

Über Myeloblasten und partiell granulierte Myelocyten.

Von

V. Ellermann (Kopenhagen).

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Februar 1923.)

Unter Myeloblasten versteht man bekanntlich ungranulierte Knochenmarkzellen, die von einigen als normale Vorstadien der Myelocyten betrachtet werden, von anderen dagegen als pathologische Formen derselben.

Ungranulierte Markzellen wurden zum ersten Male von *Hirschfeld* beschrieben, welcher Übergänge zwischen völlig granulierten und ungranulierten Markzellen fand, und zwar in der Gestalt von Zellen mit wenigen und zerstreuten Körnchen. Später fand *Naegeli* bei verschiedenen Krankheiten (perniziöser Anämie, Typhus) ungranulierte Markzellen, die er als unreife, ungranulierte Myelocyten auffaßte, und denen er den Namen Myeloblasten gab. Obgleich *Naegeli* nach meiner Meinung in der Deutung dieser Zellen als myelocytäre Elemente unrecht gehabt hat, so ist der Begriff Myeloblasten jedoch mit Recht allgemein anerkannt worden, da es sich herausgestellt hat, daß ungranulierte Myelocyten bei verschiedenen pathologischen Zuständen tatsächlich auftreten können. So werden Myeloblasten besonders bei gewissen akuten Leukämien in großer Anzahl gefunden, welche aus diesem Grunde auch Myeloblastenleukämien genannt werden. Hauptsächlich dank *Pappenheims* Arbeiten ist dieser Zelltypus nach und nach allgemein bekannt worden, jedenfalls wie er sich in Trockenpräparaten des Blutes präsentiert. Dagegen weiß man von seinem Vorkommen in den blutbildenden Organen nur wenig, abgesehen von den Aufschlüssen, die Ausstrichpräparate geben können. Der Grund hierzu ist, daß man früher keine nur einigermaßen sichere Methode zum Nachweis der Granula in Schnitten der blutbildenden Organe hatte. Die eosinophilen und die basophilen Körnchen konnten allerdings nachgewiesen werden, aber die am meisten ausgebreitete Granulaform, die neutrophilen Körnchen, erschien entweder gar nicht in den Präparaten, oder aber der Nachweis derselben war im besten Falle sehr launenhaft oder unsicher. Wenn eine Markzelle im Schnitte sich ungranuliert zeigte, konnte man also daraus nicht sicher schließen, daß wirklich ein Myeloblast vorläge.

Vieelleicht könnte es ein gewöhnlicher granulierter Myelocyt sein, dessen Granula wegen mangelhafter Färbung nicht zum Vorschein gekommen waren. Möglicherweise konnte es sich auch um ganz andere Zellarten handeln.

Da der Mangel einer brauchbaren Granulafärbungsmethode für einen jeden, der sich mit Hämatologie beschäftigte, außerordentlich fühlbar war, versuchte ich es vor einigen Jahren, eine solche Methode zu konstruieren, und es gelang mir nach einer Reihe von Versuchen, eine Technik zu erreichen, die brauchbare Resultate gab. Die Methode wurde mitsamt einer kurzen Auseinanderlegung der vorläufigen Resultate in der „Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie“ 36, 1919 veröffentlicht¹⁾. Wenn man diese Methode anwendet, zeigt es sich, daß jede der verschiedenen Granulaarten auf ihre eigentümliche Weise gefärbt wird, indem die neutrophilen Körnchen bräunlich-rot, die eosinophilen mehr ziegelrot und die basophilen Körnchen schwarz-blau werden. Dies gilt natürlich nicht allein für die blutbildenden Organe, sondern auch für andere Organe, in denen leukocytäre Zellen auftreten. Man erreicht also z. B. sehr schöne Bilder bei den Nierenentzündungen, indem man, dank der Granulation, mit Leichtigkeit die verschiedenen Zellformen in den geschwollenen Glomerulis bei der Glomerulonephritis unterscheidet, sowohl als auch die Zellen, die im interstitiellen Bindegewebe vorkommen. Auch andere Granulaarten werden sehr schön gefärbt, z. B. bekommt man in Schnitten der Magenwand prachtvolle Bilder von den Mucinkörnchen der Hauptzellen. Im Pankreas werden die Zymogenkörnchen der Drüsenzellen gefärbt, und ebenfalls treten die verschiedenen eigen-tümlichen Strukturen und Körnchen in den *Langerhansschen* Inseln schön hervor. Die Methode kann nach meinen jetzigen Erfahrungen, die eine sehr große Anzahl Präparate umfassen, als völlig zuverlässig betrachtet werden, vorausgesetzt, daß dieselbe sorgfältig ausgeführt wird, und daß das Material einigermaßen wohlkonserviert ist. Bei perniziöser Anämie erwies es sich z. B., daß die neutrophilen Körnchen in so gut wie allen Zellen, die der Gruppe der Myelocyten gehören, konstant gefärbt wurden. Die ungranulierten Zellen bei perniziöser Anämie sind, wie die Mitosenform zeigt, Erythroblasten und nicht etwa Myeloblasten,

¹⁾ Die Methode ist kurz dargestellt folgende: 1. Fixierung von etwa 2 mm dicken Gewebsscheiben 24 Stunden bei Zimmertemperatur in Helly-Maximows Flüssigkeit. 2. Wässern in fließendem Wasser 24 Stunden. 3. Alkohol (70, 96, 99%), Xylol, Paraffin, Schnitte auf 5 μ Dicke. 4. Die Schnitte werden mit Xylol, absolutem Alkohol, Wasser behandelt. Abdrücken mit Fließpapier. 5. Vorfärbung mit Formol-Eosin 15 Minuten. (Neutrales Formalin 0,25 ccm, 1 proz. wässerige Eosinlösung 5 ccm.) 6. Destilliertes Wasser von 45° bis 4 Minuten. — 7. Färbung mit 0,5 proz. methylalkoholischer eosinsaurer Methylenblaulösung + gleichen Teilen destillierten Wassers 30 Minuten. 8. Destilliertes Wasser 5—10 Minuten. 9. Differenzierung in 100 proz. Alkohol 2—4 Minuten. 10. Xylol, Dammarharz in Xylol.

wie es *Naegeli* ursprünglich geglaubt hat. Man kann also gewöhnlich damit rechnen, daß, wenn die Granulation ganz oder teilweise fehlt in Zellen, die mit Bezug auf Lage, Aussehen und Mitosenform sich wie Myelocyten verhalten, so handelt es sich nicht um einen Fehler der Fixierung oder der Färbung, sondern man hat in der Tat Myeloblasten vor sich. Eine gute und beinahe notwendige Kontrolle der Färbung ist, daß sich wohlgefärbte neutrophile Granula im Schnitte finden, entweder in den Myelocyten oder in den neutrophilen Leukocyten.

Die Absicht der vorliegenden Mitteilung ist, die Aufmerksamkeit auf ein einzelnes Phänomen zu lenken, und zwar die mangelhafte Granulierung der neutrophilen Myelocyten. Dies Phänomen ist gewiß nicht ganz unbekannt, indem es z. B. von *Hirschfeld* und von *Helly* erwähnt wird, doch ist es wegen der Unsicherheit der Färbungsmethoden nicht allgemein bekannt gewesen, und die vorliegenden Beobachtungen sind deshalb auch sehr spärlich. Die betreffende Erscheinung hat an und für sich Interesse als eine Abweichung von einem Prozeß, dem unzweifelhaft eine große Bedeutung im Organismus zukommt. Hiervon abgesehen, ist es natürlich notwendig, mit diesen Bildern vertraut zu sein, wenn man die Histologie der blutbildenden Organe studieren will.

Es ist nun nicht meine Absicht, eine Darstellung des Vorkommens und der Bedeutung der unvollständigen Granulierung zu geben. Dazu ist mein Material allzu klein und die Beobachtungen zu fragmentarisch. Ich muß mich damit begnügen, einige Beispiele zu geben, die möglich dazu beitragen können, die Richtungslinie für kommende Untersuchungen zu bestimmen.

Betrachten wir zunächst die *Leukämien*, so zeigt es sich, daß die Markzellen bei der gewöhnlichen chronischen myeloischen Leukämie, so wie es auch von *Helly*, *Naegeli* u. a. behauptet wird, in großer Ausdehnung ungranulierte Elemente, und zwar Myeloblasten sind, die sich übrigens in keiner anderen Beziehung als durch den Mangel an Granula von den typischen gekörnten Myelocyten unterscheiden. So verhält sich ihre Mitosenform (Winkelmaß der Spindel) ganz wie diejenige der typischen körnigen Myelocyten, sei es, daß man deren Winkel in normalem Knochenmark oder bei Leukose oder bei anderen pathologischen Zuständen mißt. In allen Fällen findet man sowohl in Myelocyten als in Myeloblasten einen Mitosenwinkel von ca. 68° .

Außer ganz granulafreien Zellen findet man häufig, wie von *Helly* beschrieben und abgebildet, Zellen mit schwacher oder partieller Granulation. Ich kann die Beobachtungen *Hellys* in diesem Punkte ganz bestätigen.

Bei den akuten Leukämien, die ja am häufigsten myeloischer Natur sind, findet man, wie zu erwarten, die Myeloblasten in Reinkultur. Die Mitosen sind häufig und die Spindelfiguren in der Regel sehr

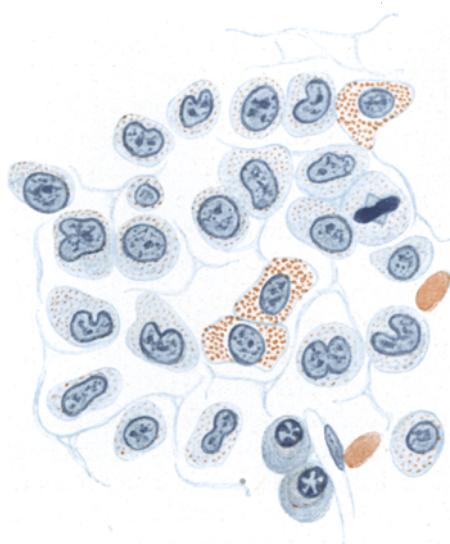


Abb. 1. Infiltration der Nierenbeckenwand bei akuter Leukämie. 3 Myelocyten mit vollständiger Granulierung. Unten 2 Plasmazellen. Die übrigen Zellen Myeloblasten, ein einzelner in Mitose.

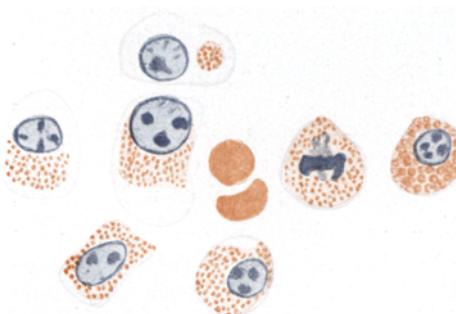


Abb. 2. Aus dem Knochenmark eines Kindes mit angeborenem Herzfehler. 3 neutrophile Myelocyten; ein eosinophilier Myelocyt, 3 neutrophile Myelocyten mit partieller Granulierung.

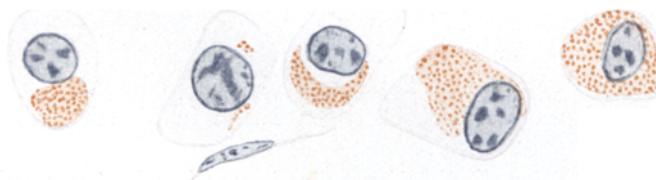


Abb. 3. Dasselbe Präparat wie Abb. 2. Ein typischer neutrophiler Myelocyt; 4 neutrophile Myelocyten mit partieller Granulierung.

deutlich, so daß es ein leichtes ist, die Identität der Zellen mittels des Winkelmaßes zu bestimmen.

In Abb. 1 ist eine Infiltration der Wand des Nierenbeckens von einem Fall akuter Leukämie dargestellt. Man sieht, daß der größte Teil der Zellen ungranuliert ist (folglich Myeloblasten), aber außerdem werden einige wenige typische Myelocyten gefunden, deren Protoplasma mit wohlgefärbten Körnchen völlig gefüllt ist.

Bei *Tuberkulose* scheint es etwas Gewöhnliches zu sein, Myeloblasten im Knochenmark zu treffen. In 4 Fällen, wo die Patienten an ihrer Tuberkulose gestorben waren, habe ich das Knochenmark vom Femur untersucht. Dasselbe war rotes hyperplastisches Mark, das die gewöhnlichen Zellformen enthielt, unter denen Myelocyten und Myeloblasten überwiegend waren. Außer völlig granulierten Myelocyten wurden sehr oft Zellen mit zerstreuten feinen Granulis gefunden oder solche mit spärlicher Granu-

lation, die zu einzelnen Abschnitten des Protoplasmas beschränkt war. In Abb. 2, 3 sind diese verschiedenen Formen abgebildet.

Ferner habe ich *Knochenmark von Kindern* untersucht, und zwar von der Betrachtung ausgehend, daß man möglicherweise hier öfters unreife Zellen, also mehr Myeloblasten, als bei Erwachsenen finden würde. Derartiges habe ich jedoch nicht regelmäßig nachweisen können. In einigen Fällen waren sämtliche Zellen typische Myelocyten, in anderen, und zwar in 3 Fällen von Pneumonie und 1 Fall von *Morbus cordis congenitus* war die Hauptmasse der Zellen partiell granuliert oder ganz ungranuliert (Myeloblasten). Wahrscheinlich röhrt es von pathologischen Verhältnissen her, wenn die Granulabildung in dem kindlichen Mark mangelhaft wird.

Weder in dem erwachsenen noch in dem kindlichen Mark sind Myeloblasten ein normales oder notwendiges Vorstadium der Myelocyten, derart, daß es nur die Myeloblasten sind, die sich teilen und neue Zellen bilden. Wie es von *Helly*, *Schwarz* und mir hervorgehoben ist, trifft man zahlreiche Mitosen in völlig granulierten Myelocyten, die sich also als solche vermehren.

Das hier Mitgeteilte sind wie gesagt nur Andeutungen, aber so viel scheint mir doch daraus hervorzugehen, daß man unter gewissen pathologischen Verhältnissen eine mangelhafte Produktion neutrophiler Granula in den Myelocyten findet, so daß partiell granulierte Myelocyten oder ganz ungranulierte Zellen (Myeloblasten) anstatt der typischen Myelocyten auftreten.

Man weiß vorläufig nicht viel von der Bedeutung der Granula der Myelocyten; es wäre aber vielleicht möglich, daß man durch das Studium der Abnormitäten der Granulabildung gewisse Aufschlüsse erhalten könnte. Es ist mir nicht bekannt, ob die mangelhafte Granulabildung sich auch im Blutbild abspiegelt, da aber kaum hierauf geachtet worden ist, läßt sich die Möglichkeit wahrscheinlich nicht ganz in Abrede stellen.

Literaturverzeichnis.

- Ellermann*, Über Granulafärbung in Schnitten der blutbildenden Organe beim Menschen. Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie **36**. 1919. — *Ellermann*, Untersuchungen über die Histologie der permiziösen Anämie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**. 1920. — *Ellermann*, Mesure des angles des mitoses pour la distinction des diverses cellules lymphoïdes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **80**. 1921. — *Helly*, Die hämatopoietischen Organe. Wien 1906. — *Helly*, Kritik der sogenannten Myeloblasten. Verhandl. d. Dtsch. patholog. Ges. 1910. — *Hirschfeld*, Zur Kenntnis der Histogenese der granulierten Knochenmarkzellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **153**. 1898. — *Naegeli*, Über rotes Knochenmark und Myeloblasten. Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 18.