten, toxischen Prozessen, Autoaggressionskrankheiten* und *Tumoren* eine besondere Situation dar. Da hier die Anämie ein Folgephänomen ist, wird auch der Terminus „sekundäre Anämie“ benutzt. Der MCH ist hypochrom (selten normochrom) so daß der Erythrozytenmorphologie eine besondere Rolle zukommt. Hier fallen im Gegensatz zu den exogenen Eisenmangelanämien je nach Stärke der Grunderkrankung häufig folgende Phänomene auf:

- *Anisozytose* im Sinne starker Größenschwankungen der Erythrozyten über die gewohnte Streubreite hinaus. Diese Anisozytose führt dazu, daß in fast jedem Blickfeld einzelne Erythrozyten auffallen, die doppelt bzw. halb so groß sind wie ihre Nachbarn.
- *Poikilozytose* liegt vor, wenn neben der normalen runden Form gehäuft ovale, birnen- oder tropfenförmige Erythrozyten auffallen.
- *Polychromasie* ist das dritte Phänomen in dieser Reihe unspezifischer Zeichen gestörter Erythrozytenreifung und bezeichnet eine zarte Graublaufärbung der Erythrozyten im Sinne eines stark verminderten Hämoglobingehaltes dieser unreifen Zellen.
- *Basophile Tüpfelung* als feinste Punktierung des Erythrozyten ist Zeichen einer gestörten Regeneration und kommt bei sekundären Anämien unspezifisch gehäuft vor.

Die Retikulozytenzahl ist bei „infektiös-toxischer“ Anämie so gut wie immer erniedrigt, es sei denn, eine Hämolyse oder ein akuter Blutverlust bestehen parallel.

Die *Knochenmarkanalyse* zeigt bei sekundärer Anämie in der Regel eine Reduktion der Erythropoese und eine gesteigerte und bunt-unreife Granulozytopoese („infektiös-toxisches Mark“). Diese Aussagen sind so unspezifisch, daß meist auf eine Knochenmarkpunktion verzichtet werden kann. Bei Ausschöpfung aller Labormethoden ist eine Knochenmarkzytologie bei hypochromer Anämie sehr selten nötig.

Hypochrome Erythrozyten mit starker Formvariabilität weisen auf eine sekundäre Anämie hin, meist bei infektiösen oder tumorreaktiven Situationen

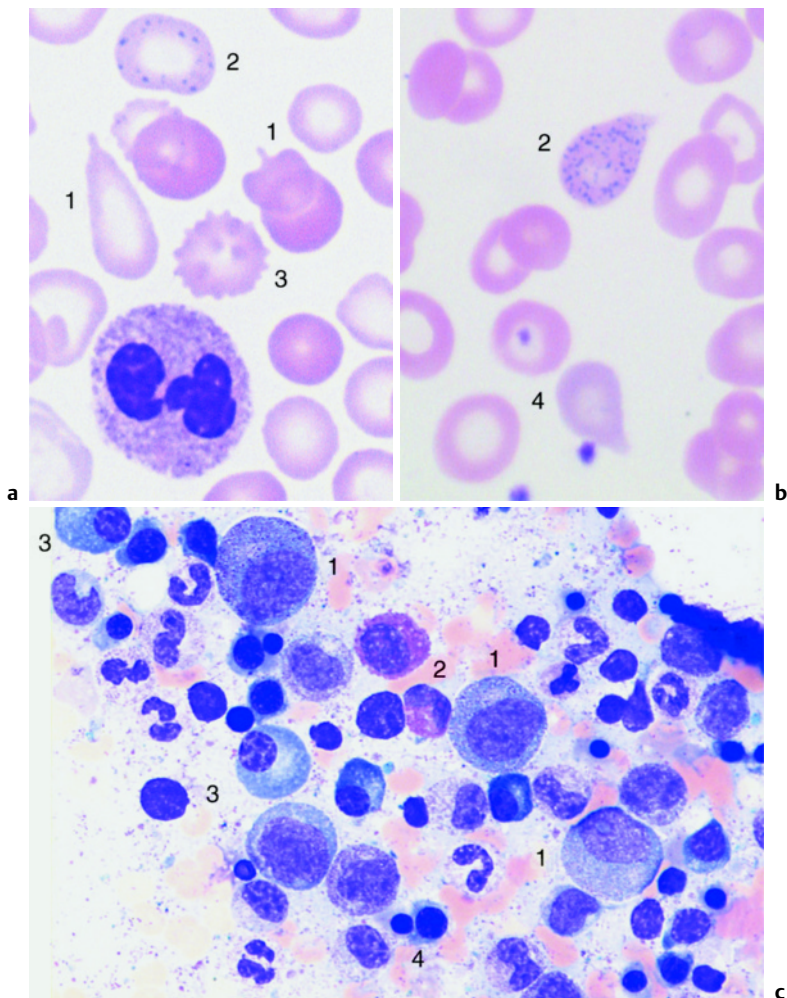


Abb. 46 Sekundäre Anämie. **a** und **b** Erythrozytenmorphologie bei sekundärer hypochromer Anämie: starke Größenvariabilität der Erythrozyten (Anisozytose), Formenvielfalt (1) (Poikilozytose), basophile Tüpfelung (2). Eine sog. Stechapfelform (3) (Echinozyt) ohne spezifische diagnostische Bedeutung. Gelegentlich zarte „Blaugraufärbung“ der Erythrozyten (4) (Polychromasie). **c** Knochenmarkübersicht bei sekundärer Anämie. Steigerung weißer Zellreihen (Promyelozyten = 1), Eosinophile (2) und Plasmazellen (3) sowie Reduktion der Erythropoese (4).

Knochenmarkzytologie bei der Diagnose hypochromer Anämien



Bei Ausschöpfung aller Labormethoden ist eine Knochenmarkzytologie bei hypochromer Anämie sehr selten nötig.

Selten ist bei voller Ausschöpfung aller übrigen diagnostischen Methoden die Knochenmarkzytologie hier streng indiziert (Tab. 22, S. 130). Meist kann sie allerdings in unklaren Situationen wenigstens eine maligne Erkrankung ausschließen helfen.

Bei **Eisenmangelanämie** verschiedenster Ursachen wird die Erythropoese kompensatorisch stimuliert. In der Zellverteilung des Markers nimmt entsprechend der relative Anteil der erythropoetischen Vorstufen zu, das Verhältnis Erythropoese zu Granulopoese steigt zugunsten der Erythropoese von 1 : 3 in Richtung 1 : 2, jedoch kaum darüber hinaus. Innerhalb der roten Reihe nehmen die unreiferen Formen, Erythroblasten und Proerythroblasten im Sinne einer „Linksverschiebung“ relativ zu (Normwerte s. Tab. 4). Diese roten Vorstufen zeigen meist keine sicheren Formanomalien, das Zytoplasma ist allerdings auch noch bei Normoblasten basophil, entsprechend der schlechten Hämoglobinisierung. In der Eisenfärbung des Markes fehlen „Sideroblasten“, also Fe-Granula-haltige Normoblasten, völlig oder sind stark erniedrigt (unter 10%, Normwert 30–40%). Konstant fehlt bei exogenem Fe-Mangel mit Anämie Eisen in den Makrophagen des Knochenmarkretikulums.

Megakaryozyten sind bei chronischen Blutungen als Ursache des Eisenmangels fast immer vermehrt, können aber auch bei Fe-Mangel anderer Ursache gesteigert proliferieren (was zu Thrombozytenvermehrung bei Eisenmangel führen kann).

Bei „*infektiös-toxischer*“ = *sekundärer Anämie* ist im Gegensatz zur exogenen Eisenmangelanämie die Erythropoese meist eher unterdrückt; Linksverschiebung und spezifische qualitative Anomalien fehlen. Die Granulopoese überwiegt und zeigt oft unspezifische „Reizerscheinungen“ und Kernplasma-Reifungsdissoziationen (z.B. noch basophiles Plasma mit promyelozytärem Granula bei reifen, „striemigen“ Myelozytenkernen).

Je nach Art des auslösenden Prozesses sind oft auch Monozyten, Lymphozyten oder Plasmazellen mäßig vermehrt, Megakaryozyten sind gelegentlich etwas gesteigert. Richtungweisend ist die Eisenfärbung des Knochenmarkes. Der „Eisensog“ des „Retikulum“zellsystems führt zu intensiver Eisenspeicherung in Makrophagen, während die roten Vorstufen so gut wie eisenfrei sind. Allerdings gibt es Kombinationen, wo ein vorbestehender Eisenmangel auch bei „infektiös-toxischem“ Prozeß zu leeren Eisenspeichern führt. Überdies ist nicht jede sekundäre Anämie hypochrom; falls z.B. gleichzeitig Alkoholismus oder Vitaminmangel vorliegen, kann sie sich hyperchrom oder normochrom ausprägen.

Hypochrome sideroachrestische Anämien (z. T. auch normo- oder hyperchrom)

Eine hypochrome Anämie, bei der die Überprüfung des Serumeisenspiegels hochnormale oder erhöhte Werte erbringt und die Erythrozyten eine *starke Anisozytose, Poikilozytose* (mit durchschnittlich erniedrigtem MCV) und *Polychromasie*, u.U. auch zarte *basophile Tüpfelung* aufweisen (Abb. 46), ist verdächtig auf eine Störung der Utilisation des reichlich vorhandenen Eisens im Sinne einer sideroachrestischen („Eisen-nicht-nutzenden“) Anämie. Dieser Verdacht läßt sich durch das *Knochenmarkbild* weiter abklären. Im Gegensatz zur infektiös-toxischen Anämie ist die rote Zellreihe breit vertreten. Das entscheidende Diagnostikum ist hier die Eisenfärbung des Markes, in der die eisentragenden roten Vorstufen (Sideroblasten) vermehrt zur Darstellung kommen (daher auch die Bezeichnung „sideroblastische Anämie“). Sie tragen das Eisen häufig ringförmig um den Kern gelagert („Ringsideroblasten“).

Die weit überwiegende Zahl der früher sog. idiopathischen sideroachrestischen Anämien ist den Myelodysplasien (s.S. 106) zuzurechnen. Wenige sind wohl hereditär oder exogen (Äthylismus, Bleiintoxikation) erklärbar.

Hypochrome Anämien mit Hämolyse

Thalassämien

Eine spezielle Situation stellt eine meist bei Patienten aus dem Mittelmeerraum auftretende hypochrome Anämie mit normaler Erythrozytenzahl, erniedrigtem MCH und klinischer Splenomegalie dar, bei der sich bei Durchsicht des Ausstrichs Erythrozyten mit einer zentralen Hämoglobinsel finden („*Schießscheiben-*“ oder „*Targetzellen*“). Diese Zellen beherrschen keineswegs das Blutbild, sondern tragen an guten Ausstrichstellen maximal zur Hälfte dieses Charakteristikums neben deutlicher Anisozytose und häufiger basophiler Tüpfelung. Gelegentlich anzutreffende *Normoblasten* weisen ganz allgemein auf Steigerungen der Erythropoese hin. Obwohl auch die *Targetzellen nicht spezifisch* sind, sondern u. a. bei schwerem Eisenmangel oder Verschlúßikterus vorkommen können, gibt die dargelegte Konstellation Anlaß, eine Hämoglobinelektrophorese anzusetzen bzw. einzusenden (ACD-Blut in einer Verdünnung von 1 : 10). Wenn diese zeigt, daß die Hämoglobinfraction HbA_2 signifikant vermehrt ist, ist die Diagnose einer *Thalassaemia minor* als der heterozygoten Form gesichert. Die homozygote *Thalassaemia major* ist ein weit schwereres und seltenes Krankheitsbild. Unter den Blutbildveränderungen fällt bei dieser Form neben den Targetzellen die Zahl roter Vorstufen auf; in der Hb-Elektrophorese überwiegt HbF (die übrigen hämolytischen Anämien sind meist normochrom s. S. 140).

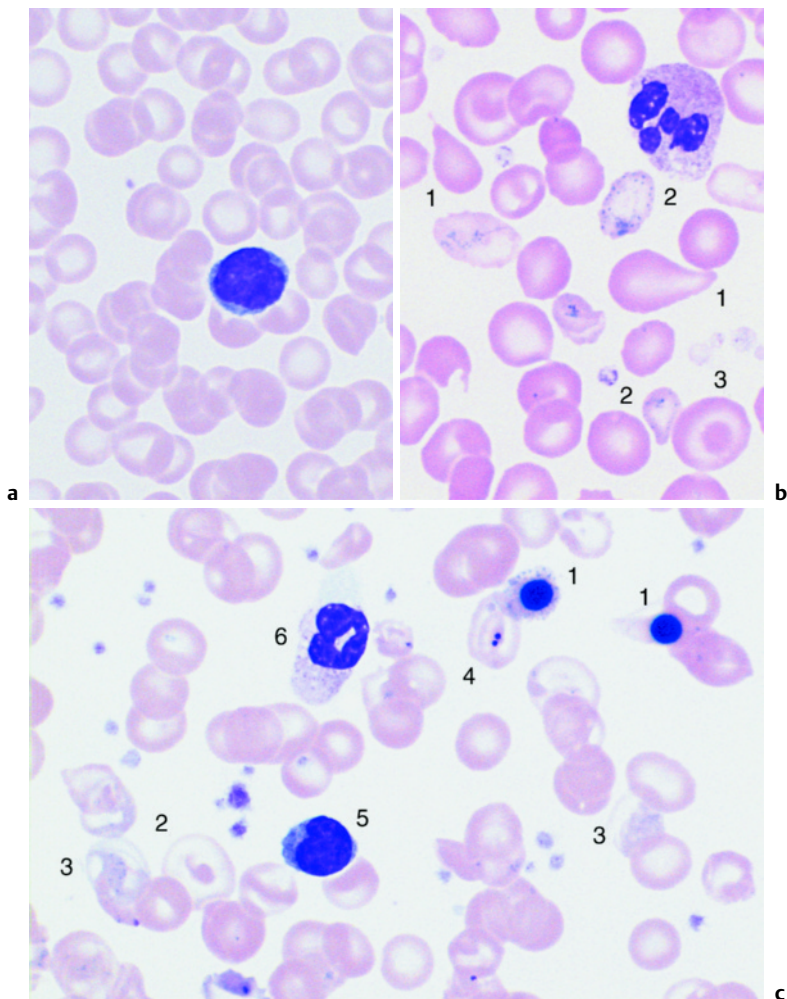


Abb. 47 Thalassämie. **a** Blutbild bei Thalassemia minor häufig ohne Targetzellen, aber absoluter Vermehrung kleiner Erythrozyten (hier im Vergleich zu einem Lymphozyt), dadurch manchmal keine Anämie. **b** Ausgeprägtere Thalassemia minor mit starker Anisozytose und Poikilozytose (1), basophiler Tüpfelung (2) und vereinzelt Targetzellen (3). **c** Blutbild bei Thalassemia major mit Erythroblasten (1), Targetzelle (2), polychromatischen Erythrozyten (3) und Jolly-Körperchen (4) (bei funktioneller Asplenie). Lymphozyt (5) und Granulozyt (6).

Normochrome Anämien

Anämien mit einer Hämoglobinisierung der Erythrozyten im Normbereich $26-32 \text{ pg} \triangleq 1,61-1,99 \text{ fmol}$) und einem durchschnittlich normalen Zellvolumen (MCV $77-100 \text{ fl}$) lassen sich vereinfacht durch 3 *Mechanismen* erklären: a) durch akute *Blutverluste* bei noch ausreichenden Baustoffreserven; b) durch gesteigerten *Zellumsatz*, der durch Reutilisation des jeweils freiwerdenden Eisens zu keiner Hypochromie führt – dies ist typisch für fast alle *hämolytischen Anämien* (außer Thalassämien s. S. 138); c) durch *Supprimierung* der Zellbildung bei normalem Eisenangebot – dies ist die Gruppe der *hypo- bis aplastischen Anämien* verschiedener Ursachen.



- bei akutem Blutverlust (Klinik, Blut im Stuhl?)
- bei Hämolysen (Retikulozyten $\uparrow$, Haptoglobin $\downarrow$, z. T. Bilirubin $\uparrow$)
- bei Knochenmarksuppression (z. B. aplastische Anämie, Retikulozyten $\downarrow$)

Normochrome hämolytische Anämien

Hämolytische Anämien entstehen durch Verkürzungen der Erythrozytenlebenszeit und unvollständige Kompensation durch gesteigerte Zellneubildung (Tab. 24).



In der Regel ist die Blutbildung im Knochenmark kompensatorisch gesteigert und kann je nach Krankheitsverlauf dauerhaft oder zeitweise den vermehrten Zellabbau unter Weiterverwendung freiwerdenden Eisens kompensieren.

Entsprechend sind im Blutbild die jungen, neugebildeten Erythrozyten = *Retikulozyten immer gesteigert* und meist einzelne *Normoblasten* anzutreffen. Oft wird nur in „Krisen“ mit akut verstärktem Zellzerfall und Retikulozytenanstiegen bis über 500% eine deutliche Anämie hervorgerufen.

Ein häufiges zelluläres Phänomen ist bei längerer Dauer die Möglichkeit von makrozytären, hyperchromen Störungen (S. 150) dadurch, daß die chronische Produktionssteigerung die körpereigenen Reserven an Folsäure erschöpfen kann („Verbrauchsperniziosa“).

Das *Knochenmark* weist eine relative und absolute Steigerung der Erythropoese auf, wobei innerhalb der roten Vorstufen bei akuter schwerer Hämolyse oft die unreiferen, bei chronischen Hämolysen die reifen Formen (orthochrome Normoblasten) stärker als im normalen Mark überwiegen. Darüber hinaus sind die Normoblasten im Hämolysemark meist auffallend nestförmig gelagert (Abb. 48), während sie normalerweise verteilter die Knochenmarkszytologie durchsetzen (Abb. 18).

„Jugendliche“ Erythrozyten (Retikulozyten) anhaltend vermehrt:
Verdacht auf Hämolyse

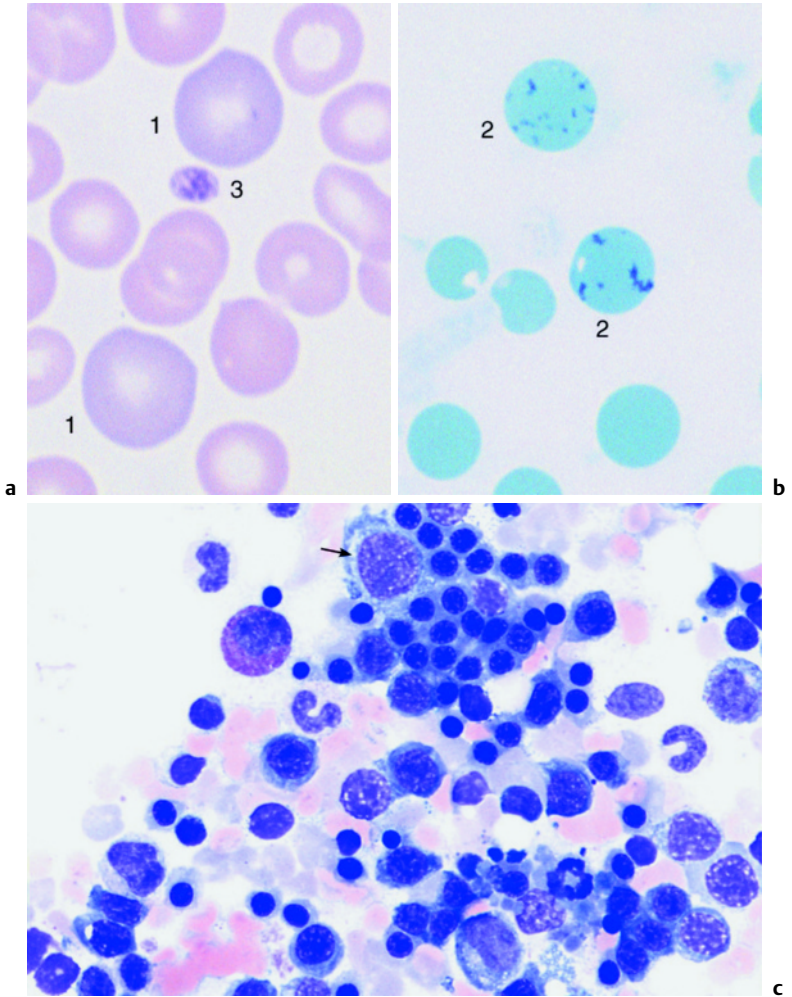
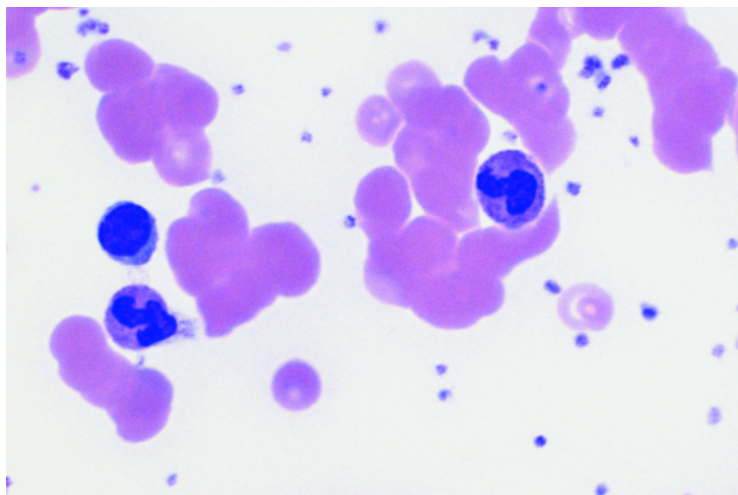


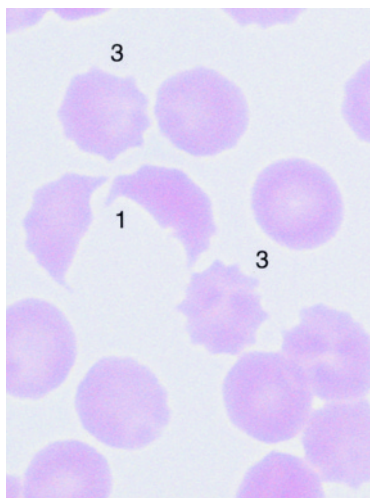
Abb. 48 Hämolytische Anämie. **a** und **b** Gerade neugebildete Erythrozyten stellen sich in der Pappenheim-Färbung (**a**) als größere, polychromatische Erythrozyten (1) dar, in der Supravitalblaufärbung weisen sie punktförmige Niederschläge auf (Retikulozyten = 2). Thrombozyt (3). **c** Knochenmarkübersicht bei hämolytischer Anämie: Steigerung der Erythropoese in meist nestförmiger Lagerung. Es überwiegen orthochromatische Erythroblasten. Beim Pfeil ein basophiler Erythroblast mit Auflockerung der Kernstruktur (sekundäres Folsäuremangelzeichen).

Tabelle 24 Ursachen der häufigsten hämolytischen Anämien

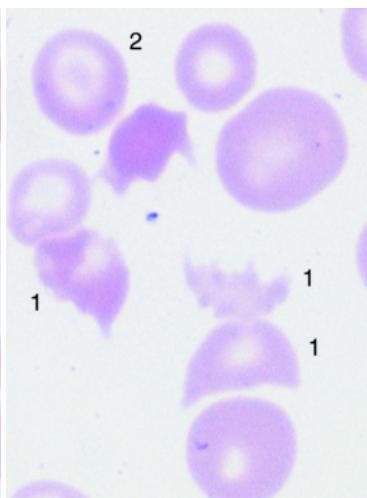
	Morphologische Besonderheiten der Erythrozyten	Weiterführende Diagnostik
Ursachen in den Erythrozyten (korpuskuläre Hämolysen)		
➤ Hereditär		
• Membranstörungen		
– Spärozytose s. S. 144	– kleine Kugelzellen	osmotische Resistenz
– Elliptozytose	– Elliptozyten	
• Hämoglobinstörungen		
– Thalassämien s. S. 138	– Targetzellen	Hämoglobin-
– Sichelzellenkrankheit s. S. 144	– Sichelzellen	elektroporese
– andere seltene Hb-Pathien keine		
• Enzymdefekte		
– Glucose-6-Phosphat-dehydrogenase	– u. U. Heinz-Innenkörper	Enzymbestimmung
– Pyruvatkinase u. v. a.	– Makrozyten	
➤ Erworben		
• paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		Succrose-Hämolyse-test, Fehlen von CD 55 (DAF) und CD59 (MIRL)
• Zieve-Syndrom	– Schaumzellen im Mark	
Ursachen außerhalb der Erythrozyten (extrakorpuskuläre Hämolysen)		
➤ Antikörperbildung		
• Isoantikörper (fetale Erythroblastose, Transfusionszwischenfälle)		Rh-Serologie
• Wäremeautoantikörper		Coombs-Test
• Kälteautoantikörper	– Autoagglutination	Coombs-Test, Kälteagglutinationstiter
• chemisch-allergische Antikörper (z. B. Cephalosporine, Methylidopa)		
➤ Physikalische oder chemische Noxen (z. B. nach Verbrennungen, Herzklappenersatz; Schwermetalle, tierische und pflanzliche Gifte)	– z. T. Heinz-Innenkörper	
➤ Mikroangiopathische Hämolyse bei hämolyt.-uräm. Syndrom, thrombotisch-thrombozytopen. Purpura, Knochenmarkkarzinosen	– Schizozyten Fragmentozyten s. S. 143	Thrombozyten ↓ Leber, Niere
➤ Infektiöse Noxen (z. B. Influenza, Salmonellen, Malaria)	– bei Malaria-Erreger s. S. 158	Erregernachweis
➤ Hypersplenismus, z. B. lymphatische Systemkrankheiten, Infektionen mit Splenomegalie, portale Hypertension		Ursachen der Splenomegalie



a



b



c

Abb. 49 Agglutinationen und Fragmentozyten. **a** Verklumpte Lagerung der Erythrozyten. Wenn dies in allen Ausstrichregionen besteht, ist ein Artefakt unwahrscheinlich: Verdacht auf serogene Agglutination (hier durch Kälteagglutinine bei Mykoplasmenpneumonie). Zwischen den Agglutinaten Thrombozyten. **b** und **c** Auffallend halbmond- und eierschalenförmige Erythrozyten: Fragmentozytose bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie. Fragmentozyten (1), Targetzelle (2) und Echinozyten (3) (letzte ohne diagnostische Relevanz).

Hämolytische Anämien mit Erythrozytenanomalien

Mikrosphärozytose. Diese korpuskuläre Hämolyseform ist durch dominanten Erbgang, Splenomegalie und lange Zeit blassen Verlauf mit gelegentlichen hämolytischen Krisen gekennzeichnet. Im Blutbild fallen besonders kleine Erythrozyten auf, wenn man sie mit Leukozyten vergleicht. Sie haben keine oder nur eine angedeutete zentrale Aufhellung, da sie nicht hantelförmig, sondern kugelförmig aufgebaut sind. Die abnorme Größenverteilung lässt sich zweidimensional ausmessen und nach Price-Jones auftragen. Die Beachtung der Ausstrichmorphologie (Abb. 50) ist hier besonders relevant, da die Automatenanalyse ein normales Zellvolumen ermittelt. Belegend ist die extrem erniedrigte osmotische Resistenz der Erythrozyten (in der NaCl-Verdünnungsreihe), Coombs-Test negativ.

Stomatozytose mit fischmundartigen Erythrozyten ist eine extrem seltene hereditäre Situation mit Hämolyse oder man findet einzelne Stomatozyten bei Leberschäden.

Hämoglobinopathien (s. auch Thalassämie S. 138). Diese zeigen häufig Targetzellen (Abb. 47).

Die *Sichelzellenanämie* kann im normalen Blutaussstrich neben Targetzellen einzelne sichelförmige Erythrozyten zeigen, meist allerdings entwickeln sich diese Formen unter Sauerstoffentzug (Abb. 50). (Abdecken eines frischen Bluttröpfens mit dem Deckglas; u. U. Provokation durch Zusatz eines Tropfens 2%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ -Lösung.) Die zugrundeliegende autosomal dominante Hämoglobinopathie wird durch Nachweis des HbS in der Hämoglobinelektrophorese bewiesen. Die homozygoten Sichelzellkranken leiden immer an einer normozytären chronischen Hämolyse; unter Provokationsbedingungen (O_2 -Mangel, Infekte) treten schwere Krisen mit Mikrothrombosierungen durch die deformierten Erythrozyten ein. Bei Heterozygotie (HbS-Merkmalsträger) besteht keine klinische oder hämatologische Symptomatik, sie kann jedoch durch O_2 -Mangel ausgelöst werden. Nicht selten Kombination mit anderen Hb-Pathien, z. B. Thalassämie.

Fragmentozytose (Schistozytose). Wenn bei erworbener hämolytischer Anämie ein Teil der Erythrozyten wie fragmentiert in Eierschalen-, Helm-, Dreiecks-, oder Halbmondform erscheint (Abb. 49), kann dies auf eine Veränderung der Kapillarstrombahn im Sinne einer Mikroangiopathie oder auf disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) hinweisen. *Mikroangiopathische hämolytische Anämien* entwickeln sich im Rahmen der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP, Moschcowitz) und den verwandten Syndromen: bei Kindern (hämolytisch-urämisches Syndrom HUS), bei Graviden (HELLP-Syndrom), sowie bei Knochenmetastasierung solider Tumoren.

Auffallende Erythrozytenmorphologie bei Anämie: Mikrosphärozytose und Sichelzellanämie

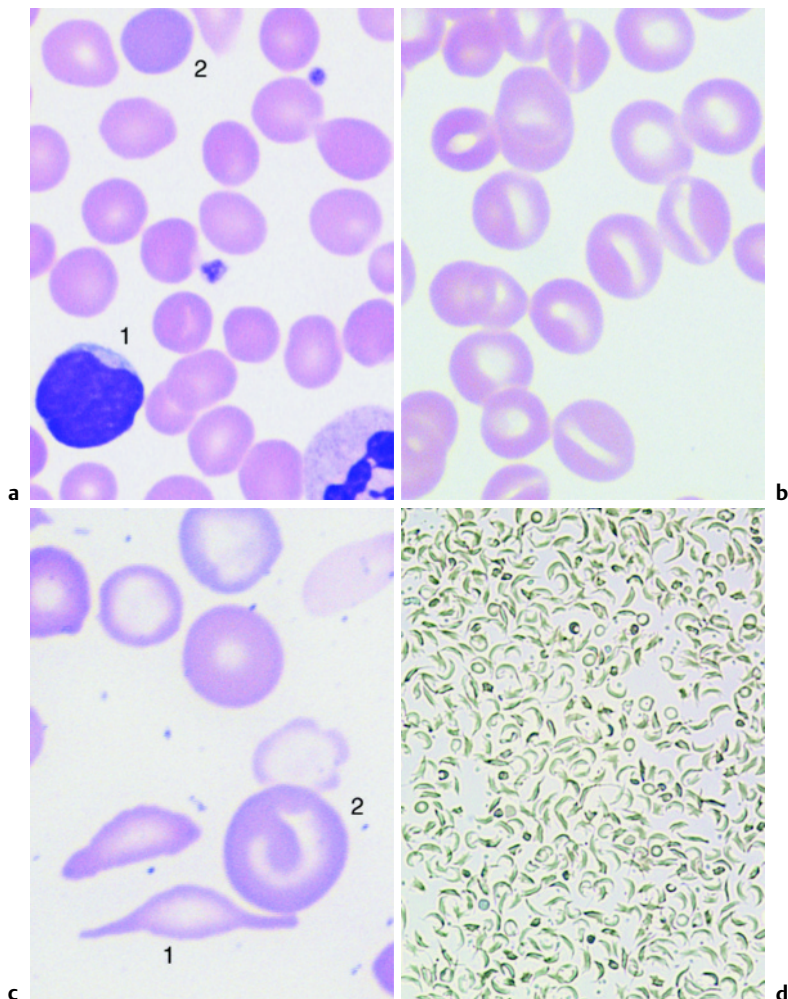


Abb. 50 Mikrosphärozyten und Sichelzellen. **a** Im Vergleich zu einem Lymphozyten (1) durchwegs auffallend kleine Erythrozyten ohne zentrale Aufhellung: Mikrosphärozyten (Durchmesser $< 6 \mu\text{m}$). Polychromatischer Erythrozyt (2). **b** Erythrozyten nicht mit runder, sondern mit länglicher Aufhellungszone: Stomatozyten. Nur selten Ursache einer hämolytischen Anämie. **c** Bei Sichelzellanämie kommen nativ nur in homozygoten Fällen die typischen Zellen (2) zur Darstellung, sonst meist nur Targetzellen (2). **d** Sichelzelltest unter Sauerstoffarmut: Im vorliegenden homozygoten Fall nehmen fast alle Erythrozyten die Sichelform an.

Normochrome renale Anämie (z. T. auch hypo- und hyperchrom)

Eine normochrome Anämie muß auch daran denken lassen, daß jede Niereninsuffizienz nach wenigen Wochen zu einer Anämie führt. Bei chronischer Niereninsuffizienz ist sie obligat und kann Hb-Werte um 6 g/dl erreichen. Die Ursache liegt in der gestörten Bildung des erythropoesesteuierenden Hormons Erythropoetin (dessen Bestimmung aus dem Serum ein wichtiges Diagnostikum ist); überdies ist die Erythrozytenüberlebenszeit leicht verkürzt.

Das qualitative Blutbild ist morphologisch bis auf eine Poikilozytose unauffällig; die Retikulozytenzahlen sind oft noch normal. Das Knochenmark zeigt keine signifikanten charakteristischen Veränderungen und ist so zur Diagnostik hier ungeeignet.

Bei der Interpretation von Anämie bei Niereninsuffizienz wird man im Kontrast zum normochromen Regelfall allerdings häufig auch andere Konstellationen antreffen: Eine hypochrome Anämie weist auf den zur Niereninsuffizienz führenden reaktiven Prozeß (z. B. Pyelonephritis, Glomerulonephritis) hin, der zu einer sekundären hypochromen Anämie führt; bei Dialysepatienten entwickelt sich zudem häufig ein Eisenmangel. Chronische Niereninsuffizienzen können zu Folsäuremangel führen, Dialysetherapie verstärkt ihn. So erklären sich auch hyperchrome Anämien bei Nierenerkrankungen.

Knochenmarkplasien

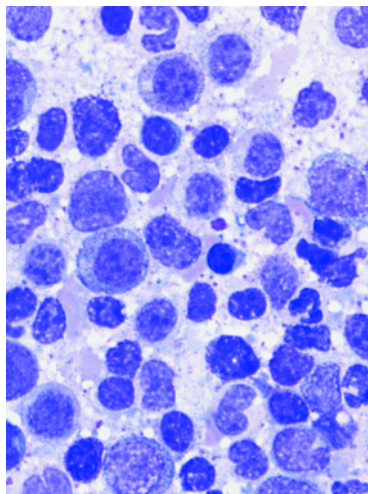
Reine Aplasien der roten Reihe (Erythroblastopenie)

Erythroblastopenien im Sinne reiner aplastischer Störungen der roten Zellreihe sind extrem selten. Eine angeborene Form wurde als Blackfan-Diamond-Anämie beschrieben. Erworbene akut-transitorische Erkrankungen im Erwachsenen- und Kindesalter sind meist auf virale Infekte (Parvovirus B19) zurückzuführen. Eine chronische erworbene Erythroblastophthase geht häufig mit einem Thymom einher und ist hier autoimmunologischer Genese.

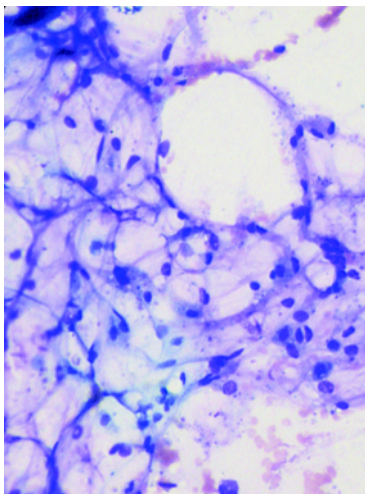
Die Anämieform bei reiner Erythroblastophthase ist normochrom, weißes Blutbild und Thrombozyten weisen keine richtungsweisenden Störungen auf. Naturgemäß ist die Retikulozytenzahl extrem erniedrigt, gegen Null.

Das Knochenmark zeigt bei all diesen Formen eine gut ausgebildete Granulo- und Megakaryopoese, aber ein (mehr oder weniger) komplettes Fehlen der Erythropoese.

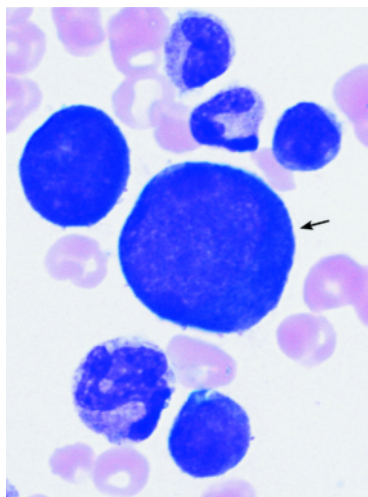
Bei unklarer Zellverminderung in einer oder mehreren Reihen:
Knochenmark kann verschiedene Formen der Aplasie zeigen



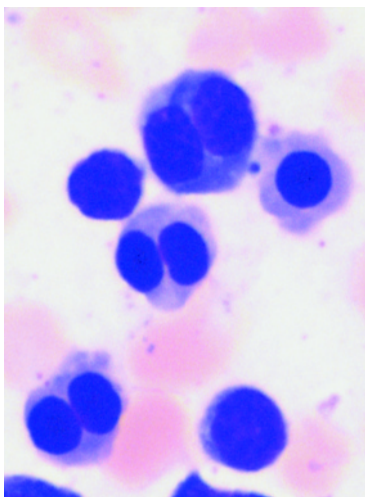
a



b



c



d

Abb. 51 Formen der Knochenmarkaplasie. **a** Knochenmarkzytologie bei Erythroblastopenie: Es finden sich ausschließlich gereizte Elemente der Granulopoese. Die Megakaryopoese (hier nicht dargestellt) ist unauffällig. **b** Knochenmarkaplasie: Die Hämatopoese fehlt völlig, nur Fett- und Stromazellen. **c** Riesenerythroblast (Pfeil) im Knochenmark bei akuter Parvovirus-B19-Infektion. **d** Auffallend doppelkernige Erythroblasten im Knochenmark eines Patienten mit kongenitaler dyserythropoetischer Anämie (CDA Typ II).

Differentialdiagnostisch sind in diesem Zusammenhang sehr seltene kongenitale dyserythropoetische Anämien (CDA) zu nennen, die meist in Kindheit oder Jugend schon manifest werden, sich normo- oder makrozytär ausprägen und im Knochenmark eine gesteigerte Erythropoese mit mehrkernigen Erythroblasten, Kernzersprengungen und Zytoplasma-Brücken zeigen. Es werden 3 Typen unterschieden (Typ II trägt das sog. „HEMPAS“-Antigen, wodurch die Zellen im Serumsäuretest hämolsysieren).

Aplasien aller Knochenmarkreihen (Panmyelopathie, im weiteren Sinne Panmyelophthase, aplastische Anämie)

Eine Verminderung der Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten mit Progredienz u. U. bis zu völligem Zellverlust in diesen Reihen ist weit häufiger als die reinen Erythroblastopenien und immer erworben (bis auf das seltene pädiatrische Fanconi-Syndrom mit sichtlichen Mißbildungen).

Pathomechanisch liegt dieser bedrohlichen Erkrankung oft eine chemische, seltener eine virale Schädigung der blutbildenden Stammzellen zugrunde; zusätzlich scheinen autoaggressive Immunreaktionen der T-Lymphozyten mitzuspielen.

Der Begriff „Panmyelopathie“ ist ein Synonym für „aplastische Anämie“ im weiteren Sinn und „Panmyelophthase“.

Im Blutbild entwickelt sich relativ rasch eine normochrome Anämie mit starker Retikulozytenverminderung, ein allmählich völliges Fehlen der Granulozyten, später auch der Monozyten. Die Thrombozyten sind meist stark mitbetroffen.

Die noch vorhandenen Zellelemente aller Reihen sind qualitativ normal, naturgemäß durch die zugrundeliegende Noxe oder interkurrente Infekte allerdings oft reaktiv gereizt (z. B. toxische Granulationen). Das *Knochenmark* fällt bei der Aspiration für die Zytologie oft schon durch geringe Bröckelbildung auf. Selten allerdings erfolgt völlige *Punctio sicca*.

Das austreichbare Material zeigt ungewohnte Bilder (Abb. 51): Oft überwiegen Züge und Inseln von Zellen des Knochenmarkstromas, sog. „Retikulumzellen“, die normalerweise im Aspirat kaum auffallen. Sie zeigen in der Regel keine Phagozytosezeichen. Daneben liegen locker Lymphozyten, Plasmazellen, Gewebsbasophile und Makrophagen. Je nach der Phase des aplastischen Prozesses können Reste der hämatopoetischen Reihen anzutreffen sein. Gelegentlich läuft der gesamte Prozeß nur fokal ab. Daher ist bei jedem zytologisch unzureichenden oder verdächtigen Zytologiebefund bei Trizytopenie unerklärlicher Genese auch eine Knochenmarkhistologie durchzuführen.

Differentialdiagnose von Zellverminderung in mehreren Reihen (Bi- oder Trizytopenie):

- ▶ Zytopenien mit *Hyperplasien* des Markes sind meist bei genauer Analyse als *Myelodysplasien* zu definieren (S. 106), sofern sie nicht durch vermehrten Zellabbau (z. B. Hypersplenismus) bedingt sind.
- ▶ Zytopenien mit *Markfibrose* weisen auf Erkrankungen des *myeloproliferativen Formenkreises* hin (S. 114) oder sind Folgen direkter toxischer oder entzündlicher Einwirkungen.
- ▶ Zytopenien können sich natürlich auch durch *Infiltration* des Markes durch fremde Zellen (Karzinome, Sarkome) erklären, die nicht in jeder Knochenmarkaspiration erfaßt werden (daher in unklaren Situationen: immer Histologie).
- ▶ Zytopenien können auch bei schwerem *B₁₂-* oder *Folsäuremangel* entstehen (dabei aber hyperchrome Anämie, S. 152).
- ▶ Zytopenien kommen auch bei *Expansion maligner hämatopoetischer Zellen* im Mark zustande und werden leicht verkannt, wenn diese Zellen nicht im Blut erscheinen wie bei *Plasmozytom* und nicht ausschwemmenden = „aleukämischen“ *Leukämien* und *Lymphomen*.
- ▶ Zytopenien entwickeln sich natürlich auch nach schweren *Strahlen-* oder *Zytostatikaeinwirkungen*. Hier sind weniger Blutbild und Knochenmark, sondern die Expositionsanamnese zur sicheren Abgrenzung gegenüber einer Panmyelopathie im dargestellten Sinne geeignet.
- ▶ Zytopenien durch *Panmyelopathiemechanismen* (s. oben); Auslöser Tab. 25.

Tabelle 25 Substanzen, die als Ursache einer Panmyelopathie gesichert oder wahrscheinlich sind

Analgetika, Antirheumatika	Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, andere nichtsteroidale Antirheumatika Goldpräparate, Penicillamin
Antibiotika	Chloramphenicol, Sulfonamide
Antikonvulsiva	Hydantoine
Thyreostatika	Carbimazol, Methimazol
Sedativa	Phenothiazine
Andere Medikamente	Cimetidin, Tolbutamid
Insektizide	Hexachlorcyclohexan und andere chlorierte Kohlenwasserstoffe
Lösungsmittel	Benzol
Viren	z. B. Hepatitis, CMV



Bei jeder unklaren Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie mögliche Auslöser (Tab. 25) absetzen.

„Panmyelophthise = aplastische Anämie“ ist ein akutes Krankheitsbild, nur durch intensive Therapie überwindbar (Glucocorticoide, Cyclosporin, Antilymphozytenglobulin).

Knochenmarkkarzinosen und andere verdrängende Prozesse

Anämien auf dem Boden einer Knochenmarkinfiltration durch verdrängend wachsende, metastasierende Tumorzellen können prinzipiell normochrom sein. Allerdings prägen sie sich (durch die indirekten Einwirkungen der Grunderkrankung) häufiger hypochrom im Sinne einer sekundären Anämie aus.

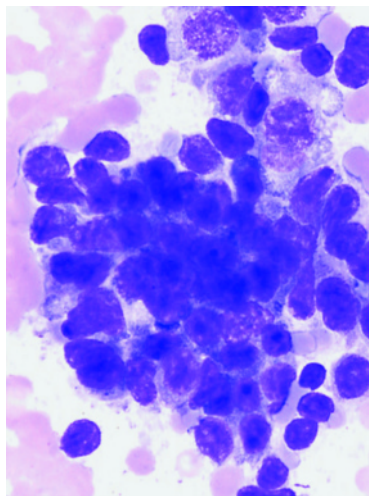
An die Möglichkeit einer Knochenmarkkarzinose muß man besonders denken, wenn *Normoblasten im Differentialblutbild* (Abb. 9a, S. 33) als Zeichen einer zerstörten Knochenmark-Blut-Schranke auffallen. Meist führt eine Knochenmarkkarzinose früher oder später auch zu Verminderung in anderen Zellreihen, speziell der Thrombozyten.



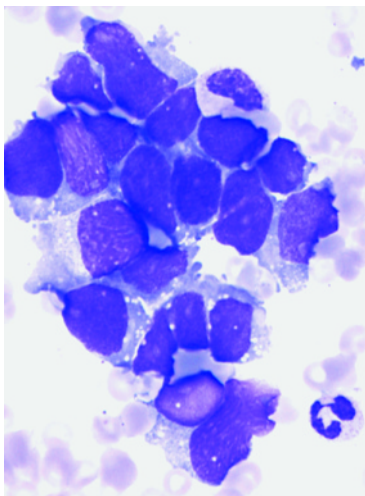
Knochenmetastasierung maligner Tumoren betrifft selten und oft erst spät den Knochenmarkraum und damit die Blutbildung. Am häufigsten infiltrieren Metastasen vom kleinzelligen Bronchialkarzinom und Mammakarzinom das Knochenmark.

Von den Auswirkungen der direkten Knochenmarkinfiltration müssen differentialdiagnostisch die Phänomene einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MHA) bei Tumoren (S. 144) abgegrenzt werden. Karzinose und MHA können natürlich auch kombiniert vorliegen.

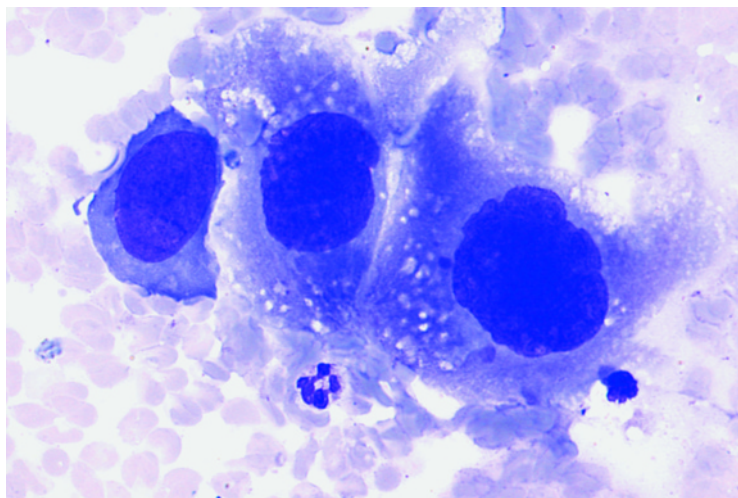
Die *Knochenmarkzytologie* zeigt in diesen Situationen meist eine allgemein verminderte Dichte der hämatopoetischen Zellen mit den Zeichen eines reaktiven Markes wie bei „sekundärer Anämie“ (S. 134); nur in einzelnen Blickfeldern, oft am Ausstrichrand, stößt man auf atypische Zellelemente, die nicht sicher einer hämatopoetischen Blastenfamilie zugeordnet werden können. Entscheidend ist ihre enge, *nestförmige Gruppierung*. Sie sind mindestens so groß wie Myeloblasten oder Proerythroblasten (z. B. bei kleinzelligem Bronchialkarzinom), meist jedoch deutlich größer. Eine Artdiagnostik des Tumors ist kaum sicher möglich (außer z. B. bei Melanom). Bei unklaren Situationen oder negativem Zytologiebefund oder *Punctio sicca* ist eine Knochenmarkhistologie u. U. mit Immunhistologie unumgänglich, da eine Metastasierung ja nestförmig, fokal erfolgt und so nicht in jedem Aspirat erfaßt sein muß.



a



b



c

Abb. 52 Knochenmarkkarzinose. **a und b** Übersichtsbilder von Knochenmark mit inselförmiger „Infiltration“ durch einen homogenen Zelltyp (**a**) bzw. durch einen scheinbar variablen Zelltyp, wobei aber der Typ von Chromatin und Zytoplasma bei allen Zellen identisch ist: Knochenmarkkarzinose bei Mammakarzinom (**a**) bzw. nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (**b**). **c** Insel entdifferenzierter Zellen im Knochenmark, die keiner Hämatopoieselinie zuzuordnen sind: Knochenmarkkarzinose hier bei embryonalem Hodentumor.

Hyperchrome Anämien

Bei Patienten mit deutlichen Anämiezeichen, u. U. in Form „strohiger Blässe“ und mit atrophischer Zungenschleimhaut, gelegentlich mit gleichzeitigen neurologischen Zeichen einer gestörten Tiefensensibilität, gibt oft schon die Betrachtung des Blutausstrichs richtungsweisende Auskünfte. Bei deutlicher Poikilozytose und Anisozytose fällt die Größe der Erythrozyten besonders bei einem Vergleich mit Lymphozyten auf, deren Durchmesser sie überschreiten (sog. Megalozyten). Demnach handelt es sich um eine *makrozytäre* und (sofern man die Knochenmarkszellen meint) meist gleichzeitig *megaloblastäre Anämie* mit einem mittleren Zelldurchmesser über $8\text{ }\mu\text{m}$ und einem Zellvolumen (MCV) meist über $100\text{ }\mu\text{m}^3$. Die Ermittlung des MCH zeigt, daß der Hb-Gehalt der Zellen im Schnitt über 36 pg ($1,99\text{ fmol}$) liegt, die Anämie also *hyperchrom* ist.

Nur bei gleichzeitigem schwerem vorbestehendem Eisenmangel kann die Kombination makrozytärer Zellen mit hypochromem MCH im Sinne einer „bimorphen Anämie“ vorkommen.

Tabelle 26 Häufigste Ursachen hyperchromer Anämien

Vitamin-B ₁₂ -Mangel	Folsäuremangel
Mangelernährung – z. B. Ziegenmilch – z. B. Vegetarier – Alkoholismus	Mangelernährung – z. B. chronischer Abusus von Wein u. Spirituosen
Resorptionsstörungen – genuine perniziöse Anämie – Zustand nach Gastrektomie – Ileumresektionen – Morbus Crohn – Sprue, Glutensensibilität – Darmdivertikulose – exokrine Pankreasinsuffizienz – Fischbandwurm	Resorptionsstörungen – z. B. Sprue
	Bedarfssteigerung – Gravidität – hämolytische Anämie
	Interferenz/Antagonismus – Phenylhydantoin – zytostatische Antimetaboliten – Trimethoprim – orale Kontrazeptiva – Antidepressiva – Alkohol

Trotz seltener anderer Ursachen (Tab. 26) leiden fast alle Patienten mit hyperchromer Anämie an *Vitamin-B₁₂-* und/oder *Folsäuremangel*. Da der Mangel dieser essentiellen Bausteine nicht nur die DNA-Synthese der Erythrozytenbildung, sondern auch die der übrigen Zellreihen betrifft, resultiert im Laufe der Zeit eine wechselnd stark ausgeprägte *Panzytopenie*.

Große Erythrozyten fallen auf: Verdacht auf hyperchrome makrozytäre Anämie; im Knochenmark meist „megaloblastisch,“

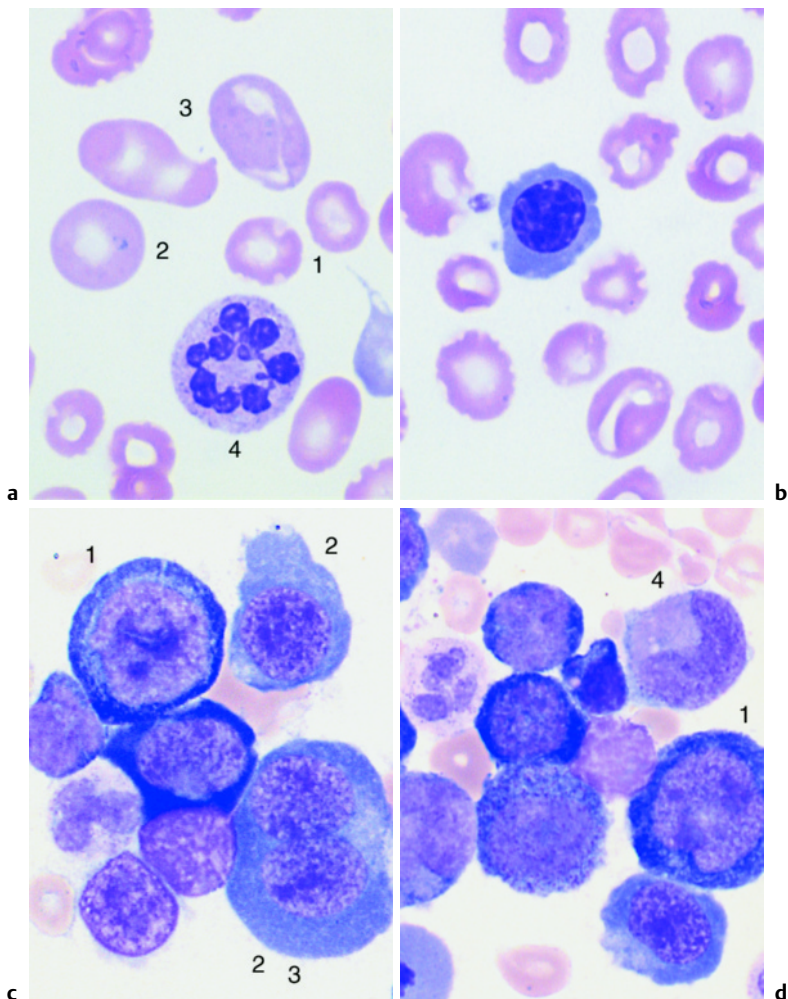


Abb. 53 Hyperchrome Anämie. **a** Starke Anisozytose; neben normal großen Erythrozyten (1) Makrozyten (2) große ovaloide Megalozyten (3). Übersegmentierter Granulozyt (4). **b** Bei hyperchromer Anämie können rote Vorstufen ins Blut gelangen. Hier ein polychromatischer Erythroblast. **c** und **d** Knochenmark bei megaloblastärer Anämie: geringer (1) oder starke Kernauflockerungen (2) z. T. mit Doppelkernigkeit (3). Häufiges Auftreten von Riesenformen bei stabkernigen Granulozyten und Metamyelozyten (4).

Die Segmentkernigen zeigen als Zeichen der Reifungsstörung einen erhöhten Anteil mit 4 und 5 Segmenten (Übersegmentierung). Zudem sind die Retikulozyten vermindert (können aber auch normal sein), und das Eisen ist erhöht oder normal.



In ihren hämatologischen Ausprägungen unterscheiden sich megaloblastische Anämien bei Folsäure- oder Vitamin-B₁₂-Mangel nicht.

Tab. 26 gibt mögliche Ursachen wieder; hierzu bleibt hervorzuheben, daß die „genuine“ *perniziöse Anämie* seltener ist als symptomatische Ursachen eines Vitamin-B₁₂-Mangels. Bei perniziöser Anämie sind neben dem magenbiptischen Befund einer atrophischen Gastritis meist Antikörper gegen Belegzellen und Intrinsic factor aus dem Serum nachweisbar.

Unter den Ursachen des Folsäuremangels spielt der *chronische Alkoholismus* (mit diätetischem Folsäuremangel, gestörter Absorption und gesteigertem Erythrozytenumsatz) eine Rolle; andererseits entwickeln viele Alkoholiker mit normalen Vitamin-B₁₂- und Folsäurespiegeln schwere hyperchrome Anämien mit spezieller Knochenmarkmorphologie, die offenbar einem eigenen Pathomechanismus gehorchen (u.a. Pyridoxinmangel).

Das *Knochenmark bei megaloblastischer Anämie* (Abb. 53) ist immer auffallend zeldicht. Große bis mittelgroße rundkernige Blasten bestimmen das Bild der Erythropoese. Sie liegen in variabler Größe vor; ihr Chromatin ist entweder sehr locker „grobretikulär“ wie aus Sand; deutliche Nukleolen prägen sich aus; das Zytoplasma ist meist tief basophil mit perinukleärer Aufhellung. Diese Formen lassen sich als reifungsgestörte Proerythroblasten und Makroblasten interpretieren. Da die Übergänge zwischen den unreiferen und reiferen megaloblastisch gestörten Zellen fließend sind, faßt man alle Formen als „*Megaloblasten*“ zusammen.

Die Granulopoese ist von den Myelozyten an auffällig und entwickelt charakteristische lockerkernige Riesenformen, die man der Myelozyten- bis Stabkernigenstufe zuzuordnen versucht, bei denen es sich wohl aber meist um reifungsgestörte Myelozyten handelt. Segmentkernige sind, wie im Blut, oft übersegmentiert. Auch Megakaryozyten weisen eine Übersegmentierung ihrer Kerne oder viele Einzelkerne auf. In der Eisenfärbung sind eisenhaltige Retikulumzellen und Sideroblasten vermehrt; vereinzelt können sich Ringsideroblasten ausbilden. Sämtliche genannten Veränderungen verschwinden nach Vitamin-B₁₂-Zufuhr in der Erythropoese schon nach 3 Tagen, in der Granulopoese nach 1 Woche. In der Differentialdiagnose sind mit Bezug auf die Ursachen in Tab. 26 folgende Erkrankungen hervorzuheben: *toxische Alkoholschädigung* (hierbei vakuolisierte Proerythroblasten), *hämolytische Anämien* (Retikulozytenzahl erhöht), *Myelodysplasien* (Knochenmarkbild Abb. 37, S. 109).

Bei der Differentialdiagnose hyperchromer Anämien bei älteren Patienten vor allem an das myelodysplastische Syndrom (MDS) denken!

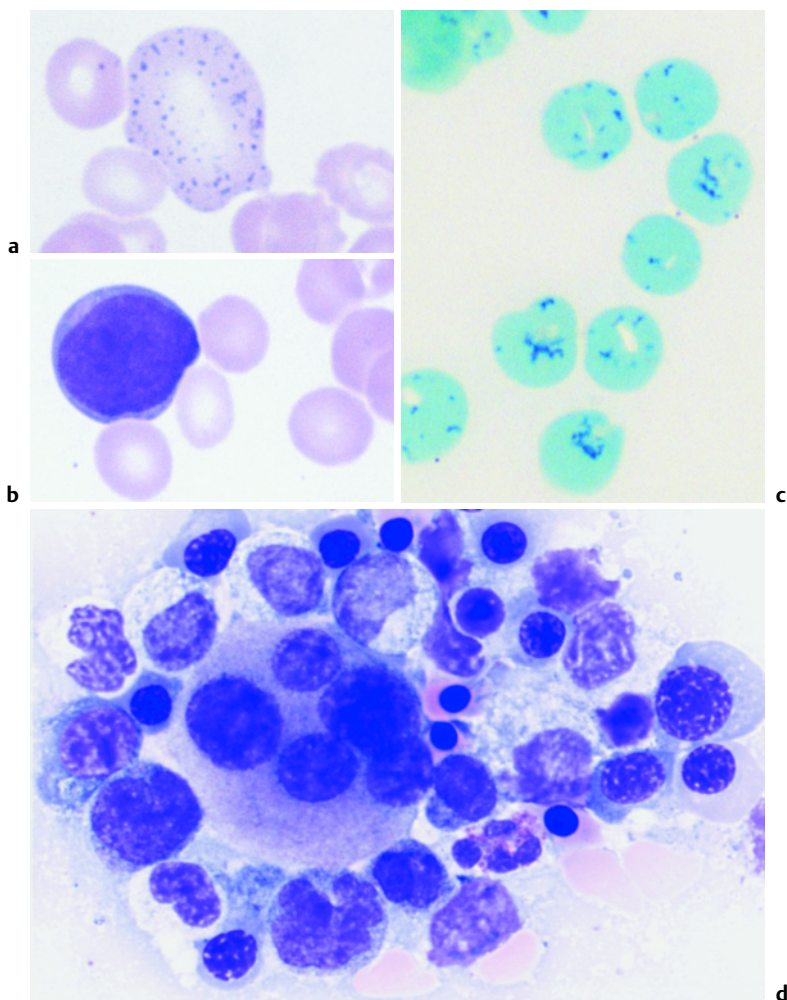


Abb. 54 MDS als Differentialdiagnose der hyperchromen Anämie. **a** Starke basophile Tüpfelung in einem Makrozyten (bei Myelodysplasie). **b** Myeloblast mit hyperchromen Erythrozyten als Beispiel für myelodysplastisches Blutbild als Differentialdiagnose der hyperchromen Anämien. **c** Ein hoher Anteil von Retikulozyten spricht gegen eine megaloblastische Anämie und für Hämolyse (hier bei Pyruvat-kinasedefekt). **d** Knochenmark bei Myelodysplasie (Typ RAEB); klinisch hyperchrome Anämie.

Erythrozyteneinschlüsse

Die Erythrozyten sind in der panoptischen Färbung in der Regel relativ regelmäßig hämoglobiniert und zeigen nur in der Supravitalfärbung (S. 155) die Reste ihrer Ribosomen als Substantia granulofilamentosa in den Retikulozyten. Unter besonderen Bedingungen fallen beim Präparationsvorgang der Erythrozyten Ribosomen aus, die als *basophile Tüpfelung* auch mit Giemsa-Lösung sichtbar werden (Abb. 55a). Bei Feten und Säuglingen ist dies ein normales Phänomen; im Erwachsenenalter ist ihm bei geringer Ausprägung nur eine unspezifische Aussagekraft, vergleichbar der einer Anisozytose im Sinne unspezifischer reaktiver Prozesse, zuzuweisen. Erst ein großer Anteil an basophil getüpfelten Erythrozyten bei gleichzeitiger Anämie läßt an ihr spezielles Vorkommen bei Thalassämie, Bleiintoxikation und sideroblastischen Anämien denken. Durch Abspaltung eines Chromosoms aus der Teilungsspindel können kleine, dichte Kugeln von 1 µm Durchmesser im Normoblasten entstehen, die nicht mit dem Kern zusammen ausgestoßen werden, sondern exzentrisch im Erythrozyten als *Howell-Jolly-Körper* liegenbleiben (Abb. 55b u. c). In der Regel werden solche Zellen rasch von der Milz sequestriert. Konstant bei Zustand nach Milzexstirpation, selten auch bei Hämolysen und megaloblastischen Anämien, können sie jedoch in einer Größenordnung über 1% in Erythrozyten beobachtet werden.

Diese Howell-Jolly-Körperchen sind in der normalen, panoptischen Färbung sichtbar. Supravitalfärbungen (wie bei der Retikulozytenzählung, S. 11) können einzelne globuläre, der Zellmembran anliegende Niederschläge sichtbar machen, die als *Heinz-Innenkörper* bezeichnet werden. Sie stellen ein seltenes Phänomen dar, das auf instabile Hämoglobine seltener familiärer Hämolysen oder schwere toxische Hämolysen hinweisen kann (S. 144).

Eine ellipsenförmige, eosinophil-violette, zarte Ringstruktur in Erythrozyten wird als *Cabot-Ring* bezeichnet (Abb. 55d). Er entsteht nicht, wie seine Form nahelegt, aus Resten der Kernmembran, sondern wohl aus Fasern der mitotischen Teilungsspindel. Das Vorkommen solcher Ringe ermöglicht keine spezifischen Aussagen, da es bei allen schweren Anämien gelegentlich zu derartigen Ringbildungen kommen kann. Läßt sich jedoch keine Erklärungsmöglichkeit für eine schwere Anämie finden, paßt dieses Zeichen zum Verdacht einer beginnenden idiopathischen Erythropoese Störung (wie z.B. Panmyelopathie, schwelende Leukose oder Leukämie).

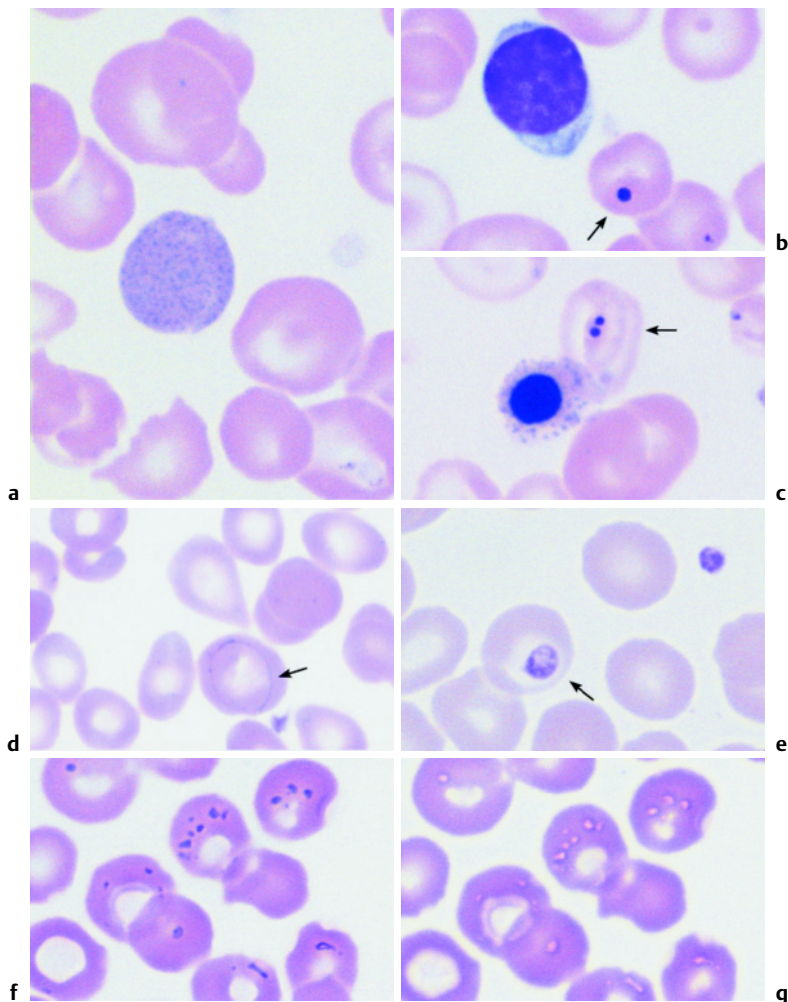


Abb. 55 Erythrozyteneinschlüsse. **a** Polychromatischer Erythrozyt mit feiner und dichter basophiler Tüpfelung. **b** Erythrozyt mit Jolly-Körperchen (Pfeil) neben Lymphozyt (nach Splenektomie) **c** Erythrozyt mit zwei Jolly-Körperchen (Pfeil) neben orthochromatischem Erythroblast mit basophiler Tüpfelung (Thalassämie, in diesem Fall mit funktioneller Asplenie). **d** Erythrozyt mit zartem Cabot-Ring (Pfeil) (hier bei Osteomyelosklerose). **e** Auf Erythrozyten gelagerte Thrombozyten (Pfeil). **f** und **g** Fixations- und Färbeartefakte.

Diagnose von Malaria aus dem Blutbild

Im Blut können verschiedene Parasiten erscheinen, so z. B. Trypanosomen und Filarien. Hiervon besitzt wohl nur die Diagnosestellung bei Malaria in unseren Breiten praktische Relevanz, und der Befall der Erythrozyten bietet andererseits Verwechslungsmöglichkeiten, die eine Kenntnis der prinzipiellen Formen der Malariaplasmodienmorphologie angeraten scheinen lassen.

Bei *rezidivierendem Fieberanstieg* und grippeartigen Symptomen nach Rückkehr aus tropischen Gebieten ist an Malaria zu denken. Der Nachweis ist im normalen Blutaussstrich oder angereichert im „dicken Tropfen“ möglich, wobei in der letzten Technik die Erythrozyten hämolysiert sind und die Erreger frei vorliegen. Je nach dem Stadium der Plasmodienreife kann man morphologisch völlig verschiedene Formen, gelegentlich auch nebeneinander, in den Erythrozyten antreffen. Sie weisen für jeden Erregertyp zarte spezifische Unterschiede auf, deren Analyse dem Tropenmediziner überlassen bleibt, wenn der betreuende Hausarzt das grundsätzliche Vorliegen einer Malaria erkannt hat. Der Spezialist kann dann eine Zuordnung zu *Plasmodium vivax* (Erreger der Tertiana), *Plasmodium falciparum* (Erreger der Tropica), *Plasmodium malariae* (Erreger der Quartana) vornehmen (Tab. 27, Abb. 56). Die meisten Erkrankungen werden durch *Plasmodium vivax* (42%) und *falciparum* (43%) ausgelöst.

Die morphologischen Leitcharakteristika für alle Malariaformen lassen sich auf folgende grundlegende Formen reduzieren: Die erste Entwicklungsstufe der Erreger in meist relativ großen Erythrozyten sind kleine ringförmige Gebilde mit einer zentralen Vakuole, die man *Trophozoiten* (oder *Siegelringstadium*) nennt (Abb. 57). Oft fällt vor allem das punktförmige Zentrum auf, das an einen Jolly-Körper erinnern kann, und erst genauestes Suchen nach dem zarten Ring erbringt die Diagnose. Vereinzelt kommen sogar mehrere Ringformen in einem Erythrozyten vor. Alle befallenen Zellen können eine rötliche Punktierung – „Schüffner“-Tüpfelung – zeigen. Dieses Stadium füllt die Vakuolen dann allmählich durch Teilungen aus und entwickelt die *Schizonten* (Abb. 56), die bald die gesamte Erythrozytenfläche mit durchschnittlich 10 – 15 Kernen einnehmen und zum Teil braunschwarzes Pigment einlagern. Schizonten zerfallen schließlich unter Rupturierung der Erythrozyten und Fieberanstieg, und die einzelnen Teile (Merozoiten) dringen erneut in Erythrozyten ein.

Parallel zur agamen Vermehrung entwickeln sich aus Merozoiten *Gamonten*, die immer einkernig bleiben und den ganzen Erythrozyten mit ihrem getüpfelten Zelleib ausfüllen können; die großen dunkelblauen Formen (Makrogameten) entsprechen weiblichen Zellen (Abb. 57d), die kleineren, hellblauen Formen (Mikrogameten) den männlichen Zellen. Makrogameten überwiegen meist. Ihre Weiterentwicklung erfolgt im Magen der sich infizierenden Anophelesmücke.

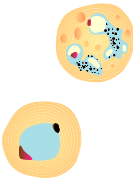
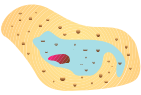
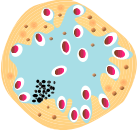
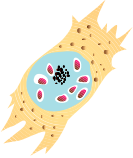
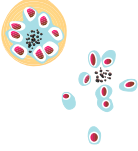
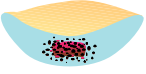
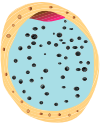
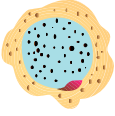
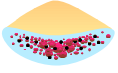
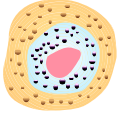
	Plasmodium falciparum	Plasmodium vivax	Plasmodium ovale	Plasmodium malariae
Young trophozoite				
Intermediate trophozoite				
Mature schizont				
Mature macrogametocyte				
Mature microgametocyte				

Abb. 56 Differentialdiagnose der Malaria plasmodien im Blutausschlag (aus Kayser, F., u. a.: Medizinische Mikrobiologie. Thieme, Stuttgart 1993).

Die Darstellung erfolgte hier am Beispiel der erythrozytären Phasen von *P. vivax*, da die Malaria tertiana die häufigste Form ist und die morphologischen Grundzüge einer Plasmodieninfektion am deutlichsten zeigt.

Tabelle 27 Parasitologische und klinische Merkmale der Malaria (aus Diesfeld, H., G. Krause: Praktische Tropenmedizin und Reisemedizin. Thieme, Stuttgart 1997)

Krankheit	Erreger	Exoerythrozytäre Phase ≅ Inkubationszeit	Erythrozytäre Phase	Klinische Merkmale
Malaria tropica	<i>P. falciparum</i>	7 – 15 Tage bildet <i>keine</i> Leberhypnozoiten	48 Std., periodisches Fieber jedoch selten	potentiell tödlicher Verlauf Therapieresistenz verbreitet i. d. R. keine Rezidive nach erfolgreicher Abheilung
Malaria tertiana	<i>P. vivax</i> <i>P. ovale</i>	12 – 18 Tage bildet Leberhypnozoiten	48 Std.	benigne Verlaufsform Rezidive bis 2 J. nach Infektion benigne Verlaufsform Rezidive bis 5 J.
Malaria quartana	<i>P. malariae</i>	18 – 40 Tage bildet <i>keine</i> Leberhypnozoiten	72 Std.	benigne Verlaufsform Rezidive bis 30 J. nach Infektion möglich

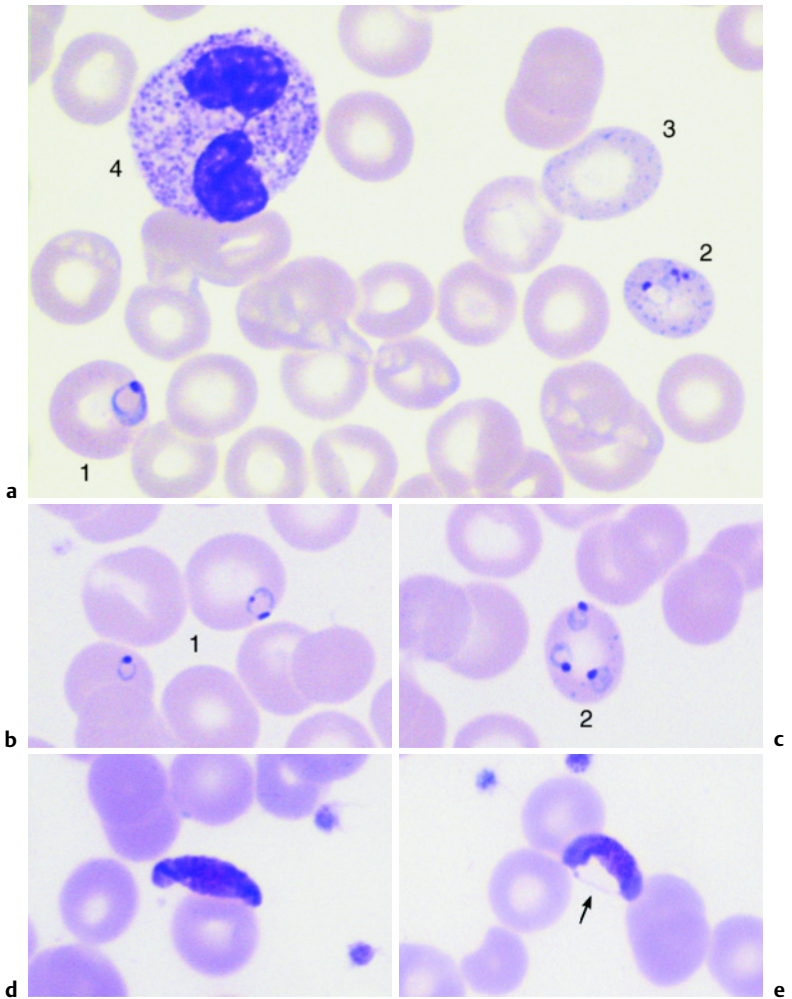


Abb. 57 Blutbild bei Malaria. **a** Trophozoiten bei *Plasmodium falciparum* (*Malaria tropica*). Einfache Siegelringform (1), Doppelbefall in basophil getüpfeltem Erythrozyten (2). Basophil getüpfelter Erythrozyt ohne Plasmodium (3) und toxisch granulierter segmentkerniger neutrophiler Granulozyt (4). **b** und **c** *Plasmodium falciparum*: Einfachbefall durch zarte Trophozoiten (1), Mehrfachbefall (2). **d** und **e** Im Gametozytenstadium der *Malaria tropica* scheinen die Erreger extraerythrozytär zu liegen (**d**), bei Pfeil jedoch Reste der Erythrozytenmembran (**e**). Systematik der Malariaeinschlüsse s. S. 159.

Polycythaemia vera und sekundäre Erythrozytosen (Polyglobulie)

Vermehrungen von Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokritwerten über den Normbereich mit *Ursachen außerhalb der Hämatopoese* (und das ist die Mehrzahl) bezeichnet man als *sekundäre Erythrozytosen* oder *Polyglobulien*. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Streuung der „Normalwerte“ breit ist und speziell für Männer die Normalwertverteilung bis zu 55% Hkt reichen kann (!).

Tabelle 28 Ursachen sekundäre Erythrozytosen

Verminderte O ₂ -Transportkapazität Verminderte Blut-O ₂ -Sättigung	– Carboxyhämoglobinbildung bei chronischen Rauchern – Höhenhypoxie, COPD – Herzfehler (Rechts-links-Shunt) – Hypoventilationen (z. B. bei Adipositas)
Verminderte O ₂ -Freisetzung Renale Hypoxien	– kongenitaler DPG-Mangel – Hydronephrosen, Nierenzysten – Nierenarterienstenosen
Autonome Erythropoetinproduktion	– Nierenkarzinom – Adenom

Die Gesamtsituation ist bei der *autonomen Steigerung* der roten Blutbildung im Sinne einer *Polycythaemia vera (PV)*, anders. Die *Polycythaemia vera* als „primäre Erythrozytose“ ist eine maligne Stammzellenstörung unklarer Genese und den *myeloproliferativen Syndromen* zuzurechnen (S. 112). So sind eine gleichzeitige Steigerung der Leukozyten (mit Basophilenvermehrung) und der Thrombozyten sowie im weiteren Verlauf Übergänge in eine Osteomyelosklerose häufig.

Revidierte Diagnosekriterien bei PV (nach Pearson u. Messinezy 1996)

- A1 erhöhte Erythrozytenmasse
- A2 fehlende Ursache für sekundäre Polyglobulie
- A3 tastbare Splenomegalie
- A4 Klonalitätsmarker (z. B. PRV₁-Gen)
- B1 Thrombozytose (> 400 G/l)
- B2 Leukozytose (> 10 G/l)
- B3 Splenomegalie (Ultraschall)
- B4 Endogene erythrozytäre Kolonien

Diagnostisch: A1 + A2 + A3/A4 oder A1 + A2 + 2 × B

Die *Knochenmarkzytologie* bietet bei Polyglobulie und Polyzythämie eine Steigerung der Erythropoese. Wenn zusätzlich Megakaryozyten, Granulopoese, Basophile und Eosinophile gesteigert sind, ist eine PV wahrscheinlicher.

Knochenmarkanalyse trägt zur Differentialdiagnose zwischen sekundärer Erythrozytose (Polyglobulie) und Polycythaemia vera bei

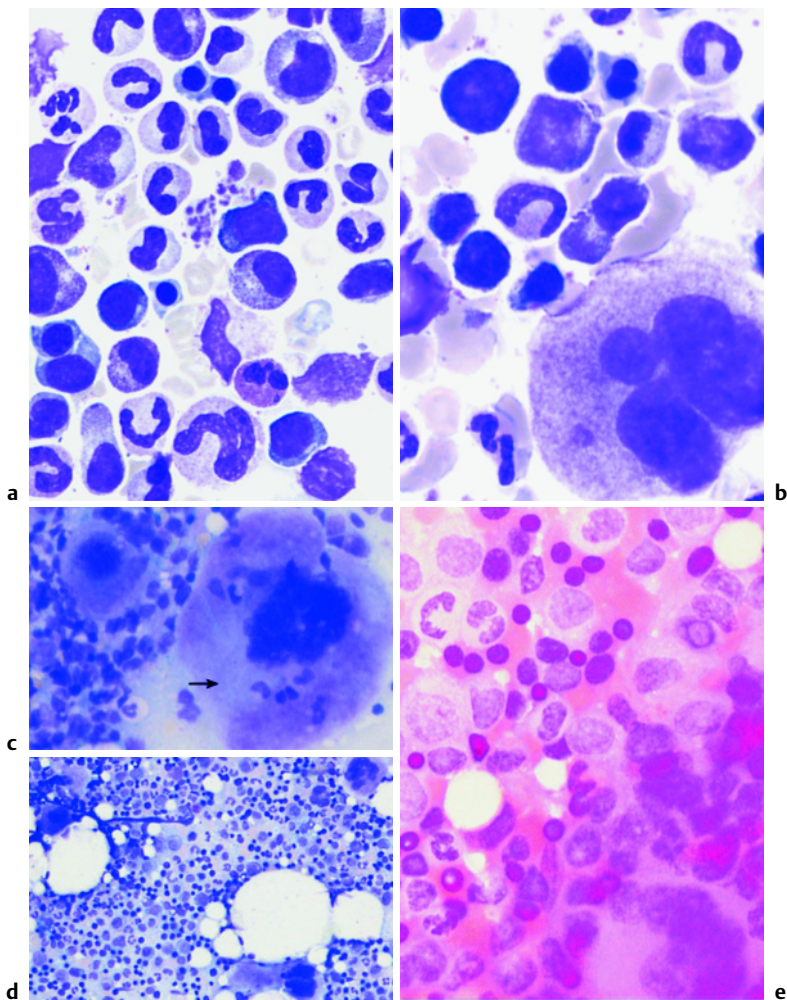


Abb. 58 Polycythaemia vera und Polyglobulie. **a** Bei reaktiven Polyglobulien (sekundären Erythrozytosen) meist nur Steigerung der Erythropoese. **b** Bei Polycythaemia vera ist auch die Megakaryopoese (und oft auch die Granulopoese) mit gesteigert. **c** Knochenmarkübersicht bei Polycythaemia vera mit hyperlobuliertem Megakaryozyt (Pfeil). **d** Knochenmarkübersicht bei Polycythaemia vera mit gesteigerter Zelldichte und Vermehrung der Megakaryozyten. **e** Eisenfärbung: bei Polycythaemia vera kein Speichereisen.

Störungen der Thrombozyten



EDTA in Blutabnahmeröhrchen kann zu Aggregationen führen (Pseudothrombozytopenie). Kontrolle in Citrat ist erforderlich.

Der klinische Typ spontaner, kleinfleckiger (petechialer) Blutungsneigung in Haut und Schleimhäute, der bei Verletzungen zu mittelgroßen subkutanen „Ekchymosen“ zerfließt, ist Anlaß, eine Störung der Thrombozyten (oder des Gefäßsystems) zu vermuten.

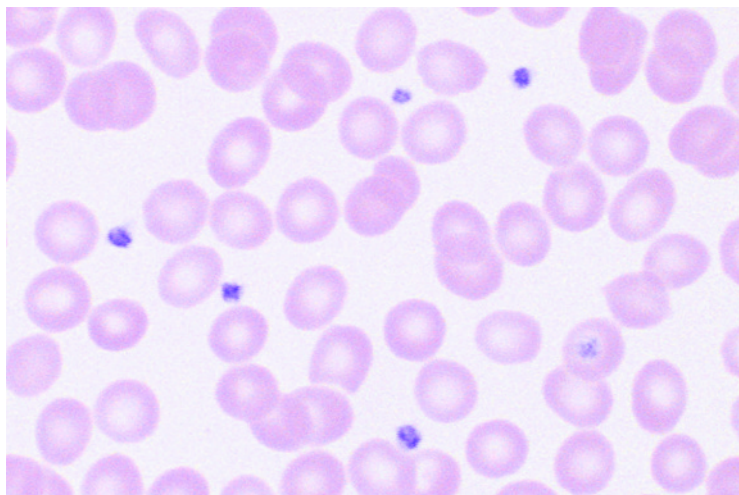
Thrombozytopenie

Thrombozytopenien durch vermehrten Verbrauch (Umsatzsteigerung)

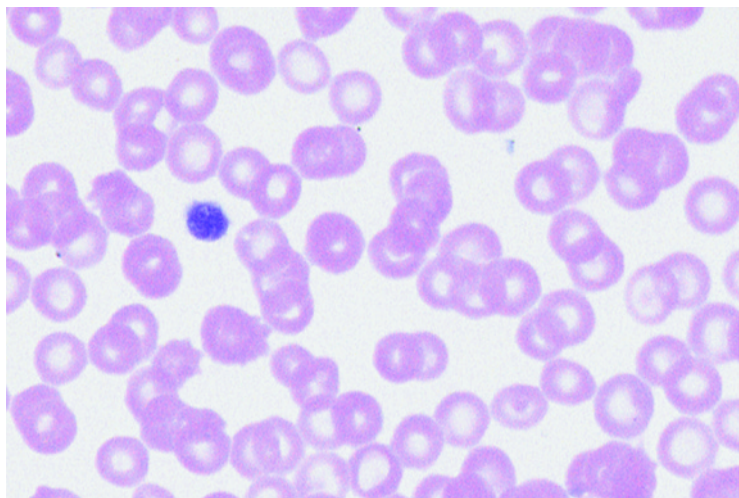
Bei diesem Pathomechanismus kann auffallen, daß unter den wenigen Thrombozyten des Blutausstriches gehäuft größere, d. h. jüngere Formen vorliegen.

Das *Knochenmark* weist bei diesen Thrombozytopenien eine gesteigerte (oder wenigstens normale) Megakaryozytenzahl auf. Dabei kann auch hier eine Vermehrung jüngerer Formen mit ein oder zwei Kernen auffallen (Abb. 60).

Medikamentös induzierte Immunthrombozytopenie. Analog dem Mechanismus der medikamenteninduzierten Agranulozytose schlagen sich hier Komplexe aus Antikörpern gegen ein Medikament und diesem Auslöser an Thrombozyten nieder und führen zu deren raschem Abbau in Makrophagen (Tab. 29). Häufigste Auslöser sind Analgetika/Antiphlogistika (NSAR) und Antibiotika.



a



b

Abb. 59 Formen der Thrombozytopenie. **a** Blutbild mit normaler Dichte und Größe der Thrombozyten. **b** Blutausstrich mit deutlich verminderter Thrombozytendichte und Steigerung der Größe, typisch wie hier bei Immunthrombozytopenie.

Tabelle 29 Häufigste Auslöser medikamentös induzierter Immunthrombozytopenie

Analgetika	Chinin	Isoniazid
Antibiotika	Digitalispräparate	Methyldopa
Antikonvulsiva	Furosemid	Spironolacton
Arsenpräparate	Goldsalze	Tolbutamid
Chinidin	Heparin!	

„**Idiopathische**“ **Immunthrombozytopenie (ITP)**. Die Namensgebung ist eher historisch, denn oft findet sich ein Auslöser.

- Postinfektiöse = akute Form meist bei Kindern nach Röteln, Mumps oder Masern.
- Chronische idiopathische thrombozytopenische Purpura („Morbus Werlhof“ im ungenauen klinischen Sinn).
Ohne faßbaren Auslöser entwickeln sich Thrombozytenantikörper. Es handelt sich also um eine primäre Autoaggressionskrankheit gezielt gegen Thrombozyten.

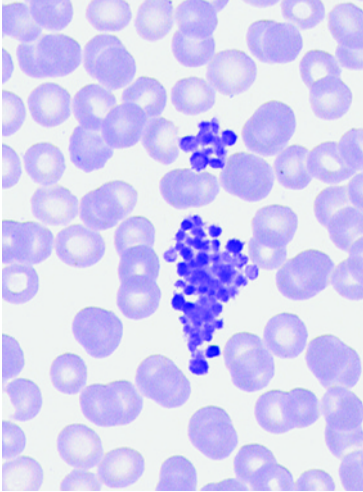
Sekundäre Immunthrombozytopenien, z. B. bei Lupus erythematoses und anderen Vaskulitiden, Lymphomen, Tuberkulose.

Posttransfusionspurpura. Auftreten meist bei Frauen ca. 1 Woche nach einer Transfusion. Oft vorangegangene Transfusionen oder Graviditäten.

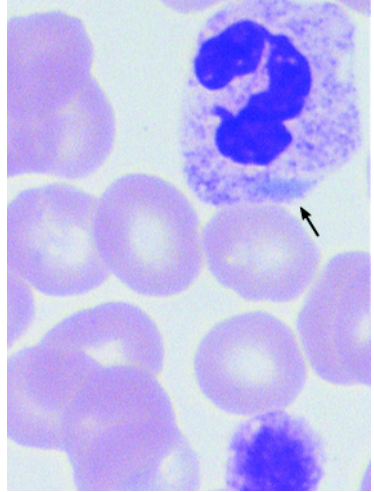
Thrombozytopenie bei Mikroangiopathie. Hierzu zählen TTP (s. S. 144) und Verbrauchskoagulopathie.

Thrombozytopenie bei Hypersplenismus, unabhängig von dessen Genese.

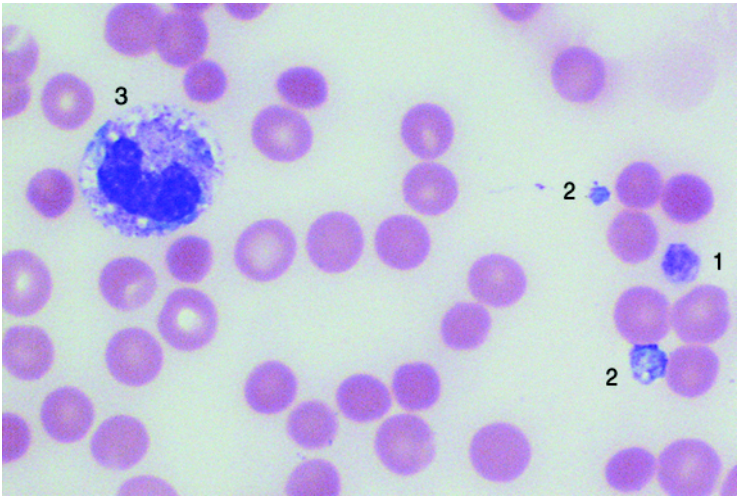
Abb. 59 Fortsetzung. **c** Blutausschlag bei Pseudothrombozytopenie. Die Thrombozyten sind nicht frei und diffus verteilt, sondern lagern in Agglutinaten. Dadurch in Automatenzählung Thrombozytopenie. **d** Riesenthrombozyt (so groß wie ein Erythrozyt) bei Thrombozytopenie. Döhle-artige bläuliche Einlagerung (Pfeil) in dem normal granulierten segmentkernigen neutrophilen Granulozyten: May-Hegglin-Anomalie. ►



c



d



e

Abb. 59 e Großer Thrombozyt (1) bei Thrombozytopenie. Thrombozytenartige Abspaltungen von zerstörten Granulozyten (Zytoplasmafragmente) (2), welche die gleiche Struktur und Anfärbbarkeit des Zytoplasmas wie stabkernige Granulozyten (3) haben. Klinisch Zustand bei Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie. Zytoplasmafragmente werden bei der Automatenzählung bei den Thrombozyten mit erfaßt.

Thrombozytopenien durch verminderte Zellproduktion

Das Blut zeigt hierbei wenige, meist kleine und pyknotische („alte“) Thrombozyten, das Knochenmark enthält sehr wenige, qualitativ allerdings meist unauffällige Megakaryozyten.

Ursachen von Thrombozytopenien durch verminderte Zellproduktion

Chronischer Alkoholismus. Z.T. Überlappung mit Umsatzsteigerung und Folsäuremangel möglich.

Chemische und radiologische Noxen. Zytostatika führen naturgemäß je nach Dosis obligat zu direkter Verminderung der Megakaryozyten. Größere therapeutische Strahlenfelder im Bereich blutbildenden Markes haben die gleichen, häufig über viele Monate anhaltenden Folgen.

Virusinfekte. Masern, Mononukleose (EBV, CMV), Röteln und Influenza können (meist bei Kindern) wechselnde Thrombozytopenien auslösen. Hierbei betrifft das Virus direkt Megakaryozyten. Allerdings kann es auch zu antithrombozytären Antikörpern bei solchen Infekten kommen (S. 166), so daß der Pathomechanismus der von Werlhof bei Kindern beschriebenen parainfektösen Thrombozytopenie in einer Bildungsstörung und/oder Abbausteigerung der Thrombozyten liegen kann.

Neoplastische und aplastische Erkrankungen im Knochenmark. Alle Neoplasien der Knochenmarkzellreihen (z.B. Leukämien, Lymphome, Plasmozytom) ebenso wie ihre Vorformen (z.B. Myelodysplasie) führen ebenso zu progredienter Thrombozytopenie wie Panmyelophthisen und Knochenmarkinfiltration durch die metastatischen Elemente solider Tumoren.

Vitaminmangel. Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Mangel verschiedener Ursachen (S. 152) betreffen auch die rasch proliferierenden Megakaryozyten. Hier resultiert oft noch vor Anämie und Leukozytopenie eine Thrombozytopenie des Blutes, während man im Knochenmark reichlich reifungsblokierte Megakaryozyten antrifft.

Konstitutionelle Erkrankungen. Eine amegakaryozytäre Thrombozytopenie ohne eine der obigen Ursachen ist extrem selten. (Bei Kindern angeboren mit Radiusaplasie. Bei Erwachsenen wohl oft als Frühzeichen einer Leukose, MDS oder Panmyelophthise.

Das *Wiskott-Aldrich-Syndrom* (Thrombozytopenie, Immundefekt, Ekzeme) geschlechtsgebunden-rezessiv (Knaben) weist eine Thrombozytopenie bei ineffektiver Megakaryopoese auf.

Die *May-Hegglin-Anomalie* zeigt Thrombozytopenie mit Riesenthrombozyten und Döhle-Körper-ähnlichen Granulozyteneinschlüssen (dominanter Erbgang).

Formvarianten der Thrombozyten und Megakaryozytenmorphologie des Knochenmarkes sind diagnostische Hilfen bei Thrombozytopenien

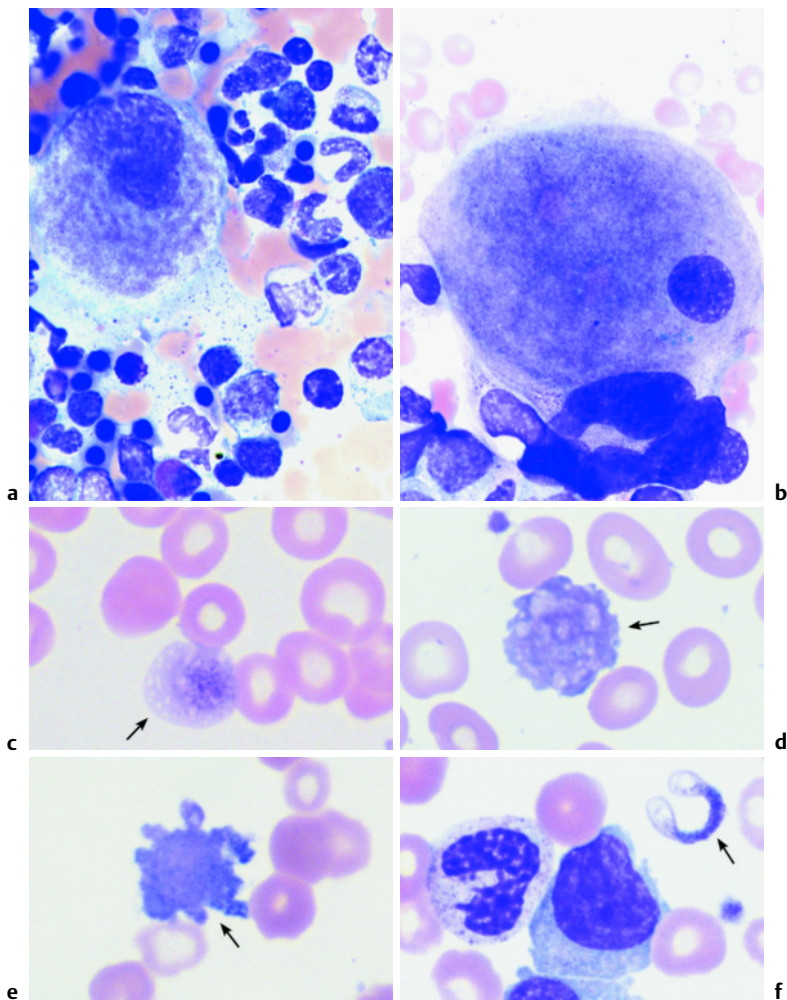


Abb. 60 Morphologie von Thrombozyten und Megakaryozyten. **a** Knochenmark bei Thrombozytopenie durch Umsatzsteigerung (z. B. ITP). Einkerniger „jugendlicher“ Megakaryozyt mit deutlicher Thrombozytenproduktion (unruhig wolkige Zytoplasmastruktur). **b** Bei Thrombozytopenie auf dem Boden einer Myelodysplasie finden sich im Knochenmark verschiedene Megakaryozytenanomalien: hier zu kleiner Kern bei zu weitem Zytoplasma. **c–f** Bei Myelodysplasien (**c** und **d**) und akuten myeloischen Leukämien (**e** und **f**) können qualitativ bizarre Formanomalien einzelner Thrombozyten (Pfeile) vorkommen.

Thrombozytosen (inkl. Essentielle Thrombozythämie)

Reaktiv. Thrombozytosen im Sinne einer konstanten *Erhöhung* über einen Grenzbereich von 300 000–450 000/ μ l hinaus können *reaktiv* bzw. begleitend bei verschiedenen Tumoren (speziell Bronchialkarzinom), chronischen Entzündungen (speziell Colitis ulcerosa, PCP), bei Blutungen und Eisenmangel auftreten, ohne daß der Pathomechanismus im einzelnen klar wäre.

Essentielle Thrombozythämie (ET)

Unter Essentieller Thrombozythämie versteht man dagegen eine myeloproliferative Erkrankung (s. S. 114) mit vorherrschender Thrombozytenvermehrung neben wechselnd ausgeprägten Zeichen dieser Erkrankungsgruppe wie Leukozytose, Milzvergrößerung. Auch Osteomyelosklerose, Polycythaemia vera und chronische myeloische Leukämie können starke Thrombozythämien ausbilden, daher wurden spezifische Diagnosekriterien vorgeschlagen:

Diagnosekriterien der ET (nach Murphy et al.)

- Thrombozyten $> 600 \times 10^9/l$ (kontrolliert)
- normale Erythrozytenmasse oder Hb $< 18,5 \text{ g/dl } \delta, 16,5 \text{ g/dl } \eta$
- keine signifikante Markfibrose
 - keine ausgeprägte Splenomegalie
 - kein leukoerythroblastisches Blutbild
- keine morphologischen oder zytogenetischen Myelodysplasiekriterien
- Ausschluss einer sekundären Thrombozytose (Eisenmangel, Entzündung, Neoplasie, Trauma, etc.)

Im *Blutbild* fallen häufig große Thrombozyten auf, wie sie aber auch bei Polycythaemia vera und Osteomyelosklerose beobachtet werden.

Im *Knochenmark* ist zytologisch eine deutliche Megakaryozytenvermehrung, oft in Nestern, sowie z.T. Übersegmentierung ihrer Kerne zu sehen.

Abb. 61 Essentielle Thrombozythämie. **a** Blutbild mit Vermehrung der Thrombozytendichte und starker Größenvarianz bei essentieller Thrombozythämie. **b** Blutbild mit großen Thrombozyten (1) und einem Mikro(mega)karyozytenkern (2) bei essentieller Thrombozythämie. Mikro(mega)karyozyten sind gekennzeichnet durch einen kleinen, sehr dichten und häufig gebuchteten Kern mit engem auszipfelndem Zytoplasma, dessen Fortsätze (Pfeil) Thrombozyten entsprechen. ►

Thrombozytenvermehrung mit großen Megakaryozyten: essentielle Thrombozythämie als chronische myeloproliferative Erkrankung

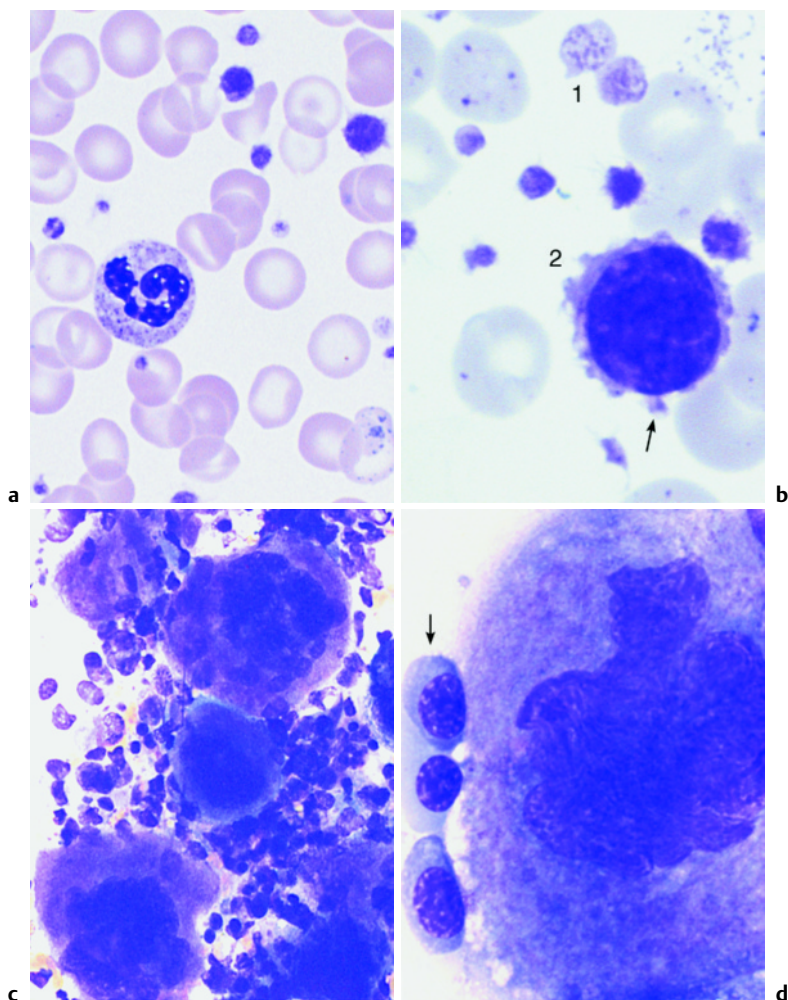


Abb. 61 **c** und **d** Knochenmarkzytologie bei essentieller Thrombozythämie: Auffallend ist die starke Vermehrung sehr großer, hyperlobulierter Megakaryozyten (**c**), solche Megakaryozyten können auch bei Polycythaemia vera vorkommen. **d** Größenvergleich mit basophilen Erythroblasten (Pfeil). Die wolkige Struktur des Zytoplasmas der Megakaryozyten ist typisch bei effektiver Thrombozytenbildung.

Zytologie von Organpunktaten und Exsudaten *

* Wir danken herzlich Herrn OA Dr. Th. Binder/Wuppertal
für die Überlassung einiger Präparate

Im Rahmen dieses morphologischen Leitfadens kann nur auf die Grundsätze eingegangen werden, welche Materialien einer zytologischen Diagnostik zugeführt werden können und welche prinzipiellen Aussagemöglichkeiten die Zytologie hier hat.

Zur speziellen zytologischen Organdiagnostik wird auf entsprechende Atlanten verwiesen. Häufig wird das adäquat angefertigte Präparat einem hämatologisch-zytologischen oder pathoanatomischen Labor zugesandt werden, so daß die folgenden Abbildungen Verständnis für die Befundung aufgrund derartiger Punktate eröffnen wollen, gerade wenn sie nicht vom Kliniker selbst begutachtet werden.

Alle parenchymatösen Organe sind prinzipiell einer zytologischen Materialgewinnung zugänglich. Besondere Bedeutung hat die Punktion der Schilddrüse, speziell im Bereich szintigraphisch kalter Knoten, der Leber und Milz unter laparoskopischer Kontrolle im Bereich von oberflächennahen Intumeszenzen und die der Mamma und Prostata in suspekten Zonen. Die Befundung dieser Organzytologien wird in der Regel dem spezialisierten Pathozytologen vorbehalten sein.

Lymphknotenzytologie, Ergußzytologie (Pleura, Aszites) und Liquorzytologie sowie Bronchiallavagen fallen am häufigsten in den Arbeitsbereich morphologisch interessierter Internisten und stehen der internistischen Hämatoonkologie nahe.

Lymphknotenzytologie

Daß der *Diagnostik von Lymphknotenschwellungen* an dieser Stelle spezieller Raum gewidmet ist, erklärt sich aus der Bedeutung dieser Organe in der Hämatopoese, gleichgewichtig zum Knochenmark. Während sich Störungen der Knochenmarkszellreihen meist aus der Konstellation des Blutbildes ablesen lassen, ist dies nur bei den wenigsten Lymphomen der Fall; so kommt der Lymphknotenzytologie als einfacher und nicht belastender Technik (S. 24) bei unklaren Lymphknotenschwellungen eine entscheidende orientierende Rolle zu. Abb. 62 versucht das diagnostische Procedere zur Abklärung einer Lymphknotenschwellung zu schematisieren.

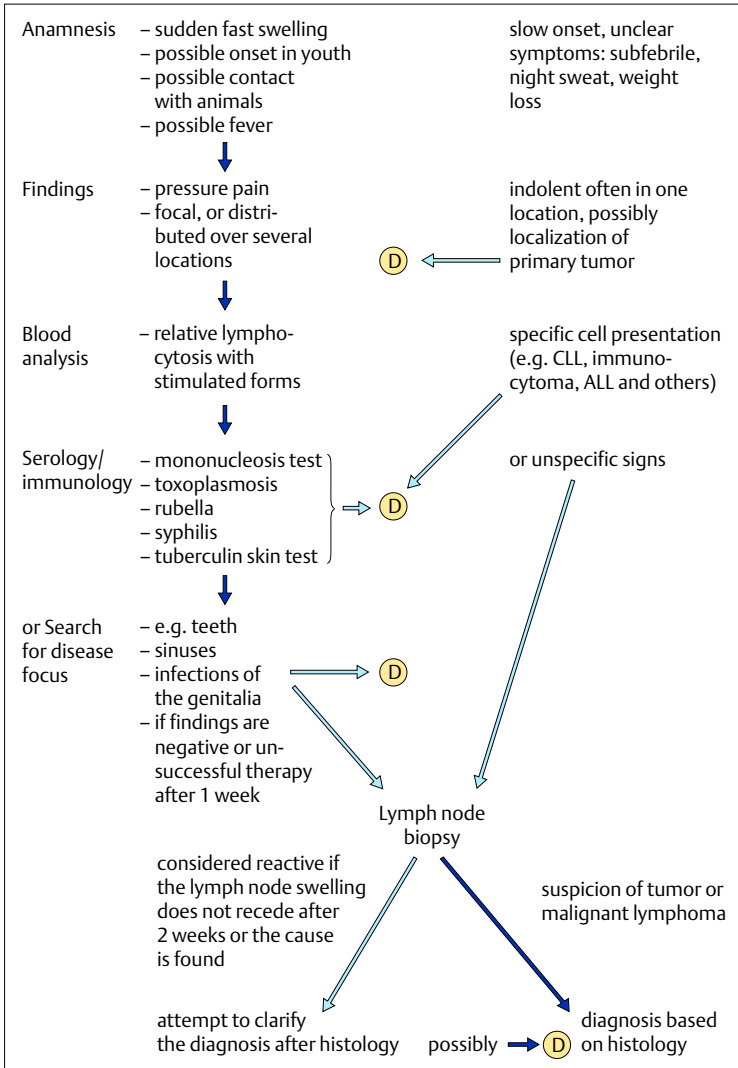


Abb. 62 Der Weg zur Diagnosestellung ① bei klinischer Lymphknotenschwellung.

Reaktive Lymphknotenhyperplasie und Lymphogranulomatose

Die *reaktive Lymphknotenhyperplasie* verschiedenster Genese ist durch das bunte Nebeneinander von kleinen, mittelgroßen und großen lymphatischen Zellen gekennzeichnet. Wenn letztere im Kerndurchmesser mindestens das Dreifache der überwiegenden kleinen Lymphozyten ausmachen und ein basophiles mittelweites Zytoplasma tragen, sind sie als Immunblasten anzusprechen; eine tiefe Basophilie des exzentrischen Zytoplasmas und ein dichter Kern kennzeichnen Plasmoblasten, enges Plasma Zentroblasten. Auch die Lymphozyten können in wechselnder Ausprägung plazmazelluläre Differenzierungstendenz (z.B. als plasmazytoide Lymphozyten mit relativ weitem Zytoplasmasaum) aufweisen. Daneben können Monozyten und phagozytierende Makrophagen vorkommen (Abb. 63).

Tab. 30 (S. 178) faßt die Möglichkeiten für reaktive Lymphadenitiden zusammen. Die grundlegende Aussage der Zytologie ist in jedem Fall: bunte Zellzusammensetzung im Sinne einer reaktiven Lymphadenitis. Gelegentlich können sich spezifischere Hinweise auf die Möglichkeit einer Mononukleose (unreife Monozyten vermehrt) oder Toxoplasmose (Plasmoblasten, phagozytierende Makrophagen u.U. Epitheloidzellen) ergeben. Aber trotz engagierter Zytologie gilt:



Jede Lymphknotenvergrößerung, die sich nicht nach 2 Wochen zurückbildet, ist einer histologischen Klärung zuzuführen (sofern nicht Anamnese, Klinik, Serologie oder Blutbild eine Erklärung bieten).

Die zytologische Zusammensetzung bei *Lymphogranulomatose* (Abb. 63) ähnelt in ihrer Buntheit auf den ersten Blick der reaktiven Hyperplasie (was u. U. für das pathophysiologische Verständnis dieser Erkrankung gegenüber anderen Malignomen wichtig ist). Einige Zellelemente zeigen jedoch Zeichen starker immunologischer „Überreizung“, wobei sich große immunblastenähnliche Zellen mit ausgeprägten Nukleolen entwickeln (Hodgkin-Zellen); inkonstant stößt man auch auf mehrkernige Elemente dieser Art (Sternberg-Zellen) neben Infiltrationen von Eosinophilen und Plasmazellen. In jedem Fall ist ein derartiges Bild einer histologischen Abklärung zuzuführen, die vier verschiedene histologische Subtypen mit prognostischer Relevanz differenzieren kann. Darüber hinaus gibt gerade der fließende Übergang aus reaktiven Zellbildern Anlaß, jeden zytologisch als reaktiv imponierenden Lymphknoten, der sich nicht innerhalb von 14 Tagen völlig zurückbildet, histologisch zu untersuchen.

Bei histologisch verifizierter Lymphogranulomatose ist die Zytologie besonders im Falle von neuerlichen Lymphomen nach Therapie zur Beurteilung geeignet.

Reaktive Lymphknotenhyperplasie und Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) bieten ein polymorphes Zellbild

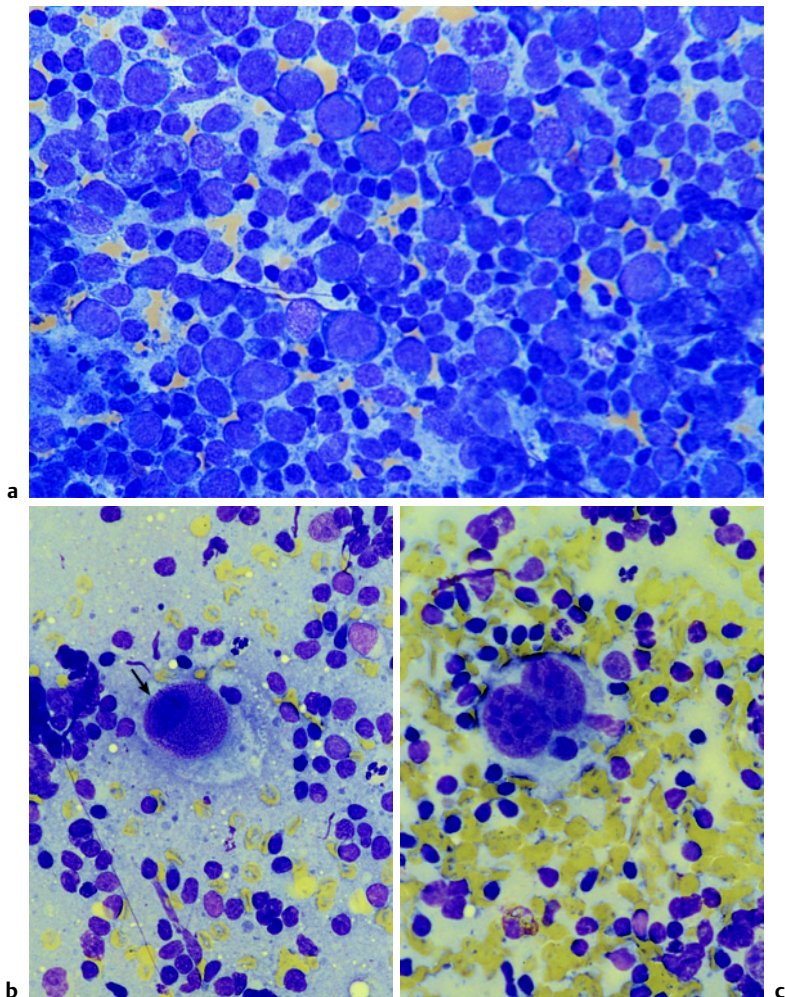


Abb. 63 Reaktive Lymphknotenhyperplasie und Lymphogranulomatose. **a** Lymphknotenzytologie bei schwerer reaktiver Hyperplasie. Große blastische Elemente neben kleinen Lymphozyten (bei fehlender Rückbildung; Histologie). **b** Morbus Hodgkin: umgeben von kleinen und mittelgroßen Lymphozyten eine weitplasmatische einkernige Riesenzelle mit großem Nukleolus (Pfeil) (Hodgkin-Zelle). **c** Morbus Hodgkin: doppelkernige Riesenzelle (Sternberg-Zelle).

Tabelle 30 Diagnosegang bei Krankheitsbildern mit reaktiven Lymphomen

Anamnese	Symptome	Verdachtsdiagnose	Belegende Untersuchungen	Zytologie	Histologie
Rasch aufgetreten (Fieber)	lokalisiert dolent	perifokale Lymphadenitis	Fokussuche – unspezifische Ver- änderungen in Blutbild und BSG	(→) unspezifische Lymphadenitis	
Rasch, Fieber Halsschmerzen	diffus, dolent Angina, u. U. Milz	Mononukleose	Pfeiffer-Zellen in Blutbild EBV-Serologie (1)	(→) Adenitis mit Histiozytose	
Meist Kinder	nuchale Lymph- knoten später Exanthem	Rubeolen	Plasmazellen im Blutbild Rubeolen-AHT ↑ (2)		
Rohfleischgenuß Katzenkontakt	diffus	Toxoplasmose	Serologie (3)	(→) mit Epithe- loidzellen und Makrophagen	epitheloid- zellige Lymphadenitis
Pharyngitis (+ Konjunktivitis)	lokal Halsbereich	banale Viren spezifische Adenoviren	KBR (Adenoviren, seltener Coxsackie) (4)		
Langsames Wachstum Allgemeines Krankheitsgefühl	gerötete Lymph- knoten u. U. Fisteln	Tuberkulose	Thorax, lokale Primärinfekte Hauttest, Erreger in Punktat, u. U. PCR	(→) Epitheloid- zellen Langhans-Zellen	
Langsames Wachstum	derb u. U. Haut- infiltrationen	Morbus Boeck	Thorax, Tbc-Test negativ (meist) ACE	→ Epitheloidzellen	epitheloid- zellige Fibrose

Tierkontakt	Tonsillitis Halslymphknoten	Listeriose	Agglutinationstest, KBR	(→) u. U. Erreger- nachweis aus Punktat
Tierkontakt Milchgeuß	Fieber Milz	Brucellose	Erreger bei Fieber in Blut, Serologie	
Hautwunde u. U. von Katze	lokaler Primäraffekt	Katzenkratz- Krankheit	Leuko-/lympho- zytose KBR	→ Epitheloidzellen Riesenzellen abszedierende Lymphadenitis
Wildtierkontakt	lokaler Primär- affekt – lokale Lymph- knoten	Tularämie	Agglutinationstest	
Kaum Krankheitsgefühl	gerötete derbe Infiltrate – u. U. Fisteln	Aktinomykose	Leukozytose Linksverschiebung	→ „Drusen“ im Aspirat therapeutische Exzision
Gelenksymptome	Gelenke, Milz u. U. Niere	Kollagenose (PCP, LE) Morbus Felty, Morbus Still	Antinukleäre Faktoren	
Keine Krankheits- zeichen	submandibulär prall, reizlos	Branchiogene Zyste		→ Epithelzellen Makrophagen und Granulozyten therapeutische Exzision

(→) = fakultativer diagnostischer Schritt; → = meist die Diagnose sichernder Schritt; bei fehlendem Pfeil läßt sich die Diagnose auf vorangehende Stufen stellen.

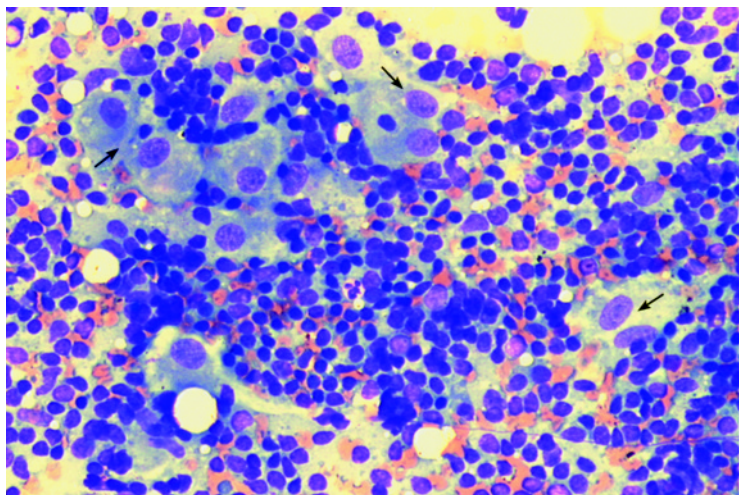
(1) = positiv ab ca. 5. Tag; (2) = 1 – 4 Tage nach Exanthem, u. U. erst nach 4 Wochen; (3) = ab 4. Woche; (4) = ab 10. Tag.

Sarkoidose und Tuberkulose

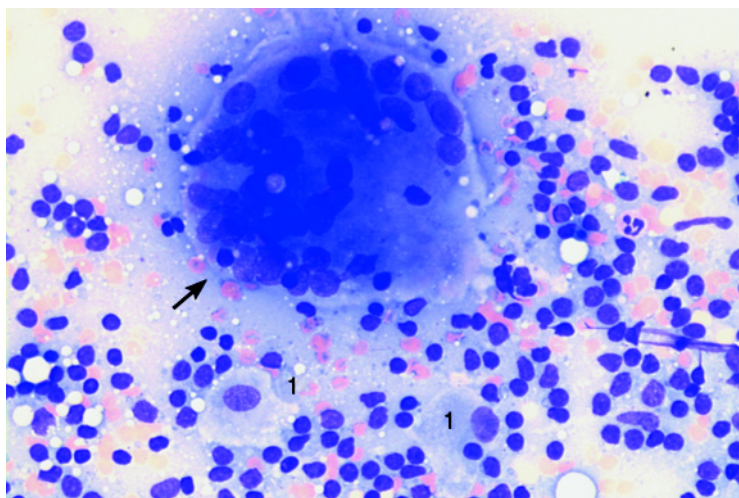
Wenn sich unter geringer klinischer Symptomatik indolente und reizlose Lymphknotenschwellungen im Hals- oder Achselbereich, u. U. aber auch subkutane Infiltrationen in verschiedenen Regionen entwickeln, kann die Zellpunktion ein relativ homogenes Material erbringen. Die Zellen erinnern mit länglich-ovalem, sehr schlankem Zellkern (von 4- bis 5facher Lymphozytengröße) von netzig-zarter Chromatinstruktur und einem weit ausschweifenden Zytoplasmasaum, der gelegentlich mit dem anderer Zellen zusammenzufließen scheint, an Epithelzellen, wie sie die inneren Körperhöhlen auskleiden, und werden daher Epitheloidzellen genannt. Man weiß, daß es sich um Gewebsformen transformierter Monozyten handelt. Sie sind prinzipiell *bei allen chronisch entzündlichen Prozessen* und speziell bei Toxoplasmose, autoaggressiven Erkrankungen und Fremdkörperreaktionen, aber auch in der Umgebung und dem Abflußgebiet von Tumoren vermehrt. Monoton bestimmen sie die Zellzusammensetzung bei einer speziellen Form chronischer „Entzündung“, der *Sarkoidose (Morbus Boeck)*. Ein so gut wie immer gleichzeitig anzutreffender typischer Befund am Lungenhilus und ein negativer Tuberkulintest bestätigen diese Verdachtsdiagnose weitgehend. Einzelne mehrkernige Zellelemente („Langhans-Zellen“, s. unten) lassen eine Verwechslung mit Morbus Koch zu, die über Klinik und Tbc-Hauttest meist abgeklärt werden kann.

Die klinische Situation relativ rasch aufgetretener, meist derber und druckdolenter Halslymphknoten, die untereinander verbacken erscheinen und u. U. fluktuierende Zonen und äußerliche Entzündungsröte erkennen lassen, sollte an *Tuberkulose* in Form der selten gewordenen Skrofulose erinnern. Hierfür spricht dann auch ein hochpositiver Tuberkulin-Hauttest. Falls die Situation klinisch nicht gedeutet werden kann, spricht auch in dieser Situation kaum etwas gegen eine Lymphknotenpunktion mit feinsten Nadel, allerdings nur bei nichtentzündlich livid veränderter Haut.

Das erbrachte Zellmaterial kann die Potenz von gewebständigen Formen der Monozyten-Makrophagen-Reihe zeigen. Neben einkernigen Epitheloidzellen finden sich Riesenzellverbände, die mehrkernigen Epitheloidzellen in Form eines riesigen Synzytiums aus 10, 20 oder mehr Kernen entsprechen und die man *Langhans-Riesenzellen* nennt. Daneben finden sich bei einschmelzender Erkrankung lymphozytäre und granulozytäre Zellabbauformen, die bei der rein produktiven Lymphknotentuberkulose fehlen.



a



b

Abb. 64 Morbus Boeck und Tuberkulose. **a** Lymphknotenzytologie bei Morbus Boeck: spezielle Form der reaktiven Zellzusammensetzung mit (oft beherrschenden) Inseln und Zügen von Epitheloidzellen (Pfeil) mit zartem Chromatin der ovalen Kerne und weitem rauchgrauem Zytoplasma. **b** Lymphknotenzytologie bei tuberkulöser Lymphadenitis: neben Lymphozyten und einzelnen Epithelzellen (1) kann man auf gewaltige Synzytien von Epitheloidzellkernen in einem Zytoplasma stoßen (Pfeil): Langhans-Riesenzelle.

Non-Hodgkin-Lymphome

Da am Anfang jeder Lymphknotendiagnostik das Blutbild steht, erübrigt sich bei vielen Non-Hodgkin-Lymphomen (S. 70f) die Lymphknotenpunktion, weil sich z.B. das häufigste Krankheitsbild dieser Erkrankungsgruppe, die chronische Lymphadenose, immer über das leukämische Blutbild diagnostizieren lässt.

Wenn allerdings langsam, ohne reaktive Krankheitszeichen aufgetretene Lymphknotenschwellungen in einer oder mehreren Regionen nicht mit leukämischen Blutbildzeichen einhergehen, ist eine Lymphknotenpunktion indiziert.



Die relativ monotone Lymphknotenzytologie bei Non-Hodgkin-Lymphomen und Tumormetastasen macht eine histologische Differenzierung erforderlich.

Im Gegensatz zum Morbus Hodgkin mit seinen auffallenden Riesenzell-elementen (S. 177) präsentieren sich die Non-Hodgkin-Lymphome relativ monoton ohne Reizerscheinungen (S. 70). Hierbei genügt klinisch zunächst eine Einteilung in kleinzellige (von relativ guter Prognose) und großzellige Formen (von schlechterer Prognose); zur differenzierteren Einteilung S. 70f.

Eine histologische Abklärung und Differenzierung ist nur verzichtbar, wenn deren endgültiges Ergebnis keine anderen therapeutischen Konsequenzen hätte als der zytologische Zwischenbefund.

Metastasen solider Tumoren in Lymphknoten oder Unterhautgewebe

Wenn derbe Knoten mit umschriebener Lokalisation auftreten und das Punktat Zellverbände aus polymorphen Elementen meist undifferenzierter grobretikulärer Kernstruktur (u.U. mit ausgeprägten Nukleolen oder Kernvakuolen) zeigt, die lymphatischen Elemente nicht zuzuordnen sind, ist der dringende Verdacht auf Metastase eines *malignen „soliden“ Tumors*, d.h. von einem Karzinom verschiedener Lokalisation oder einem Weichteilsarkom, gegeben.



In der Regel ist zunächst die Suche nach einem möglichen Primärtumor anzuschließen, mit dessen Auffinden sich eine Lymphknotenexstirpation erübrigt.

Falls sich kein Primärtumor findet, steht auch in dieser Situation die Lymphknotenhistologie an, die gewisse Hinweise auf die Herkunft geben kann und auch die zytologisch gelegentlich schwierige Differentialdiagnose gegenüber blastischen Non-Hodgkin-Lymphomen klärt.

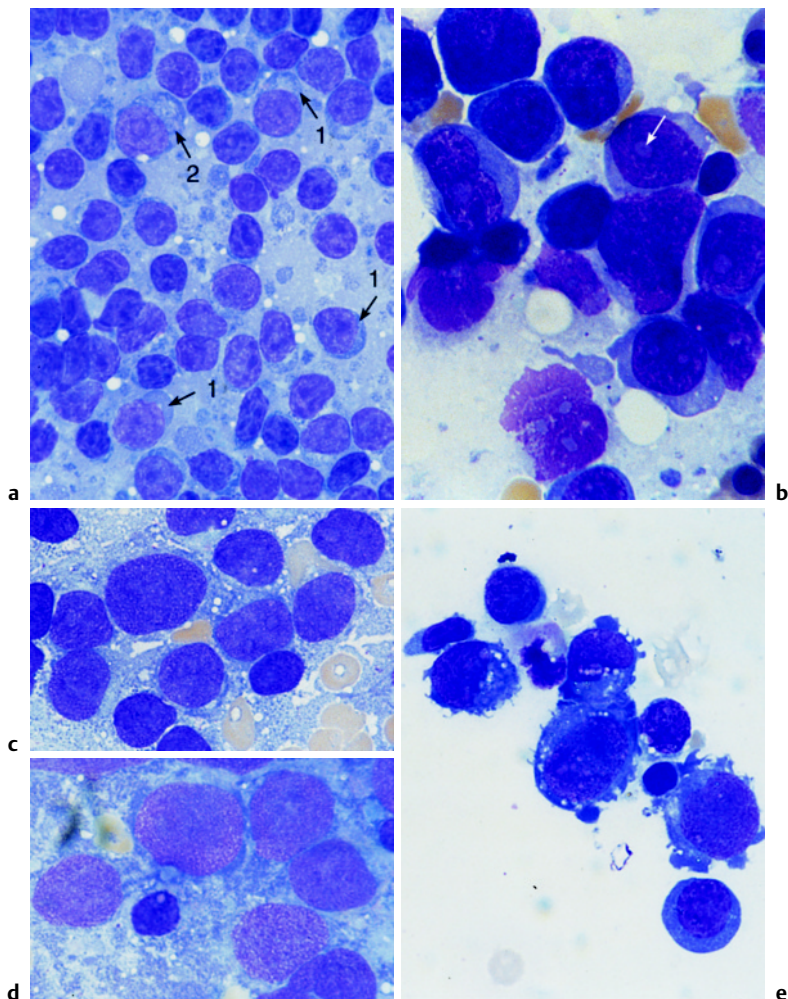


Abb. 65 Non-Hodgkin-Lymphome und Tumormetastasen. **a** Lymphknotenzytologie mit kleinen Zellen mit weitem Zytoplasma (Pfeil 1) neben Lymphozyten. Vereinzelt weitplasmatische Blasten (Pfeil 2): Lymphoplasmozytisches Immunoblastom. **b** Lymphknotenzytologie mit ausschließlich großen, „blastischen“ Elementen mit großen zentralen Nukleolen (Pfeil): V.a. großzelliges Non-Hodgkin-Lymphom (hier immunoblastisch). **c–e** Metastasierung: **c** von Uteruskarzinom, **d** kleinzelliges Bronchialkarzinom, **e** Leiomyosarkom.

Branchiogene Zysten und bronchoalveoläre Lavage

Kiemengangzysten

Eine meist einseitige Halsknotenschwellung unter dem Kieferwinkel ohne äußerliche Entzündungszeichen und von praller Konsistenz muß auch an die Möglichkeit von Kiemengangszysten (branchiogene Zysten) denken lassen. Die Punktion erbringt meist überraschenderweise eine braun-gelbe Flüssigkeit. Deren direkter Ausstrich oder der abzentrifugierte Bodensatz zeigt neben Granulozyten und Lymphozyten in teilweiser Zellauflösung („Zelldetritus“) Elemente mit kleinem zentralen Kern und weitem hellen Zytoplasmahof, die identisch mit den Epithelien des Mundbodens sind. Das entsprechende Bild kann sich auch bei Punktion einer weichen Schwellung im Kehlkopfbereich finden. Hier handelt es sich um die Retentionszyste eines anderen entwicklungsgeschichtlichen Relikts: des Ductus thyroglossus.

Zytologie des Respirationstraktes, speziell die bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Über die Entwicklung patientenfreundlicher endoskopischer Techniken fand die diagnostische Spülung (mit 10–30 ml physiologischer Flüssigkeit) und ihre zytologische Aufarbeitung breite Anwendung. Sie wird an dieser Stelle unter Verweis auf Spezialliteratur (z. B. Costabel 1994) erwähnt, da hier ein weites Feld für alle morphologisch interessierten Ärzte und Assistenten liegt. Tab. 31 zeigt die wichtigsten Indikationen für die BAL.

Tabelle 31 Klinische Indikationen der bronchoalveolären Lavage (nach Costabel 1994)

Interstitielle Infiltrate	Alveoläre Infiltrate	Lungeninfiltrate bei immun-defizienten Patienten
Sarkoidose	Pneumonie	HIV-Infektion
Exogen-allergische Alveolitis	Alveoläre Hämorrhagie	Zytostatische Therapie/
Medikamentöse Alveolitis	Alveolarproteinose	Radiatio
Idiopathische Lungen-fibrose	Eosinophile Pneumonie	Immunsuppressive Therapie
Kollagenosen	Bronchiolitis obliterans	Organtransplantation
Histiozytosis X		
Pneumokoniosen		
Lymphangiosis carcino-matosa		

Zugängliche Zysten sollten punktiert werden (z. B. branchiogene Abkunft); die Bronchiallavage ist eine neue zytologische Disziplin!

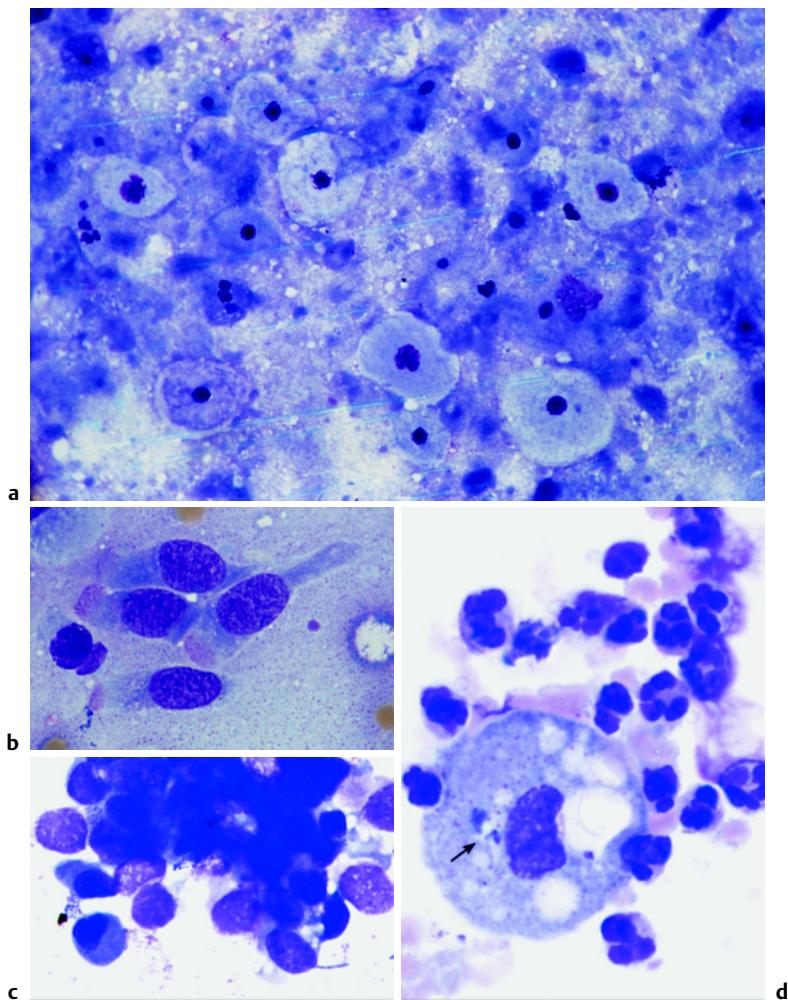


Abb. 66 Zystenpunkate und BAL. **a** Zytologie aus dem Punktat einer lateralen Halszyste: kein lymphatisches Gewebe, sondern Mundbodenepithelien. **b** Unauflösbare Flimmerepithelien mit typischen Zytoplasmaausläufern. **c** Tumorzellverband bei kleinzelligem Bronchialkarzinom: die verbackene Lagerung ist typisch für Tumorzellen. **d** Bronchiallavage bei eitriger Bronchitis: ein Makrophage mit Pigmentspeicherung (Pfeil), umlagert von neutrophilen segmentkernigen Granulozyten.

Zytologie von Pleuraergüssen und Aszites



Pleuraergüsse müssen immer einer zytologischen Diagnostik zugeführt werden, solange sie nicht durch eine bekannte Grunderkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, Pneumonie) erklärlich sind bzw. durch deren Behandlungsansatz sich völlig zurückbilden.

An jedem Pleurapunktat läßt sich zwischen Exsudat und (meist stauungsbedingtem) Transsudat unterscheiden. Das spezifische Gewicht (mit einem einfachen Auftriebsräöometer gemessen) liegt bei den eiweißarmen Transsudaten zwischen 1008 und 1015, bei den Exsudaten über 1018.

Zur zytologischen Aufbereitung eines Punktates sind vorsichtiges Zentrifugieren des möglichst frischen Materials (10 Minuten bei 300 bis 500 rpm), Abgießen des Überstandes und Aufschütteln im rücklaufenden Tropfen geeignet, weitgehend aber durch Zytozentrifugieren abgelöst.

Ergüsse, die auffallend reich an eosinophilen Granulozyten sind, müssen an die Möglichkeit eines Morbus Hodgkin, einer allgemeinen Tumoreaktion, eines allergischen oder autoaggressiven Krankheitsbildes denken lassen. Rein lymphatische Ergüsse sind besonders auf Tuberkulose verdächtig. Daneben schilfern bei allen Trans- oder Exsudaten, besonders reichlich bei bakteriellen Pleuritiden, in wechselnder Anzahl Endothelzellen der Pleura ab.

Alle Zellelemente, die nicht die obengenannten Kriterien erfüllen, sind speziell bei Auftreten in Verbänden verdächtig auf neoplastische Transformation. Hierfür sprechen ganz allgemein starke Größenpolymorphie, grobe Kernstruktur, ausgeprägte Nukleolen, gelegentlich Mehrkernigkeit, Kern- und Plasmavakuolen und tiefe Plasmabasophilie. Unter praktischen Gesichtspunkten muß man in solchen Situationen in jedem Fall eine Spezialdiagnostik einleiten.

Für die Zellzusammensetzung des Aszites gilt speziell das gleiche wie für die von Pleuraergüssen. Auch hier können das spezifische Gewicht und die Rivalta-Probe zur Entscheidung zwischen Ex- und Transsudaten mit herangezogen werden. Entzündliche Exsudate sind in der Regel zellreicher; starkes Überwiegen von Lymphozyten kann auf Tuberkulose hinweisen. Wie die Pleura ist das Peritoneum von phagozytosefähigen Endothelzellen ausgekleidet, die abschilfernd ins Punktat gelangen und hier je nach Quellungszustand ein polymorphes Bild analog den Pleuraendothelien induzieren können. Nicht immer leicht sind von stark gequollenen Endothelien die Zellen von Malignometastasen abzugrenzen. Meist jedoch treten sie nicht einzeln, sondern in kohärenten Zellverbänden als „schwimmende Metastasen“ auf, deren einzelne, variable Elemente bei typischer Ausprägung ein derbes Chromatingerüst, starke Größenpolymorphie, ausgeprägte Nukleolen und tiefbasophiles Zytoplasma aufweisen.

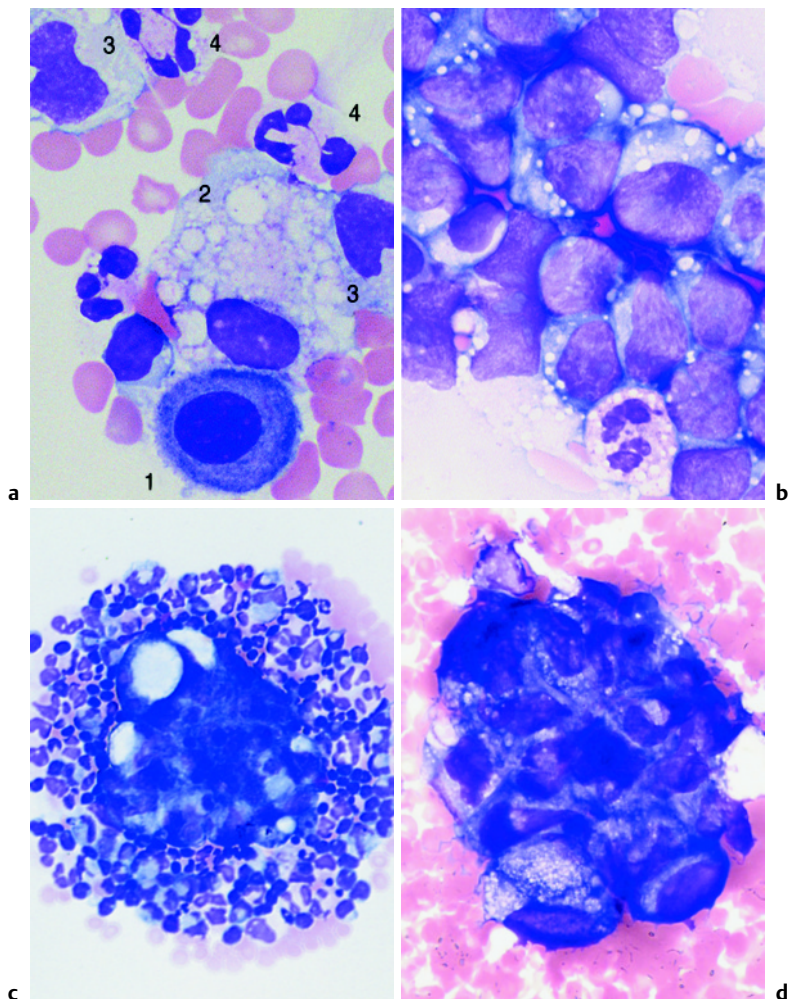


Abb. 67 Pleuraerguß und Aszites. **a** Pleurazytologie bei unspezifischem Exsudat: ruhende „Mesothelzelle“ (oder Serosadeckzelle) (1), vakuoliger phagozytierender Makrophage (2) und Monozyten (3) neben neutrophilen segmentkernigen Granulozyten (4). **b** Zellzusammensetzung eines Pleurapunktates (Zytozentrifugenpräparation): variable Zellen, deren Ähnlichkeit mit Zellen einer akuten Leukämie über Zytochemie und Markeranalyse zu belegen ist: lymphoblastisches Lymphom. **c** Aszites mit Tumorzellverband umlagert von Granulozyten und Monozyten, hier Ovarialkarzinom. **d** Asziteszytologie mit Tumorzellinsel. Die Verklumpung solcher Zellverbände ist typisch für Tumorzellen.

Liquorzytologie

In der neurologischen und hämatologisch-onkologischen Diagnostik zählt bei der Analyse eines jeden Liquor cerebrospinalis die quantitative und *qualitative* Bestimmung der Zellzusammensetzung zu den ersten Maßnahmen (Tab. 32).

Tabelle 32 Liquordiagnostik-Notfallprogramm (nach Felgenhauer in Thomas 1998)

- Pandy-Reaktion
- Zählung der Zellzahl (Fuchs-Rosenthal-Kammer)
- Ausstrich (bzw. Zytozentrifugenpräparat) zur
 - Zelldifferenzierung und
 - Suche nach Bakterien und deren Grobdifferenzierung
- Gramfärbung
- evtl. zusätzlich Bestimmung der Bakterienantigene

Mittels der erweiterten Zelldiagnostik können in der Immunzytologie Lymphozytensubpopulationen bestimmt und an Tumorzellen Markeranalysen und Zytogenetik durchgeführt werden.

Überwiegen neutrophiler Granulozyten bei starker Pleozytose spricht für bakterielle Meningitis; oft ist ein direkter Bakteriennachweis möglich.

Überwiegen lymphatischer Zellen bei mäßiger Pleozytose spricht für eine virale Meningitis (bei klinisch und serologisch unklarer Situation Differentialdiagnose zu Lymphom durch Immunzytologie).

Starke Eosinophilie weist auf Parasitosen hin (z. B. Zystizerkose).

„*Buntes Zellbild*“ aus Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten zu etwa gleichen Teilen findet sich bei tuberkulöser Meningitis.

Variable Blasten bei meist erheblicher Pleozytose bestimmen das Bild bei leukämischer Meningeose oder Meningeose durch ein malignes Lymphom.

Undefinierbare großkernige Elemente sprechen für *Tumorzellen* ganz allgemein, z. B. bei Meningebefall durch ein Mammakarzinom, Bronchialkarzinom u. a. Die Artdiagnostik erfolgt auf der Basis der Kenntnis der Grunderkrankung und/oder durch Markeranalysen. Von primären Hirntumoren gelangen am ehesten Zellelemente von Ependymomen, Pinealomen und Medulloblastomen in den Liquor.

Erythro- und Siderophagen sind Monozyten/Makrophagen, die bei subarachnoidalen Blutungen Erythrozyten und eisenhaltiges Pigment speichern.



Die zytologische Analyse des Liquor cerebrospinalis bietet wichtige Hinweise auf den Charakter einer Entzündung der Meningen, einen malignen Befall oder Blutungen.

Durch die zytologische Liquoranalyse kann man virale, bakterielle und maligne Meningitiden unterscheiden

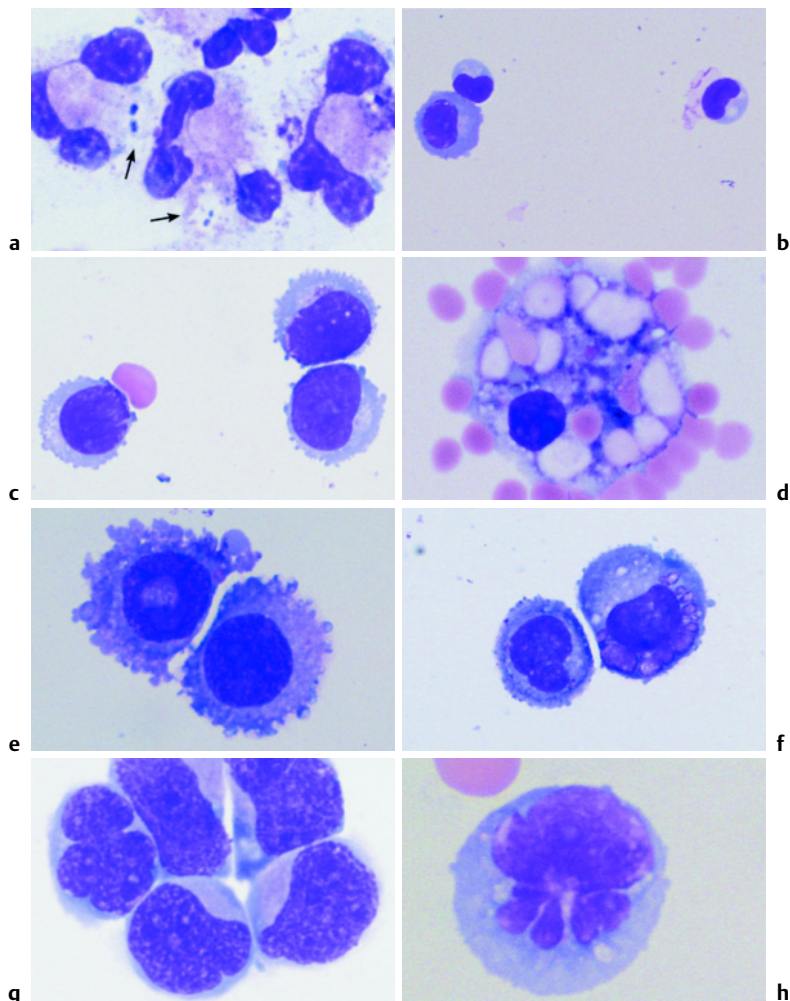


Abb. 68 Liquorzytologie. **a** Liquorzytologie bei bakterieller Meningitis. Granulozyten mit phagozytierten Diplokokken (hier Pneumokokken, Pfeil). **b** Liquorzytologie bei viraler Meningitis: variable lymphoide Zellen. **c** Liquorzytologie bei Non-Hodgkin-Lymphom: hier Mantelzelllymphom. **d** Liquorzytologie nach Subarachnoidalblutung. Makrophagen mit phagozytierten Erythrozyten. **e–h** Liquorzytologie bei malignem Meningealbefall: Die Abkunft der Zellen ist allein aus der Liquorzytologie kaum sicher zu benennen: (**e**) Mammakarzinom, (**f**) Bronchialkarzinom, (**g**) Medulloblastom und (**h**) akute Leukämie.

Weiterführende und verwendete Literatur

- Begemann, H., M. Begemann: Praktische Hämatologie, 10. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998
- Begemann, H., J. Rastetter: Klinische Hämatologie, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1993
- Bessis, M.: Blood Smears Reinterpreted. Springer, Berlin 1977
- Brücher, H.: Knochenmarkzytologie. Thieme, Stuttgart 1986
- Classen, M., A. Dierkesmann, H. Heimpel et al.: Rationelle Diagnostik und Therapie in der inneren Medizin. Urban & Schwarzenberg, München 1996
- Costabel, M.: Atlas der bronchoalveolären Lavage. Thieme, Stuttgart 1994
- Heckner, F., M. Freund: Praktikum der mikroskopischen Hämatologie. Urban & Schwarzenberg, München 1994
- Heimpel, H., D. Hoelzer, E. Kleihauer, H. P. Lohrmann: Hämatologie in der Praxis. Fischer, Stuttgart 1996
- Huber, H., H. Löffler, V. Faber: Methoden der diagnostischen Hämatologie. Springer, Berlin 1994
- Jaffe, E. S., N. L. Harris, H. Stein, J. W. Vardiman: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2001
- Lennert, K., A. C. Feller: Non-Hodgkin-Lymphome. Springer, Berlin 1990
- Löffler, H., J. Rastetter: Atlas der klinischen Hämatologie. Springer, Berlin 1999
- Ovell, S. R., G. Sterrett, M. N. Walters, D. Whitaker: Fine Needle Aspiration Cytology. Churchill Livingstone, Edinburgh London 1992
- Pralle, H. B.: Checkliste Hämatologie, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1991
- Schmoll, H. J., K. Höffken, K. Possinger: Kompendium internistische Onkologie, 3. Bde., 3. Aufl. Springer, Berlin 1999
- Theml, H., W. Kaboth, H. Begemann: Blutkrankheiten. In Kühn, H. A., J. Schirmeister: Innere Medizin, 5. Aufl. Springer, Berlin 1989
- Theml, H., H. D. Schick: Praktische Differentialdiagnostik hämatologischer und onkologischer Krankheiten. Thieme, Stuttgart 1998
- Zucker-Franklin, D., M. F. Greaves, C. E. Grossi, A. M. Marmont: Atlas der Blutzellen, 2. Aufl. Fischer, Stuttgart 1990

Sachverzeichnis

A

Abbauformen 40 ff
 Abwehr
 – bakterielle 7
 – humorale 6
 – lokale 6
 Abwehrreaktion,
 verzögerter Typ 6
 Agranulozytose 54, 86 f
 – Diagnosegang 65
 – Knochenmarkbefund 87
 – medikamenten-
 induzierte 86
 Aktinomykose 178
 Alkoholismus, Throm-
 bozytopenie 168
 Alkoholschädigung,
 toxische 154
 ALL s. Leukämie, akute,
 lymphatische
 Allergie 124
 Anämie 128 ff
 – aplastische 8, 56,
 148 ff
 – – diagnostische
 Konstellation 131
 – bimorphe 152
 – Hämoglobingehalt,
 zellulärer, mittlerer
 128
 – hämolytische
 – – diagnostische
 Konstellation 131
 – – Erythrozyten-
 anomalie 144 f
 – – mikroangiopathi-
 sche 144
 – – Ursache 142
 – hyperchrome 128,
 152 ff

– hyperregeneratori-
 sche 128
 – hypochrome 128 ff
 – – mit Hämolyse 138 f
 – – infektiös-toxische
 134 f
 – – Knochenmark-
 zytologie 136
 – hyporegeneratorische
 128
 – immunhämolytische
 140, 142
 – infektiös-toxische,
 Knochenmark-
 zytologie 136
 – makrozytäre 152
 – megaloblastäre 152 ff
 – – diagnostische
 Konstellation 131
 – – Knochenmark-
 zytologie 154
 – normochrome 128,
 140 ff
 – – hämolytische 140 ff
 – – renale 146
 – refraktäre 106
 – – mit Blasten-
 überschuß 106, 108
 – – mit Ringsidero-
 blasten 106, 108
 – sekundäre 134 f
 – – diagnostische
 Konstellation 131
 – – Knochenmark-
 analyse 134 f
 – sideroachrestische
 53, 137
 – – diagnostische
 Konstellation 131
 Anisozytose 134 f
 Anulozyten 132 f
 Asziteszytologie 186 f

Auer-Stäbchen 89, 96,
 126
 – Fagott-Form 99
 Autoaggressions-
 krankheit 124, 134
 Autoimmunneutro-
 penie 86

B

BAL (bronchoalveoläre
 Lavage) 184 f
 – – – Indikation 184
 Band neutrophils 38
 Basophile s. Granulo-
 zyten, basophile
 Basophilenleukämie
 – akute 126
 – chronische 126
 Basophilie 124 ff
 – chronische mye-
 loische Leukämie 115,
 118
 – myeloproliferatives
 Syndrom 126
 – Osteomyelosklerose
 122
 – Ursache 124, 126
 Begleitneutropenie 86
 Berliner-Blau-Reaktion
 56
 Bizioytenie 106
 – Differentialdiagnose
 149
 – myeloische, Differen-
 tialdiagnose 63 ff
 – undifferenzierte 54
 Blastenschub bei CML
 114, 120 f
 – Knochenmark-
 zytologie 120 f

Blastenschub bei Osteomyelosklerose 123
 Blutausschlag 17 ff
 – Färbung 18
 – Fixierung 17
 – Leukozytenzahl-schätzung 14
 – Schnelfärbef-verfahren 19
 – Thrombozytenzahl-schätzung 15
 Blutbild, peripheres 6
 Blutbildanalyse, auto-matisierte 19 f
 Blutbildung
 – extramedulläre 30, 32
 – toxischer Einfluß 8
 – verstärkte 32
 Blutentnahme 9
 – kapilläre 9
 – venöse 9
 Blutgerinnung 7
 Blutung, petechiale 164
 Blutungsanämie 132
 – diagnostische Konstellation 131
 Blutverlust, akuter 140
 Blutzellen
 – Funktion 5 f
 – polynukleäre 110 ff
 – rund-ovale, 62 ff
 – – Differential-diagnose 62
 – segmentierte, Diffe-rentialdiagnose 62
 Blutzellenbildung
 – allergischer Prozeß 8
 – autoaggressiver Prozeß 8
 – Differenzierungs-störung, maligne 8
 – Dysregulation 7 f
 – Regulation 7 f
 – Regulationsfaktoren, humorale 7
 – Steigerung, kompensatorische 7
 – toxischer Einfluß 8
 Blutzellentransforma-tion, maligne 8

Blutzellenvorstufen
 – reife 32
 – unreife 30
 – teilungsfähige 4 f
 Blutzellenzahlen 12 f
 – Normalwerte 12 ff
 Blutzellenzählung 25
 – automatische 19 f
 B-Lymphoblast 2
 B-Lymphozyten 2, 48
 – Funktion 6
 B-Lymphozytopoese 2
 Boeck-Krankheit
 s. Sarkoidose
 B-Prolymphozyten-Leukämie 74, 77
 Brucellose 178
 Burkitt-Lymphom 71
 B-Zell-Lymphom 70 f, 77
 – großzelliges, diffuses 71
 – reifzelliges 70 f

C

Cabot-Ring 156 f
 CDA s. Kongenitale dyserythroetische Anämie
 Chromosomenaberra-tion, akute Leuk-ämien 94
 – chronische mye-loische Leukämie 114 ff
 Chromosomenanalyse 94
 CLL s. Leukämie, chroni-sche, lymphatische
 CML s. Leukämie, chronische, mye-loische
 CMML s. Leukämie, chronische, myelomonozytäre
 Common-ALL 105

D

Dicker-Tropfen-Präparat 19
 Differentialblutbild 17 ff, 25
 – Indikation 25, 27
 Döhle-Körperchen 40 f
 Ductus thyroglossus, Retentionszyste 184
 Dyserythropoese 102 f, 106
 Dysgranulopoese 102 f, 106
 Dymegakaryopoese 102, 106
 Dysplasiekriterien 108

E

EDTA-Blut 15
 – Blutausschlag 17
 EDTA-Röhrchen 9
 Eisenbilanzstörung 7
 Eisenfärbung
 – Erythropoese 56
 – Knochenmark-ausschlag 54
 Eisenkonzentration im Serum 132
 Eisenmangel 56
 – Ursache 129
 Eisenmangelanämie 129 ff
 – diagnostische Konstellation 131
 – Knochenmark-zytologie 136
 Eisenutilisationsstörung 56
 Eosinophile s. Granulo-zyten, eosinophile
 Eosinophilenleukämie
 – akute 124
 – chronische 124
 Eosinophilie 124 ff
 – chronische mye-loische Leukämie 115, 118, 124

- Liquor cerebrospinalis 188
- Osteomyelosklerose 122
- paraneoplastische 124
- reaktive 111
- Epitheloidzellen 180 f
- Epstein-Barr-Virus-Infektion 68
- Erythrämie 8
- Erythroblasten 3
 - basophile 30 f, 53
 - doppelkernige 147 f
 - Knochenmarkkarzinose 151
 - orthochromatische 32, 53
 - polychromatische 53
- Erythroblastopenie 146 ff
- Erythroblastophthise 146
- Erythroleukämie 30
 - akute 93, 100 f
- Erythrophagen, Liquor cerebrospinalis 188 f
- Erythropoese 3
 - Baustoffmangel 7
 - dysplastische 102 f
 - Eisenfärbung 56
 - gesteigerte 162 f
 - Linksverschiebung 54, 136
 - megaloblastoide 102 f
 - Rechtsverschiebung 54
 - relativ gesteigerte 140
 - Supprimierung 140
 - verstärkte 53
 - Vorstufen 122 f
 - Zellqualität 54
 - Zellumsatz, gesteigerter 140
 - Zellverteilung 54
- Erythropoese-Leukozytopoese-Verhältnis 52
- Erythropoiesestörung 129 ff
- Erythrozyten 3

- Funktion 7
- polychromatische 132, 139
- Tear-Drop-Form 115, 123
- Tüpfelung, basophile 134, 156 f
- – – Anämie, sideroachrestische 137
- – – Thalassämie 138 f
- Erythrozytenanomalie 144 f
- Erythrozytenbestimmung 10
- Erythrozyteneinschlüsse 156 ff
- Erythrozytenmorphologie 26
- Erythrozytenparameter 10, 13
- Erythrozytenzahl 12
- Erythrozytenzellvolumen, mittleres 10, 13
- Erythrozytose, sekundäre 162
- Esterase-Reaktion 54, 88
- ALL-Klassifizierung 104

F

- FAB-Klassifikation
 - Leukämie, akute 92 ff
 - Myelodysplasie 106
- Ferritinkonzentration im Serum 132
- Fibroblasten, Knochenmarkstroma 58 f
- Folsäuremangel 54, 146, 152
- Thrombozytopenie 168
- Folsäuremangelzeichen 141
- Fragmentozyten 143
- Fragmentozytose 144

G

- Gammopathie
 - essentielle 82
 - monoklonale 82 ff
 - polyklonale 82
- Gamonten 158
- Gewebsbasophile 44
- Gewebsmastzellen 44
- Gewebsmastzellenproliferation 126
- Giemsa-Lösung 18
- Granula, spezifische 36
- Granulation, toxische 40 f, 113
- Granulozyten
 - Abbauformen 40 ff
 - basophile 3, 44 f
 - – Funktion 5 f
 - – Knochenmark 53
 - – Vermehrung s. Basophilie
 - eosinophile 3, 44 f
 - – abnorme 98 f
 - – Funktion 5 f
 - – Knochenmark 53
 - – Vermehrung s. Eosinophilie
 - jugendliche 36
 - neutrophile segmentkernige 3, 6, 38 f
 - – Funktion 5 f
 - – Granulation
 - – – fehlende 40
 - – – toxische 40
 - – hochsegmentierte 38
 - – Liquor cerebrospinalis 188
 - – – verminderte s. Agranulozytose; s. Neutropenie
 - – stabkernige 6, 38 f
 - – übersegmentierte 154
 - – Vakuolisierung 40 f
 - – Vermehrung s. Neutrophilie
 - pelgroid 40 f

- Granulozyten-
abspaltungen,
thrombozytenartige
167
- Granulozytenzahl 12
- Granulozytopenie,
Lymphozytose,
relative 86 f
- Granulozytopoese 3
- dysplastische 102 f
 - gesteigerte 34, 98
 - Linksverschiebung 54
 - Rechtsverschiebung
54
 - Reifungsdissoziation
54
 - Reizerscheinungen 83
 - verstärkte 53
 - Zellqualität 54
 - Zellverteilung 54
- Granulozytose 110
- Gumprecht-Kern-
schatten 74 f
- H**
- Haarzellenleukämie 71,
80 f
- Diagnosegang 65
- Hairy Cell Leukemia s.
Haarzellenleukämie
- Halszyste, laterale 184 f
- Hämatokrit 13
- Hämatokritbestimmung
10
- Hämatologieautomat 14
- Hämoglobin A₂
(HbA₂) 138
- Hämoglobin S (HbS)
144
- Hämoglobin-
bestimmung 10
- Hämoglobingehalt,
zellulärer, mittlerer
10, 13
- - - Anämieeinteilung 128
- Hämoglobin-
konzentration
- im Blut 13
 - zelluläre, mittlere 10,
13
- Hämoglobinopathie 144
- Hämolyse 32, 140 ff
- Anämie, hypochrome
138 f
 - Ursache 142
- HbA₂ 138
- HbS 144
- HCL s. Haarzellen-
leukämie
- Heinz-Innenkörper 156
- HEMPAS-Antigen 148
- Hepatitis, Lympho-
zytentransformation
66
- Hirntumor, Liquor-
zytologie 188
- Histiozyten, seeblaue
118
- Hodgkin-Lymphom
s. Lymphogranulo-
matose
- Hodgkin-Zelle 176 f
- Howell-Jolly-
Körperchen 156
- Hypereosinophilie-
syndrom 124
- Hypersplenismus 112
- Thrombozytopenie
166
- I**
- IgM-Paraproteinämie
77 f
- Immunglobulinspiegel
48
- Immunoblasten 176
- Immunozytom
- Diagnosegang 65
 - lymphoplasmato-
zytoides 70, 74, 77 f
- Immunphänotyp
- akute Leukämien 92 f
- Immunthrombo-
zytopenie
- idiopathische 166
 - medikamentös
induzierte 164
 - sekundäre 166
- Infekt
- Abklingphase 46
 - bakterieller, akuter
111, 113
 - viraler
 - - Diagnosegang 65
 - - Lymphombildung
178
 - - Thrombozytopenie
168
- Infektanämie 7
- ITP s. Immunthrombo-
zytopenie
- J**
- Jolly-Körperchen 139,
156
- K**
- Kapillarblutentnahme 9
- Karyorrhexis 102
- Katzenkratzkrankheit
178
- Kernanhänge 42
- Kernchromatinstruktur
4
- Kernfragmentierung
102
- Kernschatten 74 f
- Kiel-Klassifikation 70 f
- Kiemengangzyste 184
- Knochenmark
- Analyse, zytogeneti-
sche 54
 - Erythropoese-Leuko-
zytopoese-Verhältnis
52
 - infektiös-toxisches
135
 - Lymphozyten-
vermehrung 56
 - Plasmazellen-
vermehrung 56
 - reaktives 135
 - Zelldichte 52
 - - gesteigerte 52, 118

- - verminderte 52
- Zellzusammen-
setzung 52 ff
- Zytochemie 54
- Knochenmarkaplasie
146 ff
- Knochenmarkaspiration
27
- Indikation 27
- Knochenmarkausstrich
22, 52
- Eisenfärbung 54
- Knochenmarkbiopsie 27
- Indikation 27
- Knochenmark-Blut-
Schranke, Störung 30,
32, 34
- Knochenmark-
erkrankung
- aplastische 168
- neoplastische 168
- Knochenmarkfibrose
114, 120
- reaktive 122
- Knochenmark-
funktionsstörung 8
- Knochenmarkhistologie
20, 26
- Knochenmark-
insuffizienz 106
- Knochenmarkkarzinose
32, 100, 150 f
- diagnostische
Konstellation 131
- Knochenmarkpunktion
20 ff
- Knochenmarkstroma,
Zellen 58 f
- Knochenmark-
suppression 140 f
- Knochenmarkzytologie
20, 26, 52 ff
- Kollagenose 178
- Kongenitale dyserythro-
poetische Anämie
147 f
- L**
- Langhans-Riesenzelle
180 f
- Lavage
- bronchoalveoläre
184 f
- - Indikation 184
- Leukämie 8, 70
- akute 50, 90 ff
- - Charakteristika 96
- - Diagnosegang 65
- - FAB-Klassifikation
92 ff
- - lymphatische 104 f
- - - Klassifizierung,
immunologische
104
- - myeloische 92, 94 f
- - - mit Dysplasie
102 f
- - - hypoplastische
102 f
- - - WHO-Klassifika-
tion 94
- - myelomonozytäre
92, 98
- aleukämische 91
- B-Zell-lympho-
zytische 70
- chronische
- - lymphatische 70,
74 f, 90
- - - atypische 74
- - - Charakteristika
76
- - - Diagnosegang 65
- - - Stadienein-
teilung 76
- - myeloische 53, 90,
111, 114 ff
- - - Blastenschub
114, 120 f
- - - Charakteristika
116
- - - Diagnosegang
116 ff
- - - Knochenmark-
analyse 118 f
- - myelomonozytäre
90
- Diagnosegang 91
- Differenzierung,
morphologisch-
zytochemische 91 ff
- schwelende 54
- WHO-Klassifikation
- - AML 94
- - NHL 70 f
- Leukämoide Reaktion
112
- Leukozyten 4
- Linksverschiebung 7,
38
- - chronische
myeloische
Leukämie 115 f
- - ohne Leukozytose
112
- - pathologische 112
- - reaktive 34, 112 f
- - - Ursache 112
- Verteilung 5
- Vorstufen
- - unreife 34 f
- Leukozytenphospha-
tase, alkalische 54
- - Blastenschub 120
- - myeloproliferatives
Syndrom 115 f
- Leukozytenzahl 12
- Leukozytenzählung 14
- Leukozytose, Knochen-
markkarzinose 151
- Linksverschiebung
- Erythrozytopoese 54
- Granulozytopoese 54
- Leukämie, chronische
myeloische 115 f
- Leukozyten 34, 38,
112 f
- Liquordiagnostik,
Notfallprogramm 188
- Liquor-Pleozytose 188
- Liquorzytologie 188 ff
- Listeriose 178
- Lymphadenitis
- reaktive 178
- tuberkulöse 180 f

- Lymphadenose,
 chronische s.
 Leukämie, chroni-
 sche, lymphatische
 Lymphatische System-
 erkrankung 70 ff
 Lymphknotenhyper-
 plasie, reaktive 176 ff
 Lymphknotenmetastase
 182 f
 Lymphknotenpunktion
 23 f
 Lymphknotenschwel-
 lung, Diagnostik 174 f
 Lymphknotenzytologie
 174 ff
 Lymphoblasten 104 f
 Lymphogranulomatose
 176 f
 Lymphom (s. a. Non-
 Hodgkin-Lymphom)
 – follikuläres 71, 78
 – Klassifikation 70 ff
 – Diagnosegang 65
 – lymphoblastisches 72
 – lymphoplasmozyti-
 sches 71, 78
 – primär großzelliges
 71
 – splenomegales 80
 Lymphozyten 48 f
 – Funktion 6
 – gereizte 66, 68 f
 – Knochenmark 53
 – Oberflächenmarker
 72 f
 – plasmazytoide 48, 66
 – vermehrte, im
 Knochenmark 56
 – verminderte 48
 – villöse 80
 Lymphozytenzahl 12,
 48
 Lymphozytopoese 2 f
 Lymphozytose 74
 – reaktive 66 ff
 – relative 86 f
- M**
 Mäanderausstrich 22
 Makroblasten 53
 Makrogametozyt 158 f
 Makrophagen 3, 30
 Malaria, Blutbild 158 ff
 Malariaplasmodien,
 Nachweis 19
 Mantelzellenlymphom
 71, 79
 Marginalzonen-
 lymphom 78
 Mastozytose 126
 Mastzellenleukämie,
 akute 126
 May-Grünwald-Lösung
 18
 May-Hegglin-Anomalie
 168
 MCH (mittlerer zellulä-
 rer Hämoglobinge-
 halt) 10, 13
 – – – – – Anämieein-
 teilung 128
 MCHC (mittlere zellu-
 läre Hämoglobinkon-
 zentration) 10, 13
 MCV (mittleres Erythro-
 zytenzellvolumen)
 10, 13
 MDS (myelodysplasti-
 sches Syndrom) 155
 Medikamente, Immun-
 thrombozytopenie-
 auslösung 164
 Megakaryoblasten 3
 Megakaryoblasten-
 leukämie, akute 93,
 102
 Megakaryozyten 3, 7,
 50 f, 53
 – im Blut 50
 – große 170 f
 – Morphologie 169
 – vermehrte 56, 136
 – verminderte 56
 Megakaryozyten-
 bildung, Steigerung
 50
 Megaloblasten 154
- Meningeose, leukämi-
 sche 188
 Meningitis, tuberkulöse
 188
 Metamyelozyten 3, 36 f,
 53
 Mikroangiopathie 166
 Mikrogametozyt 158 f
 Mikromegakaryozyten
 102, 171
 Mikromyeloblasten 34
 Mikrosphärozytose
 144 f
 Mikrozyten 132 f
 Milzfibrose 114
 Milzlymphom mit villö-
 sen Lymphozyten 80
 Monoblasten 3
 Monoblastenleukämie,
 akute 93, 100 f
 Monoklonale Gammo-
 pathie 82
 Mononukleose, infek-
 tiöse 68 f, 178
 – – Charakteristika 68
 – – Diagnosegang 65
 – – Lymphozytentrans-
 formation 66
 Monozyten 3, 46 f
 – Funktion 5 f
 – Knochenmark 53
 – neoplastische 89
 Monozytenleukämie,
 akute 46, 93, 100 f
 Monozytenzahl 12
 Monozytopoese 3
 – gesteigerte 98
 Monozytose 46, 88 f
 – paraneoplastische 46
 – reaktive 88 f
 – – Diagnosegang 65
 – Ursache 88
 Morbus Hodgkin s.
 Lymphogranuloma-
 tose
 Morbus Walden-
 ström 78
 Morbus Werlhof s.
 Immunthrombozyto-
 penie
 Multiples Myelom 82 ff

Myeloblasten 3, 34f, 53
 Myeloblastenleukämie, akute 96
 Myeloblasten-Propromyelozyten-Stufe, Reifungsstopp 86
 Myelodysplasie 53, 94, 106ff
 – diagnostische Konstellation 131
 – FAB-Klassifikation 106
 – Knochenmarkdiagnostik 109
 – Kriterien 108
 – WHO-Einteilung 108
 Myelodysplastisches Syndrom 155
 Myelofibrose, akute 102
 Myeloproliferative Erkrankung 32, 50
 – – chronische 114f
 Myeloproliferatives Syndrom 114f
 Myelozyten 3, 36f, 53

N

Natural-killer-Lymphozyten 2, 6
 Neutropenie 86f
 Neutrophilie 110f
 – Ursache 111
 Niereninsuffizienz 146
 NK-Zellen (Natural-killer-Lymphozyten) 2, 6
 Non-Hodgkin-Lymphom 70ff, 182f
 – B-Zell-Differenzierung 72
 – Diagnosegang 65
 – Klassifizierung 70f
 – leukämisches, Diagnosegang 65
 – Lymphknotenzytologie 182f
 – Oberflächenmarker-Expression 72f

– T-Zell-Differenzierung 72
 Normoblasten 3, 32, 53
 – Eisengehalt 56
 – Erythroleukämie, akute 100
 – granuliert 56
 – Knochenmarkkarzinose 150
 – Osteomyelosklerose 122
 – vermehrte 54

O

Organpunktat 174ff
 Osteoblasten 58f
 Osteoklasten 58f
 Osteomyelosklerose 111, 114f, 122f
 – Charakteristika 122

P

Panmyelopathie 56, 148ff
 Panmyelophthise 8, 148ff
 Paraproteinämie 78
 Parasitenabwehr 7, 44
 Parasitenbefall 124
 Pelger-Anomalie 40f, 102f
 Peroxidase-Reaktion 54, 91, 96f
 – ALL-Klassifizierung 104
 Petechien 164
 Pfeiffer-Zellen 68f
 Phagozytose 7
 Philadelphia-Chromosom 114ff
 Plasmazellen 2, 6, 48f, 84f
 – doppelkernige 85
 – Knochenmark 53
 – vermehrte, im Knochenmark 56
 Plasmazellenleukämie 78
 Plasmazellmyelom s. Plasmozytom
 Plasmodien 158ff
 Plasmozytom 56, 82ff
 – Diagnosegang 65, 78
 – Klassifizierung 71
 – Morphologie 84f
 – Stadieneinteilung 84
 Plasmozytose, reaktive 82f
 Pleuraergußzytologie 186f
 Pleurapunktataufbereitung 186
 Poikilozytose 134f
 – Anämie
 – – hyperchrome 152
 – – sideroachrestische 137
 Polychromasie 134f
 – Anämie, sideroachrestische 137
 – Thalassämie 139
 Polycythaemia vera 8, 53, 111, 114f, 162f
 – – Diagnosekriterien 162
 – – diagnostische Konstellation 131
 Polyglobulie 53, 162
 %Polyzythämie s. Polycythaemia vera
 Posttransfusionspurpura 166
 Precursor-Lymphom 70
 Proerythroblasten 3, 30f
 – vakuolisierte 154
 Proerythrozyten 53
 Polymorphozytenleukämie 74
 Promonozyten 3
 Promyeloblasten 53
 Promyelozyten 3, 34f
 Promyelozytenleukämie, akute 92, 98f
 Promyelozyten-Stufe, Reifungsstopp 86f

- Pseudo-Gaucher-Zelle 118 f
Pseudo-Pelger-Zelle 40 f, 107
Pseudothrombozytopenie 15, 51, 167
Punctio sicca 21, 80, 120, 122
Purpura, thrombozytopenische, diagnostische Konstellation 131
- Q**
- 5q-Minus-Syndrom 108
- R**
- RA (refraktäre Anämie) 106, 108
RAEB (refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß) 106, 108
RAS (refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten) 106, 108
Raucherleukozytose 111
RDW (Red Cell Distribution Width) 10
Rechtsverschiebung
– Erythrozytopoese 54
– Granulozytopoese 54
Red Cell Distribution Width 10
Reifungsdissoziation, Granulozytopoese 54
Reizzustand, lymphatischer 66 ff
Respirationstrakt, Zytologie 184
Retikulozyten 32
Retikulozytenkrise, therapiebedingte 128
Retikulozytenzahl 13
– erniedrigte 134
Retikulozytenzählung 10
Retikulumzellen 148
– eisenspeichernde 58
– fibroblastische 58
– histiozytäre 58
Richter-Syndrom 77
Riesenerthroblast 147
Riesenthrombozyt 167 f
Ringsideroblasten 106, 108, 137
Rubeolen 178
– Diagnosegang 65
– Gesamtleukozytenzahl 66
– Lymphozytose 66
Russell-Körperchen 84 f
- S**
- Sarkoidose 178, 180 f
– Lymphknotenzytologie 181
Sauerstofftransport 7
Saure-Phosphatase-Reaktion, ALL-Klassifizierung 104
Schistozytose 144
Schizont 158 f
Schüffner-Tüpfelung 158
Sezary-Syndrom 77
Sichelzellanämie 144 f
Sideroblasten 56
Siderophagen, Liquor cerebrospinalis 188 f
SLVL (Milzlymphom mit villösen Lymphozyten) 80
Splenomegalie
– Hypereosinophilie-syndrom 124
– myeloproliferatives Syndrom 114 f
– Non-Hodgkin-Lymphom 80
– Osteomyelosklerose 123
Stammzelle
– determinierte 2 f
– multipotente 2 f
Sternberg-Zelle 176 f
Stomatozytose 144 f
Strongyloides stercoralis 124
Stufenplan, diagnostischer 25 ff
- T**
- Targetzellen 138 f
– Eisenmangelanämie 132 f
– Sichelzellanämie 144 f
Tear-Drop-Erythrozyten 115, 123
Thalassaemia
– major 138 f
– minor 138 f
Thrombozyten 3, 50 f
– Funktion 7
– Morphologie 169
Thrombozytenaggregat 51
Thrombozytenfreisetzung 50
Thrombozytenumsatzsteigerung 164 ff
Thrombozytenzahl 13
Thrombozytenzählung 15, 50
Thrombozythämie
– essentielle 114, 170 f
– idiopathische 8
Thrombozytopenie 164 ff
– amegakaryozytäre 168
– bei Hypersplenismus 166
– Knochenmarkskarzinose 151
– bei Mikroangiopathie 166
Thrombozytopoese 3
– Steigerung 50
– verminderte 168 f
Thrombozytose 170 f
T-Lymphoblast 2
T-Lymphozyten 2, 48
– Funktion 6
T-Lymphozytopoese 2

Toxoplasmose 66, 178
T-Prolymphozyten-
 Leukämie 74, 77
Transferrinspiegel 132
Trizytopenie 106
– Differentialdiagnose
 149
Trophozyten 158 f
Tuberkulose 178, 180 f
Tularämie 178
Tumormetastase 182 f
Tumorpunktion 23
Tumorzellen 185
– im Aszites 186 f
– im Liquor cerebro-
 spinalis 188
Tüpfelung, basophile
 134, 156 f
– – Anämie, sideroach-
 restische 137
– – Thalassämie 138 f
Türk-Lösung 14
T-Zell-Lymphom 72, 77
– der Haut 77

U

Überempfindlichkeits-
reaktion, medika-
menteninduzierte
 124

Urticaria pigmentosa
 126

V

Vakuolisierung 40 f
Verbrauchsperniziosa
 140
Virozyten 66, 68 f
Virusinfekt s. Infekt,
 viraler
Vitamin-B₁₂-Mangel 54,
 152
– Thrombozytopenie
 168
Vitamin-B₁₂-Spiegel,
 myeloproliferatives
 Syndrom 115
Vitaminmangel, Throm-
 bozytopenie 168

W

Wachstumsfaktor 113
Waldenström-
 Krankheit 78
– Diagnosegang 65
Wiskott-Aldrich-
 Syndrom 168
Wurminfektion 124

Z

Zellaufbau 4
Zellbild, bunt, Liquor
 cerebrospinalis 188
Zellen, polynukleäre
 110 ff
Zellhämoglobin,
 mittleres s. Hämoglo-
 bingehalt, zellulärer,
 mittlerer
Zellkern 4
Zellsysteme 2 ff
Zyste, branchiogene
 178, 184 f
Zytochemie 54
Zytogenetik
 – Akute Leukämien 94
 – Non-Hodgkin-Lym-
 phome 70 f
Zytomegalievirus-
 infektion 68
Zytostatikaeinwirkung,
 Panmyelopathie 149