

Über die Entkernung des Normoblasten unter pathologischen Bedingungen.

Von

Prof. Dr. Th. Ssyssojew, Leningrad.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 18. Juni 1926.)

Der Normoblast entsteht aus der für alle myeloide Gebilde gemeinsamen Stammzelle — dem Hämocytoblasten, indem der Zellkern einen Umbau erfährt und im ursprünglich basophilen Protoplasma Hämoglobin gespeichert wird. Durch weitere Veränderungen im Kern und Anhäufung von Hämoglobin entwickelt sich schließlich aus dem Normoblasten eine kernlose hämoglobinhaltige Zelle — der Erythrocyt. Der Umstand, daß das kernlose rote Blutkörperchen sich aus einer Zelle entwickelt, die einen Kern besitzt, ruft gegenwärtig keine Zweifel hervor und gilt als festgestellt. Trotzdem aber besteht, hinsichtlich dieser sicher festgestellten biologischen Erscheinung, zwischen den Hämatologen noch immer keine Einstimmigkeit in den Anschauungen, auf welchen Wegen dieselbe abläuft und welcher Art die bestimmenden Veränderungen sind, die im Normoblastenkern beobachtet werden. Die Ansichten der verschiedenen Forscher, die sich mit dem Studium der Erythropoese in ihrem Ganzen befaßt haben oder speziell auf die erwähnten letzten Veränderungen im Normoblasten eingegangen sind, können in folgende 3 Gruppen eingeordnet werden.

Der einen Ansicht nach, die noch von Kölliker und Neumann vertreten worden ist, und die von Pappenheim, Heinz, Bettmann, Schridde und Naegeli gestützt wird, beruht der gesamte Bildungsprozeß des Erythrocyten ausschließlich auf degenerativen Erscheinungen im Normoblastenkern. Derselbe schrumpft zusammen, wird pyknotisch, zerfällt in einzelne Chromatinteilchen verschiedener Größe und verschwindet, indem er dem in chemischer Hinsicht unaufgeklärten karyolytischen Vorgang verfällt. Naegeli meint, „daß die vollständige intracelluläre Kernauflösung der einzige Vorgang der Zellentkernung sei und daß die Kernausstoßung lediglich Kunstprodukten entspricht“. Demgegenüber vertritt seit Rindfleisch eine Reihe von Forschern einen anderen Standpunkt hinsichtlich dieser Frage. Da die histologischen Veränderungen,

die am Normoblasten festgestellt werden, keine Beweise zugunsten eines Bestehens von karyolytischen Vorgängen erbringen, erklären diese Forscher (*Kostanecky, Maximow, Weidenreich, Howell, Selling, Slotopolsky und Schinz, Kuczynski und Schwarz*) die Bildung eines kernlosen Erythrocyten ausschließlich durch Ausstoßung des Kernes im ganzen, oder wie es *Weidenreich* feststellte, in einzelnen Bruchstücken. Eine Mittelstellung in dieser Frage nehmen endlich jene Forscher (*Bloch, Türk*) ein, die, ohne irgendwelche andere Erklärung zu geben, beide erwähnten Möglichkeiten, d. h. Karyolyse und Ausstoßung des Kerns annehmen, wobei die letztere, wenn sie nur kein „Kunstprodukt“ darstelle (*Türk*), hauptsächlich bei pathologischen Vorgängen beobachtet werden soll.

Meine Beobachtungen beziehen sich auf Untersuchungen von blutbildenden Organen, hauptsächlich des Knochenmarks, bei Kaninchen, denen *per os* in Sonnenblumenöl gelöstes Cholesterin eingeführt worden ist, oder die durch Pyrogallol oder durch ein Gemisch von Toluylendiamin und Pyridin vergiftet wurden; von diesen Mitteln hatte die letztere Mischung die deutlichsten und besonders überzeugendsten Ergebnisse¹⁾.

Es trat eine außerordentlich starke erythroblastische Reaktion auf, wobei zwischen verschiedenen Übergangsformen vom Hämocytoblasten zum Erythrocyten, — zwischen basophilen und polychromatophilen Erythroblasten, — eine sehr große Menge von Normoblasten auftrat; letztere waren wie in der Milz, in den Nebennieren, so auch hauptsächlich im Knochenmark vorhanden.

Die eigenartige „radspeichenartige“ Kernstruktur des Erythroblasten verschwindet in den letzten Entwicklungsstadien, wobei die Oxyphilie des Protoplasmas gleichzeitig zunimmt. Der Kern wird pyknotisch, erscheint homogen, strukturiert und färbt sich mit Azur-Eosin dunkelblau; dabei bewahrt er manchmal die Regelmäßigkeit seiner Umrisse, verliert sie aber öfter infolge der Schrumpfung. Dieser, mehr oder weniger stark, pyknotisierte Kern fällt im weiteren zahlreichen Veränderungen anheim, die insgesamt in folgende 2 Gruppen eingeordnet werden können: Fragmentation des Kernes in einzelne Chromatinbröckel und Auftreten von Vakuolen in der Chromatinsubstanz. Die Veränderungen der ersten Art finden ihren Ausdruck darin, daß der Kern in einige Körner zerfällt, die bald von gleicher, bald von verschiedener Größe sind. An der Peripherie des Kerns tritt eine kaum merkliche Ausstülpung von halbrunder Form auf, die mit der Zeit an Größe immer zunimmt und sogar halb so groß wie der Kern werden kann. Dementsprechend rundet sie sich ab, löst sich vom Kern los und liegt nun bald in dem einen, bald in dem anderen Teil der Zelle; dabei kommt es aber nicht zu einer vollkommenen Abtrennung, da dieser neue Körper

1) Siehe meine Arbeit in diesem Archiv Bd. 259, Heft 2, 1. Gruppe der Versuche.

mit dem Kern durch einen gut ausgesprochenen Chromatinfaden verbunden ist — es entsteht ein Bild, das sehr an eine „Hantel“ erinnert. Dieser Vorgang schreitet nun weiter: die eine oder die andere Kernhälfte, die miteinander durch den Chromatinfaden verbunden sind, beginnen nun ihrerseits in mehrere kleinere Körnchen zu zerfallen, so daß schließlich an dem einen Ende des Fadens 2—4 kleinere Körnchen liegen, während an dem anderen die ursprüngliche große „Hantelkugel“ erhalten bleibt. Jedoch wird eine Bildung von derartigen Figuren nicht immer beobachtet. Die ursprüngliche kleine halbrunde Ausstülpung löst sich nicht ab, sondern bleibt in enger Berührung mit dem Kern; nebenan oder etwas weiter, tritt aber eine andere ebensolche Ausstülpung auf, die gleichzeitig mit der ersten sich auf Kosten des Chromatins des immer kleiner werdenden Kerns vergrößert, so daß schließlich ein „Kleeblatt“-artiges Bild zustande kommt, besonders in solchen Fällen, wo zwischen den Ausstülpungen und dem ursprünglichen Kern Zusammenhänge in Form von dünnen Chromatinfäden bestehen. Solange der Hauptkern noch nicht zerfallen ist, können in ihm noch Spuren der erhaltenen normoblastischen Struktur nachgewiesen werden, dagegen wird eine solche in den isolierten Körnern, besonders in den kleinen, gänzlich vermißt. Sie sind alle strukturlos homogen. Das Protoplasma, nach den Präparaten zu urteilen, ändert seine Eigenschaften nicht — es bewahrt seine Acidophilie und Homogenität.

Außer diesen Vorgängen werden in den Endstadien, solange der Kern noch vorhanden ist und seine morphologischen, für den Normoblasten charakteristischen Eigenschaften noch bewahrt hat, auch noch andere Erscheinungen beobachtet, nämlich ein Auftreten von Vakuolen im Kern. Diese treten vorerst in Form von kleinen hellen Pünktchen oder Streifen auf, die sich vom dunkelblauen Grunde des Kerns deutlich abheben; allmählich werden sie ausgedehnter und greifen auf einen immer größeren Teil des Chromatins über. Die Chromatinmenge wird immer geringer, und in den späteren Stadien diese Vorganges läßt sich das Chromatin nur in Form eines engen Saumes an der Peripherie der Vakuole dem einen oder anderen Rande des ursprünglichen Kernes entsprechend, feststellen. Die Form, die Größe und der Entstehungsort dieser Vakuolen bieten eine äußerst große Mannigfaltigkeit. Mitunter tritt nur eine auf, zuweilen sind es mehrere; liegen sie im zentralen Teil des Kerns, so zerfällt das Chromatin in einzelne Bröckel. Es kommt vor, daß die Vakuole im Zentrum des Kerns auftritt und sich in der Längsrichtung vergrößert, wodurch der Kern in 2 Teile von verschiedener Größe geteilt wird. Dem Vorgang der Vakuolisierung und der Karyolyse anheim-fallen nicht nur jene Normoblastenkerne, die keine Anzeichen eines Zerfalls in einzelne Bruchstücke aufweisen, sondern auch diejenigen, die schon in einzelne, miteinander in Verbindung stehende Körner zer-

fallen sind. Auf diese Weise degeneriert der Kern nicht im Ganzen, sondern es verfällt dem Untergange jeder Teil desselben für sich — jedes Bruchstück, das sich vom Hauptkern losgelöst hat. Während der karyolytische Vorgang fortschreitet und der Kern dadurch zugrunde geht, erleidet auch das Protoplasma des Normoblasten gewisse Veränderungen. Vorerst kommen Fälle vor, wo die Vakuole, die sich an Stelle des Kerns gebildet hat, eine sehr große Ausdehnung erreicht, so daß vom Protoplasma



Abb. 1. Nr. 1. Normoblast mit pyknotisiertem Kern; Nr. 2—8. Erscheinungen der Kernfragmentation; Nr. 9—20. Karyolysis und Kernfragmentation mit Bildung von kernloser Zelle (20); Nr. 21—26. Verschiedene Stadien passiver Kernauswanderung (Emigration) mit Bildung von Erythrocyten (21); Nr. 27. Kernauswanderung in einzelnen Fragmenten.

nur ein sehr schmaler Saum übrig bleibt, aber abgesehen davon, ist mitunter die Färbung des Protoplasmas ungleichmäßig und blasser als üblich.

Ein vollkommen anderes Bild läßt sich im Zelleib beobachten bei der anderen Art, auf welche der Kern aus dem Normoblasten verschwindet. In diesem Falle bewahrt das Protoplasma die helle rosa Farbe; es ist nicht verringert — schon eher vergrößert, so daß es auch jenen Raum einnimmt, wo sich der verschwundene Kern befunden hat.

Dieser Vorgang des Kernschwundes erinnert an das bekannte Bild der Auswanderung eines Lymphocytens durch die Gefäßwand; er setzt

sich aus einigen Hauptphasen zusammen. Der pyknotische runde Kern, der an der Peripherie des Normoblasten gelegen ist, erleidet an der Seite, die gegen die Zelloberfläche gewandt ist, eine Verjüngung und nimmt dank dieser Verjüngung eine birnförmige Gestalt an. Unter dem Einfluß von irgendwelchen noch unbekannten rätselhaften Ursachen entsendet dieser verwandelte Kern einen dünnen Chromatinfaden, der durch die Zellmembran nach außen dringt. Dieser Chromatinfaden ist am freien Ende zugespitzt und erinnert gewissermaßen an einen Ausläufer wie er bei vielen Pflanzen beobachtet wird. Mit der Zeit speichert sich an der Spitze Chromatin und es bildet sich hier ein kleines Chromatin-körnchen, das mit dem innerhalb gelegenen Chromatin stets verbunden bleibt. Dieses neugebildete Körnchen beginnt nun zu wachsen, seine Ausmaße werden größer, zur gleichen Zeit aber nimmt die Quelle seines Wachstums — das Kernchromatin — beständig an Menge ab. Je größer das „Korn“ wird, das außerhalb der Zelle gelegen ist, desto kleiner ist der in der Zelle übrig gebliebene Kern. Indem nun die Chromatin-substanz auch weiterhin herüberwandert auf dem Wege des Chromatin-fadens, der das Aussehen eines „Ausläufers“ schon verloren hat, kommt es vorerst zu einer Ausgleichung der Größe beider Kerne. Im weiteren wird der intracellulär gelegene immer kleiner, der extracelluläre dagegen immer größer. Endlich schließen sich die letzten Überbleibsel des Chromatins aus dem ersten, dem außerhalb der Zelle gelegenen Chromatin an, und somit befreit sich der Normoblast von seinem Kern, der nun frei in der Nähe des neugebildeten Erythrocyten liegt.

Die von mir geschilderten Kernveränderungen: seine Degenerationen, Pyknose, Zerfall in einzelne Chromatinkörper, seine Karyolyse, seine volle Auflösung, und endlich, die „Emigration“ der Normoblastenkerne, entweder im vollen Umfange des Chromatins oder in einzelnen Fragmenten verschiedener Größen — alles dies weist darauf hin, daß für den Vorgang des Kernschwundes im Normoblasten bei pathologischen Bedingungen 2 Wege bestehen: der Weg der Karyolyse und der Weg der „Emigration“. Der letztere — Ausstoßung des Kerns, sein langsames passives Auswandern ist aber kein „Kunstprodukt“, sondern stellt eine vollkommen wirkliche Tatsache dar. Wenn man die von mir geschilderten Bilder nur als „Kunstprodukt“ ansehen will, so müßte man schon annehmen, daß die technischen Fehler sich unerklärlicherweise ausschließlich auf die Normoblastenkerne beschränken, da in allen anderen Zellformen in demselben Knochenmark bei der Untersuchung in Schnitten (und nicht in Ausstrichen), gleichartige Veränderungen in den Kernen nicht beobachtet werden konnten.

Welche von diesen beiden Möglichkeiten ist im Vorgange der Entkernung nun die vorherrschende? Zweifelsohne ist es der Weg der Karyorhexis, da man fast in jedem Schnitt an Stellen, wo die hämo-

globinhaltigen Zellen sich anhäufen, auf Bilder wie der Kernfragmentation, so auch der Karyolysis stößt, dagegen wird das Bild der Kernausstoßung selten angetroffen — es muß gesucht werden, und man findet solche Bilder nicht in jedem Schnitt.

Indem ich somit diese 2 angeführten Wege anerkenne, auf welchen sich die Zelle vom Kern befreit, undannehme, daß der erste Weg der vorherrschende ist, glaube ich dennoch nicht, daß dieser Weg der Kernauflösung immer zur Bildung jenes lebensfähigen Erythrocyten führen würde, der im normalen zirkulierenden Blute auftreten muß. Meine Untersuchungen zeigen, daß das Protoplasma mancher Normoblasten, wo sich Erscheinungen der Karyorhexis und der folgenden Karyolysis feststellen lassen, zum Ende des Entkernungsvorganges, d. h. bei der Bildung der kernlosen Zelle im hohen Maße seine Oxyphilie einbüßt, stellenweise sich mit Eosin schlecht oder überhaupt nicht färbt; dabei schwindet die Regelmäßigkeit der Zellenform, die dem Normoblasten eigen ist. Mit einem Worte, die gebildete kernlose Zelle erscheint — soweit wir auf Grund unserer morphologischen Untersuchungsmethoden über die Norm oder die Pathologie der Zelle urteilen können — im hohen Maße pathologisch verändert. Eine solche Zelle gehört entschieden nicht in das umlaufende Blut mit dessen hohen Ansprüchen an die lebensfähige tätige Zelle. Derartige Zellen fallen den Makrophagen anheim, in denen solche auch gefunden werden können.

Alle diese, hauptsächlich bei der Untersuchung des Knochenmarks, experimentell festgestellten Tatsachen, finden eine Bestätigung in den Untersuchungen vom menschlichen Knochenmark.

Ich habe nämlich in dieser Richtung das Knochenmark in 10 Fällen von Gasgangrän und in 20 Fällen von akuten Infektionskrankheiten (Scharlach, Diphtherie, Dysenterie) und in 5 Fällen Anämie untersucht, wobei ich das Material zur Untersuchung nur in solchen Fällen entnahm, wo die Sektion nicht später als 3 Stunden nach dem Tode ausgeführt wurde; manche Sektionen wurden nach 35 Minuten — 1 Stunde ausgeführt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung erwiesen sich zwischen Fettzellen Herde myeloiden Gewebes von verschiedener Größe, in denen fast immer Anhäufungen hämoglobinhaltiger Zellen nachgewiesen werden konnten. Diese Anhäufungen, die vorwiegend Normoblasten enthielten, wurden nun von mir näher untersucht, zum Zwecke die Bildung des Erythrocyten festzustellen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen nicht den geringsten Zweifel übrig, daß auch beim Menschen der Vorgang der Erythrocytenbildung denselben 2 Wegen folgt; jedoch spielen die Erscheinungen der Karyolysis und Karyorhexis hier eine noch größere Rolle. Diese Erscheinungen herrschen vor. Dagegen werden die „Emigrationserscheinungen“ bloß mit Mühe festgestellt.

Meine Untersuchungen widersprechen somit nicht den Beobachtungen von *Kölliker*, *Pappenheim*, *Naegeli* und von anderen Forschern, die bei der Bildung des Erythrocyten eine Auflösung des Normoblastenkernes annehmen. Dieser Standpunkt wird auch durch meine Beobachtungen bestätigt, und wird demselben durch letztere die Hauptrolle bei der Entkernung des Normoblasten unter pathologischen Bedingungen zugewiesen. Gleichzeitig aber zwingen meine Beobachtungen, die „Ausstoßung“ des Kernes als einen vollkommen tatsächlichen Vorgang anzusehen. Somit bestätigen sie in grundsätzlicher Hinsicht die Ansichten von *Maximow*, *Weidenreich*, und besonders von *Selling*, welch letzterer fast vollkommen solche „Kernemigrations“-Bilder anführt, wie die von mir beobachteten. Folglich also, bei der Lösung der Frage über die Entkernung des Normoblasten unter pathologischen Bedingungen, kann man weder nur die eine, noch nur die andere von den beschriebenen Möglichkeiten als ausschließlich ansehen: diese Frage kann nicht einseitig behandelt werden. Wie mir scheint, sind der Wahrheit am nächsten jene Forscher, die die Hauptrolle dem Vorgang der „Kernauflösung“ zuschreiben, gleichzeitig aber auch den Vorgang der „Kernausstoßung“ anerkennen (*Türk*, *Bloch*).

Anmerkung bei der Korrektur: Die Arbeit *Negreios-Rinaldi* „Morphologia normale pathologica de globuli rossi“, *Folia medica* 1915 konnte nicht berücksichtigt werden, da ich Kenntnis über dieselbe aus der Arbeit *Marchands* in *Haematologica* (Arch. ital. diematologia e sierologia) Vol. V, nach Abschluß vorliegender Mitteilung erlangt habe.

Literaturverzeichnis.

- Bloch*, E., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **34**. 1903. — *Bettmann*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **23**. — *Heinz*, Beitr. z. allg. Pathol. u. z. allg. Pathol. **29**. — *Howell*, zit. nach *Selling*. — *Maximow*, A., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. 1907; Arch. f. mikroskop. Anat. **73**. 1909. — *Kostanecki*, Anat. Hefte **41**. — *Kuczynski*, M., u. L. *Schwarz*, Krankheitsforschung **2**, Heft 2. 1925. — *Neumann*, Arch. f. Heilk. **15**. 1874. — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. Berlin 1923. — *Pappenheim* und *Israel*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **143**. 1896. — *Rindfleisch*, Arch. f. mikroskop. Anat. **17**. 1880. — *Schridde*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **19**, Nr. 21. 1908. — *Selling*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**. 1911. — *Slotopolsky* und *Schinz*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **248**. 1924. — *Türck*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **19**. 1908. — *Weidenreich*, Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **14**. 1904.