

Istituto di Patologia medica an der Universität von Padua.

Über den Mechanismus des Eintrittes der neugebildeten normalen Blutzellen aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf*.

Von

GINO PATRASSI.

(Eingegangen am 19. August 1951.)

Das Problem der Durchblutung des Knochenmarkes, sowie jenes der Beziehungen zwischen dem Capillarnetz und dem myeloiden Gewebe kann man heute noch nicht als endgültig gelöst betrachten.

Während man die Annahme des „offenen Kreislaufes“ — die man für die Milz gelten läßt — für das Knochenmark zurückweist, geben die Histologen der Annahme eines „geschlossenen Kreislaufes“ für das Knochenmark den Vorzug; auf Grund dessen sollte eine dauernde endotheliale Schranke zwischen dem kreisenden Blut und dem myeloiden Gewebe bestehen. Nach BARGMANN¹ setzen sich die langen, engen, arteriellen Capillargefäße durch eine trichterförmige Erweiterung in die „venösen Sinusoide“ fort; diese bilden anastomosierend ein „Wundernetz“, dessen Maschen gegen den Kreislauf offen oder geschlossen sein können, je nach den funktionellen Anforderungen.

Die Annahme des „geschlossenen Kreislaufes“ hat aber den Nachteil, uns nicht zufriedenstellend erklären zu können, auf welche Weise das Blut die jungen Elemente aus dem Markmutterboden beziehen kann. Es ist besonders schwer zu begreifen, wie die neugebildeten Erythrocyten (die keine autonomen Bewegungen besitzen) das Gefäßlumen erreichen können.

Die vorgeschlagenen Lösungen dieses Problems sind wesentlich folgende zwei:

1. Nach SABIN und DOAN soll die Bildung der Granulocyten extravasculär, hingegen die der Erythrocyten intravasculär stattfinden, so daß sich die herangereiften Erythrocyten schon im Blutbett befinden würden und — einmal losgelöst — dem Fluß des Kreislaufes folgen könnten.

2. Nach ROHR² würden die Gruppen der reifen, aus dem myeloiden Gewebe gebildeten roten Zellen durch die Wände der Capillargefäße infolge des Wachstumsdruckes in den Kreislauf dringen.

Der ersten Auffassung könnte man entgegenstellen, daß die Erythropoese und die Granulopoese voneinander durchdrungen sind, was der

* Herrn Prof. R. RÖSSE zum 75. Geburtstag gewidmet.

¹ BARGMANN: Z. Zellforschg 11, 1 (1930).

² ROHR: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: Georg Thieme 1949.

histologische Befund des Knochenmarkes (entnommen postmortem oder durch Sternalpunktion) in den verschiedensten pathologischen Zuständen dauernd bestätigt.

Der zweiten Auffassung kann man entgegenstellen, daß es keinen wesentlichen Befund gibt, der zugunsten einer systematischen perivasalen Verteilung der Erythroblasten und des „Fallens“ von Erythrocytengruppen in das Lumen der Capillargefäße spricht.

Offenbar könnte sich ein so aktiver und stürmischer Prozeß wie die Neubildung und der Ersatz der kreisenden Erythrocyten nicht durch eine langsame und schwierige Wanderung durch die Gefäßwände vollziehen, ohne eine sichtbare histologische Spur zu hinterlassen. Um sich von der Bedeutung dieses Vorganges einen Begriff zu machen, ist es angebracht, einige, im allgemeinen vernachlässigte Daten zu erwähnen. Wenn man den Stand des peripherischen Blutes mit der Zusammensetzung des Knochenmarkgewebes vergleicht, wie es aus der Myelobiopsie hervorgeht, erhält man ein umgekehrtes Zahlenverhältnis zwischen den Elementen der roten Serie und den Elementen der weißen Serie. Im peripherischen Blut entspricht jedem Granulocyten eine Ziffer von ungefähr 1000 Erythrocyten; hingegen gehören — auf Grund des Myelogramms — etwa $\frac{1}{3}$ der gekernten Elemente des Knochenmarks zur roten, $\frac{2}{3}$ zur weißen Serie.

Auch wenn man die verschiedene Lebensdauer¹ in Betracht zieht, muß man annehmen, daß die Erythropoese im Knochenmark — nicht übermäßig als Zellenmasse — durch einen raschen bildenden und reifenden Rhythmus charakterisiert ist.

Nach BOSTRÖM² könnte die Erklärung eine andere sein: Von einem Erythroblast nähmen ihren Ursprung nicht nur einer, sondern mehrere Erythrocyten, und zwar durch Sprossung. Diese könnte auch durch die Poren der Knochenmarksinus vor sich gehen, an deren Wänden die Normoblasten fest anhaften. Dies würde auch die eigenartige Deformation der Poikilocyten erklären, die im Kreislauf in den verschiedensten Stadien der erythroblastischen Aktivierung erscheinen.

Die vor kurzem vorgeschlagene Hypothese von BOSTRÖM ist anziehend, aber es scheint uns, daß sie, wenigstens vorläufig, noch nicht zur Genüge erhärtet ist.

Hingegen gibt es zahlreiche Feststellungen, die für eine besonders aktive Dynamik der Knochenmarkerythropoese sprechen. Ich will hier einige erwähnen:

¹ Man bemerke, daß die Lebensdauer der Erythrocyten außerordentlich verschieden angegeben ist, je nach der Methode, die jeweils für die Berechnung angewendet wird.

² BOSTRÖM: Acta med. scand. (Stockh.) **31**, 303 (1948).

1. Die Mitosen der roten Serie sind im normalen Myelogramm zahlreicher als jene der granuloblastischen Serie, trotz des größeren Reichtums der letzteren.

2. Die Phase des Kernverlustes des Erythroblastes — nach vollkommener Hämoglobinreife des Cytoplasmas — muß äußerst kurz sein, da es ja so schwierig ist, sie im normalen Myelogramm zu beobachten.

3. Der Übergang der Reticulocyten vom Knochenmark zum peripherischen Blut, muß mit außerordentlicher Geschwindigkeit stattfinden. Dies geht aus folgender Tatsache hervor: Während man erwarten sollte, im Knochenmarkblut einen bedeutend höheren Prozentsatz von Reticulocyten zu finden als im peripherischen Blut, ist in Wirklichkeit, auf Grund der Forschungen von UNGRICHT, POKROWSKY und CREPET¹ der Unterschied nicht sehr groß (2—3 oder höchstens 4mal mehr als im peripherischen Blut) und andere Forscher (JOUNG und OSGOOD) finden fast gleichwertige Zahlen.

Die interessanteste Entwicklungsphase der Erythropoese ist unzweifelhaft der Verlust des erythroblastischen Kernes (gewöhnlich durch Ausstoßen des Kernes). Dies geschieht im allgemeinen im orthochromatischen Erythroblast, d. h. im funktionell reifen Cytoplasmaelement und bezeichnet die Entstehung des Erythrocyten, der nicht lange im Knochenmarkbett lagert, sondern prompt vom Blutkreislauf absorbiert wird.

Ein so rascher Zellaustausch zwischen Knochenmarkgewebe und kreisendem Blut läßt für die Hämatologen schwerlich die Annahme des „geschlossenen Kreislaufes“ zu. Besonders weil bei dieser intensiven Bewegung der Zellen durch die Wände der Capillaren kein sicherer histologischer Beweis vorliegt.

Nach GOHS² kann dieser Streit beglichen werden, wenn man annimmt, daß das Knochenmark mit zwei voneinander vollkommen unabhängigen Capillarsystemen versehen sei, und zwar:

a) ein System von „arteriellen Capillaren“, das Arteriolen und Venulen verbindet und das Knochenmark mit Nährstoffen versehen würde;

b) ein System von venösen Capillaren, das keine Verbindung mit den Arterien hätte, die reifenden Zellen der roten Serie enthielte und in die venösen Wurzeln des ersten Systems münden würde.

GOHS, die Idee DOANS annehmend, denkt, daß die Zellen der roten Serie — einmal herangereift — bedeutende Mengen interstitieller Flüssigkeit in das Lumen der Capillaren des zweiten Systems anziehen und von dieser Flüssigkeit getragen, würden sie den Blutkreislauf erreichen. Dagegen würden die Zellen der weißen Serie vom myeloiden Gewebe aktiv in das Lumen dieses Capillarsystems dringen.

¹ CREPET: Arch. Sci. med. **70**, 239 (1940).

² GOHS: Virchows Arch. **294**, 103 (1934).

Die Forschungen von GOHS unterstreichen die Notwendigkeit, im Gefäßsystem des Knochenmarks die Nahrungswege und die Sammellewege der neugebildeten Zellen zu unterscheiden.

Außerdem muß man sich vor Augen halten, daß die capillären Räume des Knochenmarks, von Moment zu Moment proportionell zum Reichtum des myeloiden Gewebes sind; wenn dieses ins Unermeßliche wächst (wie bei einer Leukämie), vermehren sich und bilden sich neue capilläre Abflußwege.

In der Nähe und um die blutbildenden Nester, nehmen die histioiden Elemente eine endotheliale Anordnung an, bis sie einen Schlauch bilden, der ununterbrochen erscheint, es aber wahrscheinlich nicht ist.

Auch meiner Ansicht nach¹ kann nur die Annahme eines doppelten Capillarsystems alle oben erwähnten Widersprüche erklären. Es gäbe also im Knochenmark ein *trophisches Capillarsystem*, in seiner Beschaffenheit mehr oder weniger beständig, das höchstens den Nahrungsanforderungen des Gewebes nachkommt, indem es dem Kreislauf gegenüber mehr oder weniger ausgedehnte Sektoren des eigenen Netzes öffnet oder ausschließt. Und es gäbe daneben ein *System von Sammelsinusoiden*, das in ständiger Umbildung wäre; beim Wachsen des myeloiden Gewebes würde das System neue Maschen entwickeln, beim Verringern der Menge des Markgewebes würden sich die Maschen wiederum schließen.

Um eine große Menge dieser neugebildeten Elemente rasch und ohne Schwierigkeit in sein Inneres aufnehmen zu können, muß dieses System gegen das Interstitium des Knochenmarks offen sein, und zwar gegen die myeloiden Zellgruppen, oder es muß wenigstens an den Wurzeln und längs des Verlaufs seiner Verästelungen reichlich mit Öffnungen versehen sein.

Nach dieser Auslegung wäre der „geschlossene Kreislauf“ jener des permanenten Capillarnetzes mit hervorragend trophischer Funktion; dies geht deutlich aus den histologischen Bildern von starker Blutfülle der Capillaren im Verlauf einer allgemeinen Blutstauung hervor, wie auch aus den bekannten Befunden DOANS, dem es gelungen ist, den klargezeichneten Verlauf dieser Capillaren zu erkennen, indem er Farbensuspensionen in die A. A. Nutrititiae des Knochens injiziert hat.

„Offener Kreislauf“ in dauernder Anpassung und Neubildung, wäre jener der Sammelsinusoiden, in denen sich die neugebildeten Elemente sammeln und sich dann in die Venulen ergießen.

Man kann also mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die myeloiden Zellherde von einem doppelten Capillarsystem kreuz und quer durchzogen sind: 1. Geschlossenes Capillarsystem mit trophischer Funktion;

¹ Dati di fatto e induzioni sul meccanismo dell'ingresso in circolo degli elementi mielogeni. Atti giornate mediche triestine 23—25 Sept. 1949. Trieste: F. Zigiotti 1950.

2. System von Sammelsinusoiden, die mehr oder weniger gegen die Zwischenräume offenstehen.

Die interstitielle Flüssigkeit sickert in großen Mengen durch die Wände des geschlossenen Capillarsystems, bereichert sich mit Eiweißstoffen medullären Ursprungs und wird dann, sei es vom selben geschlossenen Capillarsystem oder sei es von den Wurzeln der Sammelsinusoiden wieder absorbiert; von letzteren ergießt sie sich in die Knochenmarkvenulen. Die interstitielle Flüssigkeit liefert dem myeloiden Gewebe Nahrungsstoffe und fließt langsam zwischen den Myeloidnestern wie das Wasser eines Baches zwischen den Steinen des Grundes. Von diesen Nestern lösen sich die fertig gereiften Elemente der roten und der weißen Serie; sie werden gegen das Sammelsystem und daraufhin in die Venulen geleitet.

Die Loslösung dieser Elemente findet nur nach vollkommener Reife statt, so daß sie sich von den Nestern, an denen sie haften, befreien können.

Bei den Granulocyten gehört zur vollen Reife die Verarbeitung des Kerns und der Granula des Cytoplasmas, die Erythrocyten erreichen die Reife durch die Vollsaugung des Cytoplasmas mit Hämoglobin und den Verlust des Kernes. Die Reifekrisis der roten Zellen erfolgt mit Blitzesschnelle: Wahrscheinlich stößt die Zelle den Kern aus, löst sich vom Mutterboden und taucht in die sie umgebende Flüssigkeit: In dieser nimmt sie ihre endgültige Form an, die unter normalen Umständen bikonkav, bei den verschiedenen krankhaften Zuständen, sphärisch oder oval oder rakettförmig usw. ist.

Offenbar muß die Reife, sei es der Zellen der roten Serie, sei es der Zellen der weißen Serie, auch eine oberflächliche Veränderung des Ektoplasmas bedeuten, was eine Verminderung der Viscosität und also eine leichtere Loslösung vom Mutterboden bewirkt.

Nach dieser Auslegung im allgemeinen wäre also der Blutkreislauf im Knochenmark von der Tatsache charakterisiert, *geschlossen* zu sein in bezug auf die Elemente, die mit dem arteriellen Blut hingelangen, insofern als diese im allgemeinen nicht gegen das sie umgebende Gewebe wandern; *offen* zu sein in bezug auf die vom myeloiden Gewebe erzeugten Elemente, insofern als diese in den venösen Sektor desselben dringen können.

Man darf nicht ausschließen, daß andere Faktoren (wie splenische, humorale und nervöse) eine Rolle spielen können in der Regelung, in der Förderung oder Blockierung des Eintrittes in den Kreislauf der reifen, normalen Elemente der roten oder weißen Serie, jedoch ist der Zellenfaktor derjenige, der den Nachschub der myelogenen Elemente in das kreisende Blut wesentlich regelt, denn die notwendige und genügende Bedingung für die Verwertung der Blutzellen ist ihre vollkommene Reife.