

Aus dem Pathologischen Institut (derz. Direktor: Prof. A. SCHMINCKE) und der Medizinischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. R. SIEBECK) Heidelberg.

Zur Pathogenese der Knochenmarkscirrhose und Osteosklerose.

Von

W. ARNOLD und ST. SANDKÜHLER.

Mit 5 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 25. Oktober 1950.*)

Bindegewebige Verödung des Knochenmarkes kommt nach der einschlägigen Literatur nicht häufig vor. Krankheitsfälle, bei denen sie beobachtet wurde, findet man unter einer großen Zahl von Bezeichnungen wie Myelofibrose, Myelosklerose, leuko-erythroblastische Anämie mit Myelosklerose, auch aleukämische Myelose u. a. Für die gleichzeitige Sklerose des Knochens trifft dies ebenfalls zu. Die relativ zahlreichen Berichte über das Vorkommen solcher Knochen- und Markveränderungen bei „Aleukämischen Myelosen“ röhren wohl fast ausnahmslos daher, daß letztere Diagnose irrtümlicherweise allein aus der Beobachtung extramedullärer Myelopoesie gestellt wurde. Wir wissen aus Beobachtungen über leukämoide Reaktionen (Knochencarcinosen, Keuchhusten, PFEIFFERSches Drüsenvieber, akute infektiöse Lymphocytose usw.), daß diese im Blut quantitativ sehr erheblich sein können, was sicher auch für unreife myeloische Blutbilder bei den sklerosierenden Knochen- und Markprozessen zutrifft. Mit der vorliegenden Mitteilung soll versucht werden, einen Beitrag zur Kenntnis der *Genese* solcher Krankheitsbilder zu liefern.

Ein 57jähriger Landwirt (G. Tr., Kr.-G. Nr. 1770/48) bemerkte im Sommer 1946, daß er blasser wurde, Völlegefühl und Magenbeschwerden bekam. 1930 hatte er einen Gelenkrheumatismus gehabt, 1944 ein Pleuraempyem. Er wurde am 6. 4. 48 der Klinik wegen myeloischer Leukämie überwiesen. Befund: Zahlreiche Zahnfleischblutungen, vereinzelt Petechien an beiden Fußrücken. Milz reicht bis zum Beckenkamm und nach rechts über die Mittellinie. Leber handbreit unter dem Rippenbogen tastbar. Systolisches und diastolisches Geräusch über dem Herzen. Im *Blut* BKS 160/175 mm, Hb 23 %, Erythro 1,24 Mill., Leuko 10000, Thrombo vermindert, Proerythrocyten 18000. Differentialblutbild: Unreife Myelocyten 1,0 %, halbreife M. 2,5 %, reife Myelocyten 6,5 %, Metamyelocyten und Jugend 15,0 %, Stab 28,0, Segm 20,0 %, Eos unreif 1,0 %, reif 4,0 %, Lympho 18,5 %, Mono 3,5 %. Auf 100 Weiße zusätzlich 5 Proerythroblasten, 3 basophile Normoblasten, 13 polychromatische und 1,5 orthochromatische. Die Erythrocyten zeigten Anisocytose, Poikilocytose, sehr häufig elliptische Form und öfters Polychromasie. Die Leukocyten zeigten vergrößerte Granula und grobschollige Kerne. NaCl-Resistenz der Erythrocyten 0,46—0,36 %. Im Serum war die Wa.R. und N.R. negativ, Bilirubin 0,8 mg-%. Takata positiv, Calcium 10,8 mg-%, Harnsäure 1,5 mg-%, Cholesterin 128 mg-%.

Bei der *Sternalpunktion* erwies sich der Knochen als geringfügig vermehrt konsistent. Trotz mehrmaligem Versuch konnte nur durch drehende Bewegungen mit der offenen Nadel etwas Material erbohrt werden, das sich mikroskopisch als zellfrei erwies und nur aus kleinsten Knochensplitterchen bestand. Es lag nach den ganzen Befunden eine Knochenmarksinsuffizienz mit extramedullärer Myelopoese vor, für welche wir klinisch eine Osteomyelosklerose anschuldigten. Die *Röntgenuntersuchung* des Skelets ergab eine allgemein etwas dicke Schädelkalotte, einwandfreie Sella, keilförmige Deformierung des 2. Lendenwirbelkörpers mit Einbruch der oberen Deckplatte. Umschriebene Verdickung der Compacta des rechten Oberarmschaftes mit teilweise vacuoligen Aufhellungen. Allgemein etwas verdichtete

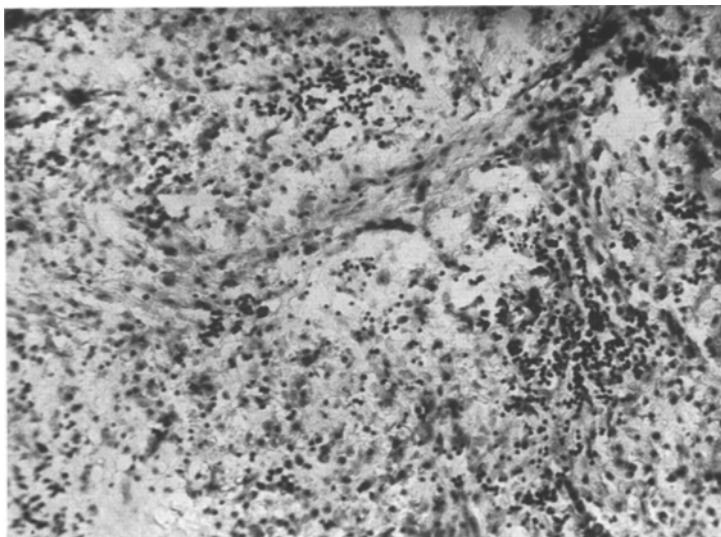


Abb. 1. Knochenmark. Fibrose.

Compacta am rechten Oberschenkel. Halswirbelsäule, Brustwirbelsäule und Becken ohne Besonderheiten. Wegen des schlechten Allgemeinzustandes wurde keine Milzpunktion vorgenommen, zumal eine hämorrhagische Diathese bestand. Der Kranke starb nach 17tägigem Klinikaufenthalt im Anschluß an eine Bluttransfusion. Die *Sektion* erweckte mit der auf 1950 g vergrößerten Milz und der auf 2700 g schweren Leber sowie einem tiefdunkelroten Röhrenknochenmark bei gleichmäßig graurotem Mark der Wirbelkörper zunächst durchaus den Eindruck einer Leukämie. Als wir jedoch versuchten, angesichts der Diskrepanz zwischen makroskopischem Aspekt und Sternalpunktionsergebnis Ausstrichpräparate vom Mark herzustellen, ergab sich überraschenderweise, daß dies nicht gelang. Auch mit dem Messer herausgeschnittene Stückchen konnten zwischen Objekträgern nicht zerquetscht werden, sondern rutschten wie Knorpel hin und her, die Konsistenz des Markes war also gegenüber der Norm gewaltig vermehrt. Außerdem fanden sich folgende Befunde: Eine alte, abgelaufene fibröse Endokarditis der Mitral- und Aortenklappen mit Verkalkung und Insuffizienz beider Ostien. Außerdem subepikardiale Blutungen sowie subdurale Blutungen über beiden Großhirnhemisphären und petechiale Blutungen in den weichen Häuten des Kleinhirns. Bei der Untersuchung der langen Röhrenknochen fiel lediglich die kräftige Corticalis auf, eine Osteosklerose stärkeren Ausmaßes mit Einengung der Knochenmarksräume konnte nicht festgestellt werden.

Die histologische Untersuchung des Knochenmarkes (Abb. 1) ergab eine gewaltige Fibrose, d. h. eine hochgradige Vermehrung kollagener Fasern, die in schmalen und breiteren Bändern das ganze Markgewebe durchzogen. Zwischen den Faserbündeln fanden sich kleinere Zellinseln blutbildenden Gewebes, an zahlreichen Stellen des fibrösen Gewebes waren kleinere und größere Blutungen zu sehen. An einigen Knochenbälkchen sieht man um den Kern älteren lamellären Knochens schalenförmig angelagerte Mantelzonen. Megakaryocyten sind in reichlicher Zahl anzutreffen. Die Milz (Abb. 2) zeigt zahlreiche breite Trabekel und eine Verdichtung des reticulären Grundgewebes. Außerdem zahlreiche myelopoetische Herde. Nur

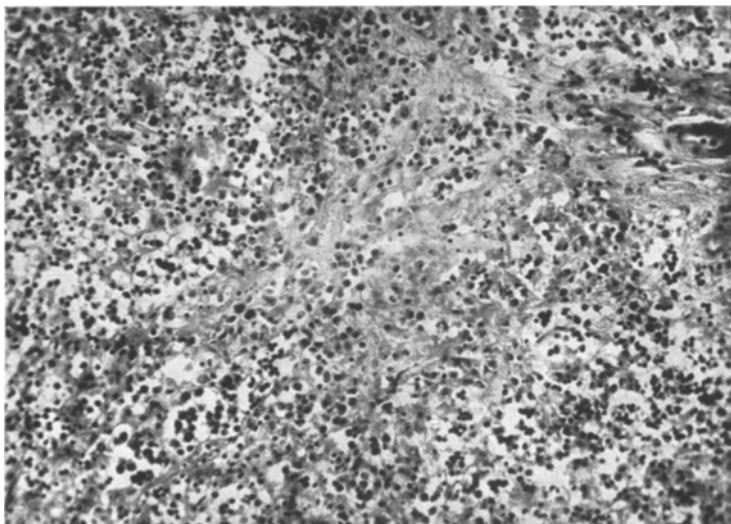


Abb. 2. Milz. Fibrose und myeloische Metaplasie.

ganz geringe Hämosiderinablagerung. Auch in der Leber reichlich myelopoetische Infiltrate.

Im Rahmen systematischer Untersuchungen mit histochemischen Fermentdarstellungsmethoden an den Organen des hämopoetischen Systems (ARNOLD) wurde auch dieser Fall auf den Gehalt an Phosphatase geprüft und dabei ein ganz auffallender Befund erhoben. Während nämlich das normale Knochenmark eine positive Phosphatasereaktion nur an dem Reticulumgerüst und an den Wänden der Blutcapillaren zeigt, fanden sich im Knochenmark dieses Falles zahlreiche, sich vielfach überschneidende und durchflechtende Faserbündel mit ganz ungewöhnlich starker Phosphatasereaktion (Abb. 3). Es ist mit großem Abstand die stärkste Reaktion, die in Knochenmarkspräparaten der verschiedensten Fälle gefunden wurde. Dieselbe hochgradige Vermehrung phosphatasepositiver Fibrillen findet sich in der Milz (Abb. 4), wo normalerweise ein sehr viel geringerer Phosphatasegehalt festzustellen ist, der sich auf die Randzonen der Milzfollikel, die Zentralarterien und die Randsinus beschränkt (Abb. 5).

Besprechung.

Die bei unserem Fall vorliegende Krankheit ist offenbar ihrem Wesen nach durch regressive Veränderungen am Knochenmark bedingt. Ent-

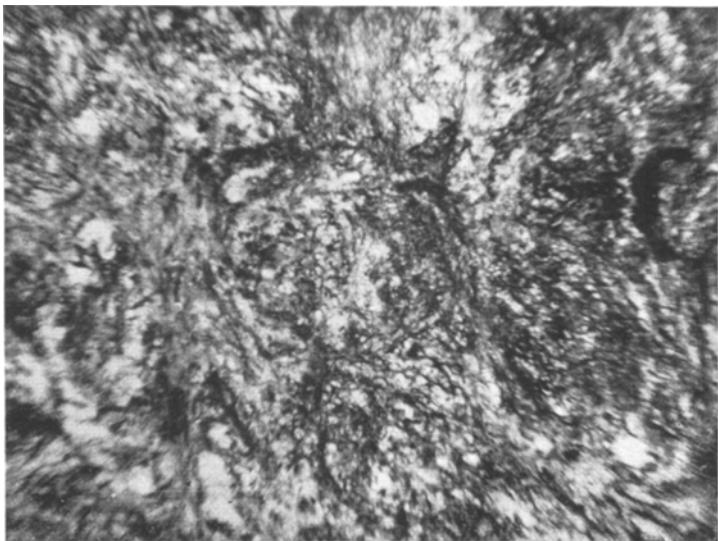


Abb. 3. Knochenmark. Phosphatasedarstellung.

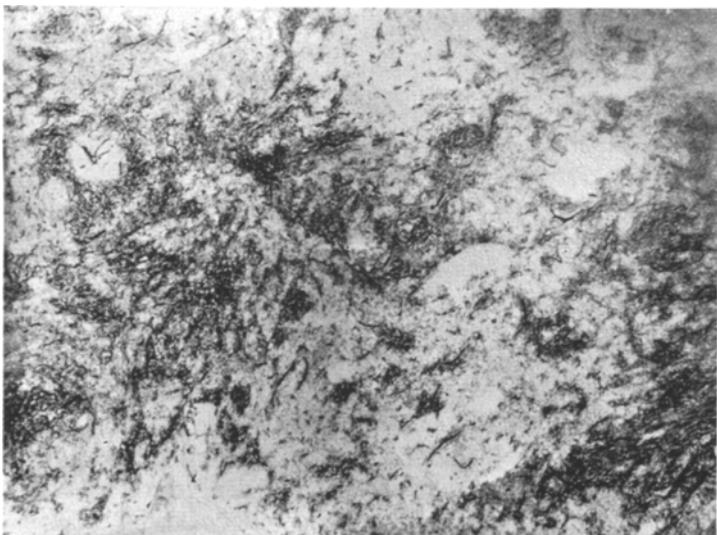


Abb. 4. Milz. Phosphatasedarstellung. Reichlich phosphatasepositive Fasergeflechte.

sprechend der Ausdehnung des verödeten Markes haben diese zur Entstehung extramedullärer Blutbildungsherde geführt, welche fast regel-

mäßig zu myelocytären und normoblastischen leukämoiden Blutbildveränderungen Anlaß geben. Der Umstand, daß bei der fettigen Markaplasie (sog. idiopathische aplastische Anämie) in der Regel extramedulläre Myelopoese vermißt wird, weist unseres Erachtens darauf hin, daß dem Fettgewebe in diesen Fällen von Markschwund gewissermaßen eine Platzhalterrolle zukommt, während die Knochenmarksfibrose in dem geschilderten Falle und anderen eigenen Beobachtungen selbständiger Bedeutung hat und die Markatrophie bedingt. Die Histogenese und Pathogenese der Knochenmarksfibrose will APITZ mit Blutungen und Fibrinabscheidung ins Knochenmark erklären, die



Abb. 5. Normale Milz bei Phosphatasedarstellung. Zwei Follikel mit stark phosphatasepositiver Randzone.

ihre Ursache in Schädigung der Blutcapillaren mit nachfolgender Durchlässigkeit für Proteine und Blutkörperchen haben sollen. Er ist der Auffassung, daß die Knochenmarksatrophie hier nicht durch eine direkte Schädigung der Blutbildungszellen verursacht wird, sondern durch entzündliche Prozesse. Die Ursache für die Blutungen und die Proteinausschwitzung sucht er unter den organspezifischen Capillargiften. In welchem Verhältnis die Knochenmarksfibrose zur Osteosklerose steht, läßt sich bis jetzt nicht entscheiden. Wie wir schon bemerkt haben, fassen wir die Knochenmarkscirrhose als regressiven Prozeß auf. Wir können uns auf Grund unserer Beobachtungen die Ansicht, daß eine Art von „polyblastischer Retotheliose“ vorliegt, nicht zu eigen machen. Die Möglichkeit eines solchen systemhyperplastischen kombinierten Prozesses läßt sich zwar nicht für alle Fälle der Literatur mit absoluter Sicherheit ausschließen, mit den von uns gesehenen Bildern läßt sie sich jedoch nicht in Einklang bringen. Wenn wir von dem Standpunkt APITZ' ausgehen, so bleibt noch die Frage zu entscheiden, ob und in welcher Weise auf dem Boden der Myelofibrose eine Osteosklerose entstehen kann. Die von uns mehrfach

gemachte Beobachtung, daß Knochenmarkscirrhosen jahrelang und bis zum Tod bestehen, ohne stärkere Osteosklerose zu entwickeln, läßt uns diese Frage als eine den Eventualfall betreffende erscheinen. — Es ist sicher, daß bei der Entstehung der Osteosklerose Verkalkungsprozesse eine wichtige Rolle spielen. Für die Pathogenese dieser Prozesse scheinen uns die mit der Phosphatasendarstellung erhobenen Befunde von Bedeutung zu sein. Es ist bekannt, daß Phosphatasen imstande sind, aus Phosphorsäureestern Phosphorsäure abzuspalten, die sich bei Anwesenheit von Calciumionen zu Kalkniederschlägen verbinden kann. Wir hätten damit eine Erklärungsmöglichkeit für die bei Osteosklerose in ausgedehntem Maße notwendige Kalkeinlagerung. Der naheliegende Einwand, daß stark phosphatasehaltige Gewebsformationen nicht zwangsläufig verkalken und verknöchern und dies auch bei unseren bisherigen Beobachtungen nicht in größerem Umfang getan haben (wenn man annimmt, daß die sonst ähnlichen Fälle auch hinsichtlich des Phosphatasbefundes übereinstimmten), wurde schon von ROBISON durch die Aufstellung des Begriffes vom sog. „zweiten Prozeß“ berücksichtigt. Überdies ist jedoch durchaus nicht erwiesen, daß die skizzierte Wirkungsweise der Gewebsphosphatasen ihre einzige ist. Der Befund einer so exzessiven Anhäufung eines Fermentes in einem kranken Organ zwingt aber geradezu zur Vorstellung, daß es für die Pathogenese der Erkrankung eine Bedeutung haben muß. Zur weiteren Klärung ist die gerichtete Untersuchung weiteren Materials unbedingt erforderlich, wozu auch mit dieser Mitteilung angeregt sei.

Zusammenfassung.

Bei einem 57jährigen Manne mit Knochenmarksinsuffizienz und extramedullärer Myelopoiese (Riesenmilz und myelocytäres Blutbild) wurde autoptisch eine exzessive Fibrose des Markes gefunden, wobei die Fasern in bisher nicht beobachtetem Umfang Phosphatasreaktion zeigten. Die Bedeutung dieses Befundes für die Pathogenese der Markverödung und etwaiger Osteosklerose wird diskutiert.

Literatur.

APITZ, K.: Verh. dtsch. path. Ges. **31**, 486 (1938). — ARNOLD, W.: Vortr. Naturhistor.-Med. Verein Heidelberg 1948; Verh. dtsch. Ges. Path. **32**, 125 (1948). — MARKOFF, N.: Erg. inn. Med. **61**, 132 (1942). — ROBISON: Erg. Enzymforschg **1**, 280 (1932). — SCHMIDT, M. B.: Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. IX/3. — VAUGHAN and HARRISON: J. of Path. **48**, 339 (1939).

Privatdozent Dr. med. W. ARNOLD, (14 b) Bad Wurzach/Württ.