

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. K. LENNERT)

## Quantitative und qualitative Gitterfaserstudien im Knochenmark\*

II. Mitteilung

### Hyperplasien der Erythro-, Myelo- und Thrombopoese\*\*

Von

KAZUNORI NAGAI und KARL LENNERT

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. Februar 1965)

In der I. Mitteilung dieser Untersuchungsreihe<sup>1</sup> berichteten wir über Fasermenge und -anordnung im „normalen“ Knochenmark. Wir fanden, daß Fasergehalt und Struktur des Fasergeflechtes im Markparenchym nur geringen Schwankungen unterliegen. Der durchschnittliche Fasergehalt des nicht pathologisch veränderten Markparenchyms beträgt 43,3 mm/mm<sup>2</sup>. An diesem Normalwert sollen nun verschiedene hyper- und neoplastische Zustände des Knochenmarkes gleichsam geeicht werden.

Wir beginnen mit der nichtneoplastischen Zellvermehrung im Mark, wie sie sich an einigen Beispielen für die Erythro-, Myelo- und Thrombopoese darstellen läßt. Die Hyperplasie der Erythropoese wird an einigen Fällen von hämolytischer Anämie und „Hämochromatose“ untersucht. Bei den „Hämochromatosen“ bestand eine schwere Anämie mit hochgradiger Proliferation und Linksverschiebung der Erythropoese, so daß wir mit Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer sideroachrestischen Anämie schließen dürfen. Unter unseren Fällen von myeloidischer Hyperplasie finden sich auch einige Kranke mit Pfeifferschem Drüsenvieber, jedoch ohne Proliferation von lymphoiden und monocytioiden Zellen im Knochenmark. Als Modell für eine Hyperplasie der Thrombopoese dienten einige Erkrankungen an Morbus Werlhof.

### Material und Methoden

Der folgenden Untersuchungsreihe liegen 12 Fälle zugrunde, und zwar 4 hämolytische Anämien (davon 2mal konstitutioneller hämolytischer Ikterus und 2mal erworbene, wohl antikörperbedingte hämolytische Anämie), 2 „Hämochromatosen“ (wohl sideroachrestische Anämien), 4 myeloische Hyperplasien (davon 2mal bei Pfeifferschem Drüsenvieber) und 2 Werlhofsche Thrombopenien.

Der Fasergehalt wurde in der früher beschriebenen Weise in Wirbelmark, das in Maximowscher Flüssigkeit (Zenker-Formol) fixiert worden war, bestimmt. Wir beschränkten uns bei der quantitativen Faserbestimmung mit dem Lanameter auf Markparenchymanteile, die keine Fettzellen oder größeren Gefäße enthielten. Auch wurden die Gitterfasern der Lymphfollikel sowie perivaskuläre und peritrabeculäre Fibrosen außer acht gelassen. Die gleichzeitige Untersuchung im cytologisch auswertbaren Präparat (Azur-Eosin-Färbung) war bei diesen Fällen von Markhyperplasie besonders dringlich, um etwaige Beziehungen einzelner Zellen oder Zellsysteme zur Faserbildung zu ermitteln.

\* Mit großzügiger Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

\*\* Herrn Prof. Dr. M. GAENSSLER zum 70. Geburtstag am 24. 3. 1965.

<sup>1</sup> Virchows Arch. path. Anat. 336, 151—164 (1962).

Tabelle. *Untersuchungsgut*

Lfd. Nr.	S.-Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Diagnose	Fasermenge (mm/mm <sup>2</sup> )
1	415/51	70	♀	Erworben hämolytische Anämie	39,5
2	773/52	48	♂	Hämolytischer Ikterus	49,7
3	1209/52	66	♂	Hämolytische Anämie	41,0
4	618/54	58	♂	Hämolytischer Ikterus	47,1
5	1127/57	57	♂	„Hämochromatose“	51,2
6	577/61	20	♂	„Hämochromatose“	48,4
7	357/59	17	♂	Myeloische Hyperplasie bei schwerer ulceröser Colitis	40,2
8	717/61	8 Mon.	♂	Myeloische Hyperplasie bei schwerer Bronchobronchiolitis	49,0
9	351/55	18	♀	Morbus Pfeiffer	51,6
10	288/57	17	♀	Morbus Pfeiffer	59,5
11	248/51	32	♀	Morbus Werlhof	32,3
12	732/53	60	♀	Morbus Werlhof	60,7

$$M = 47,5 \pm 2,4$$

### Ergebnisse

**1. Hyperplasien der Erythropoese.** Die Hyperplasie der Erythropoese ist beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus (Kugelzellenanämie) sehr stark ausgeprägt, bei der erworbenen, antikörperbedingten hämolytischen Anämie je nach Dauer und Schwere der Hämolyse verschieden hochgradig. In sämtlichen von uns verwerteten Fällen ist die Erythropoese maximal gesteigert, so daß wir im Mark nur noch vereinzelte oder keine Fettzellen mehr nachweisen können. Die Erythropoese zeigt jeweils die typische nestförmige Lagerung in der Reifungszone, welche dadurch erheblich verbreitert wird. Die roten Vorstufen zeigen in allen Fällen von hämolytischer Anämie (Fälle 1—4) eine gute Ausreifung in Normoblasten. Nur einmal sind die Proerythroblasten stärker vermehrt (Fall 1). Als Ausdruck des hämolytischen Geschehens ist einmal eine ausgeprägte Phagocytose von Erythrocyten und Erythrocytenvorstufen in großen Reticulumzellen und in Uferzellen der Sinus zu finden (Fall 3). Nur bei Fall 4 besteht eine geringe Hämosiderose.

Die beiden Fälle von „Hämochromatose“ zeigen eine stärkste Hyperplasie der Erythropoese mit Auftreten massenhafter Proerythroblasten und Makroblasten, also mit hochgradiger „Linksverschiebung“. Außerdem sind jeweils unscharf begrenzte Lymphfollikel in größerer Zahl nachweisbar. Die Reticulumzellen des Falles 5 zeigen eine ausgeprägte Hämosiderose, im 6. Fall ist kein Hämosiderin zu finden.

**Fasermenge.** Der durchschnittliche Fasergehalt unserer sechs Fälle von hämolytischer Anämie und „Hämochromatose“ beträgt  $46,2 \text{ mm/mm}^2$ , bei einem Höchstwert von  $51,2 \text{ mm/mm}^2$  und einem Minimalwert von  $39,5 \text{ mm/mm}^2$ . Er weicht also bei diesen Erkrankungen von dem des normalen Knochenmarkparenchyms nicht wesentlich ab.

**Faseranordnung.** Es besteht keine wesentliche Differenz der Faserstruktur gegenüber derjenigen des normalen Knochenmarkes: Im allgemeinen sind die Fasern angedeutet netzförmig und unregelmäßig angeordnet, wobei die einzelnen Fasern meist fein, kurz und leicht gekrümmt erscheinen. Die Erythropoesenester selbst enthalten nur wenige kurze Gitterfasern. Durch die Faserdarstellung wird besonders verdeutlicht, daß die erythropoetischen Zellnester sehr oft den Sinus außen anliegen. Gelegentlich wird die Wand der Sinus von roten Vorstufen durchbrochen, die sich dann hier als flache Erhebungen in das Lumen der Sinus hinein vorwölben (Abb. 1). Vereinzelt sind auch frei im Lumen der Sinus

liegende Normoblasten und Normoblastengruppen mit einzelnen Proerythroblasten zu sehen. Die Sinus zeigen im übrigen zumeist ein mittelweites Lumen.

Die Verteilung der Gitterfasern im Parenchym ist — wie auch im Normalmark — nicht ganz gleichmäßig, doch lässt sich bei hyperplastischer Erythropoese an den Orten, wo bereits unter orthischen Bedingungen ein höherer Fasergehalt

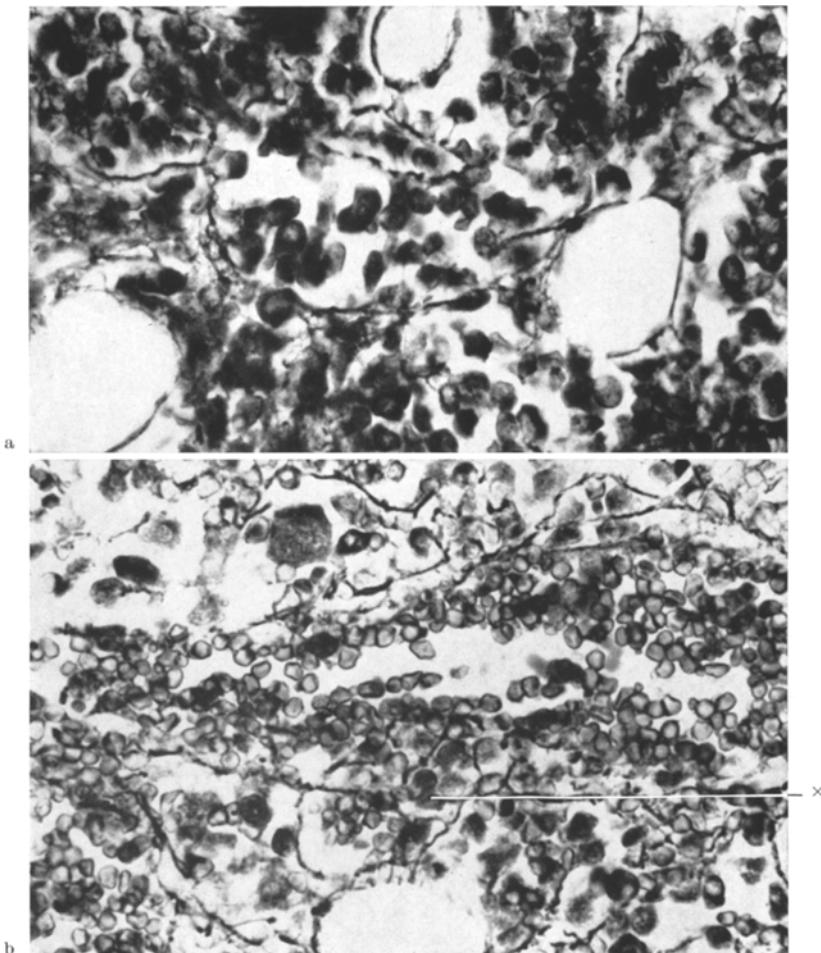


Abb. 1 a u. b. Intrasinusöse Erythropoese. a Sinus mit zahlreichen Erythroblasten angefüllt. Hämolytischer Ikterus. S 773/52, b Sammelsinus mit Auflockerung der Faserwand (x). Hier liegt der Sinuswand innen eine Gruppe von Erythroblasten an, die von einigen Gitterfasern umspunnen sind. Hämolytischer Ikterus. S 618/54. Jeweils Gomori. 560mal

besteht, eine weitere Vermehrung der Fasern feststellen. So sind vor allem perivaskulär die Fasern dichter und teils parallel zum Gefäßverlauf, teils konzentrisch angeordnet. Außerdem ist — besonders bei unseren Fällen von „Hämochromatose“ — eine deutliche Vermehrung der Capillaren im Markparenchym zu beobachten (Abb. 2). Zwischen den neugebildeten Capillaren sieht man wiederum dichterliegende Fasern, die lang und dick sind und untereinander anastomosieren.

Der Vorgang der Fettzellenrückbildung lässt sich im Faserpräparat gut verfolgen. Dabei bleiben die relativ kräftigen Randfasern zunächst stehen, während

sich die zarteren Hüllfasern z. T. dem zunehmend verkleinerten Plasma anschmiegen. Ein Teil der Hüllfasern spannt sich zunächst zwischen den zirkulären Randfasern und den verkleinerten Fettzellen aus. Die dem Plasma der Fettzellen

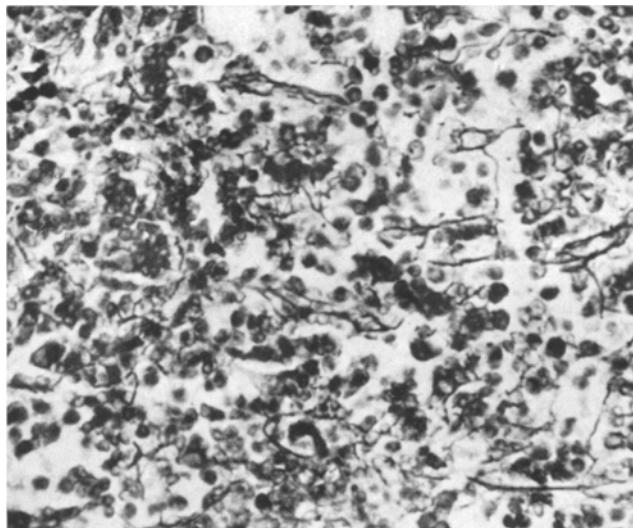


Abb. 2. Markhyperplasie bei siderochrestischer Anämie („Hämochromatose“). Starke Capillarvermehrung. S 577/61. Gomori. 300mal

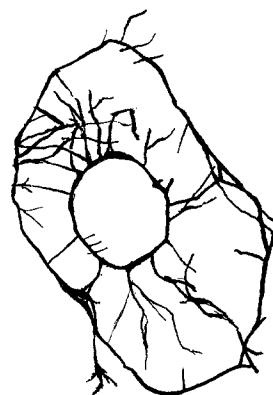
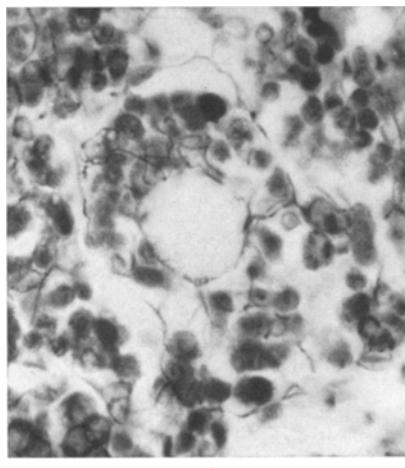


Abb. 3a u. b. Infiltration einer Fettzelle durch proliferierte Markzellen mit Auflockerung der Hüllfasern. Hämolytische Anämie. S 415/51. Gomori. 560mal. a Photographiert; b gleiche Stelle nachgezeichnet

angelagerten Hüllfasern verdichten sich mehr und mehr, so daß die stark atrophi-schen Fettzellen im Faserpräparat als rundliche oder sternförmige Gebilde scharf hervortreten. Zwischen den noch erhaltenen Randfasern und dem Fasergeflecht der verkleinerten Fettzellen sind vielfach Blutbildungsherde eingelagert (Abb. 2a und b). Später gehen die zirkulären Randfasern und wohl auch ein Teil der Hüllfasern im Markparenchym auf und lassen sich von den übrigen Parenchymfasern nicht mehr unterscheiden.

Bei Fall 4 (konstitutioneller hämolytischer Ikterus) fanden wir mehrere stark erweiterte Sinus, die mit einer homogenen Eiweißmasse angefüllt waren. Die angrenzenden zarten Sinuswandfasern ließen sich an mehreren Stellen nicht mehr darstellen. Hier drang offensichtlich die seröse Flüssigkeit des Sinusinneren in das Markparenchym aus und bildete hier größere „Eiweißseen“, in deren Bereich die Fasern des Markparenchyms ebenfalls nicht mehr darstellbar waren.

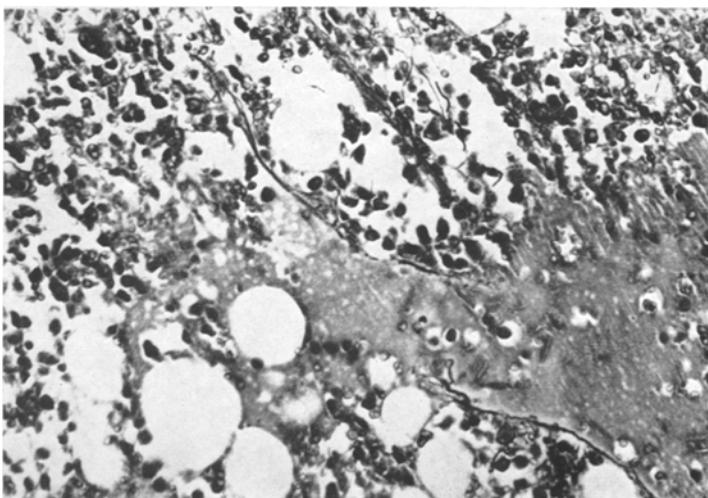


Abb. 4. „Eiweißsee“ intra- und perisinuös mit Zerstörung der Sinuswandfasern. Hämolytischer Ikterus. S 618/54. Gomori. 224mal

**2. Hyperplasie der Myelopoese.** Bei myeloischer Hyperplasie ist die Zahl der Fettzellen vermindert aufgrund einer Proliferation der myeloischen Vorstufen. Diese erfolgt nach WIENBECK in der sog. Bildungszone, d. h. peritrabeculär und perivasculär, so daß die Bildungszone bei Hyperplasie der Myelopoese verbreitert ist. Bei Kindern ist dieser Befund besonders eindrucksvoll zu erheben, so auch in unserem Fall 8.

**Fasermenge.** Der Fasergehalt schwankt bei den vier untersuchten Fällen zwischen 40,2 und 59,5 mm/mm<sup>2</sup>. Der Durchschnittswert beträgt 50,1 mm/mm<sup>2</sup>, weicht also von der Norm nicht wesentlich ab.

**Faseranordnung.** Es bestehen keine Unterschiede gegenüber dem Normalmark. Die Rückbildung der Fettzellen verläuft ebenso wie bei der roten Hyperplasie. Die Capillaren sind gering bis mäßig vermehrt.

Bei Fall 10 (Pfeiffersches Drüsenviebel) fanden wir die gleichen Eiweißaustritte aus den Sinus mit Faserzerstörung (oder Maskierung ?) wie bei Fall 4.

**3. Hyperplasie der Thrombopoese.** Die Bildungszellen der Blutplättchen, die Megakaryozyten, sind bei verstärktem Thrombocytenabbau, wie er dem Morbus maculosus Werlhof zugrunde liegt, vermehrt und unreifer als im Normalmark. Dies können wir auch in unseren beiden Fällen beobachten. Außerdem zeigt die Erythropoese eine verstärkte Regeneration, welche die Blutverluste durch die hämorrhagische Diathese ausgleichen soll. Dadurch ist die Zahl der Fettzellen mehr oder weniger vermindert. In Fall 12 fallen außerdem zahlreiche große Lymphfollikel auf.

**Fasermenge.** Die Meßwerte der beiden Fälle betragen 32,3 und 60,7 mm/mm<sup>2</sup>. Eine Korrelation zwischen dem Grad der Fettzellenverminderung und der Faservermehrung ist nicht festzustellen: Der relativ niedrige Faserwert geht mit einer wesentlich höheren Fettzellenzahl einher als der höhere Faserwert.

*Faseranordnung.* Ein Unterschied zum normalen Mark ist nicht festzustellen. Die Megakaryocyten werden häufig in unmittelbarem Kontakt mit den Fasern gefunden, ja manchmal glaubt man sogar intraplasmatisch verlaufende Fasern zu sehen. Wir halten diese im Lichtmikroskop gemachten Beobachtungen nicht für zuverlässig, wie uns die Geschichte der reticulogenen Faserbildung lehrt.

### Diskussion

Die *Fasermenge* ist bei hyperplastischen Zuständen des Knochenmarkes nicht signifikant vermehrt. Der Mittelwert für unsere zwölf gemessenen Fälle beträgt  $47,5 \pm 2,4 \text{ mm/mm}^2$ . Auch MASUGI fand bei Hyperplasie keine Änderungen des Fasergehaltes. Dagegen haben BURSTON und PINNIGER bei einem Teil ihrer Markhyperplasien eine Faservermehrung gefunden. ORSÓS und ASKANAZY dagegen weisen darauf hin, daß bei zunehmendem Zellreichtum die Fasern weniger deutlich darstellbar seien. Dies trifft für unsere Fälle nicht ohne weiteres zu, eher ist das Gegenteil der Fall. Man könnte den von uns gemessenen relativ hohen Fasergehalt darauf zurückführen, daß ein Teil der Fasern aus den rückgebildeten Fettzellen in dem Markparenchym aufgeht und die Werte etwas erhöht hat. Die Gegenüberstellung von extrem hohen und niedrigen Faserwerten hat jedoch ergeben, daß eine einfache Abhängigkeit von Fasermenge und Fettzellenrückbildung nicht besteht. Dies liegt unter anderem wohl daran, daß der Gehalt an Gitterfasern auch mit der Zahl der Capillaren zusammenhängt: In capillarreichem Mark ist die Fasermenge höher als in capillararmem Mark.

Die *Faseranordnung* zeigt bei Hyperplasien keinen charakteristischen Unterschied gegenüber dem normalen Mark. Doch lassen sich beim Studium der Fettzellen und Gefäße einige bemerkenswerte Befunde im Faserpräparat erheben:

Bei der Rückbildung der Fettzellen dringen Vorstufen der Erythro- und Myelopoese zwischen die zirkulären Randfasern und das verdichtete Hüllfasergeflecht der atrophenischen Fettzellen ein. Dieser Befund wurde von APITZ für die gewucherten lymphatischen Zellen der Lymphadenose beschrieben, er ist nach unseren hier mitgeteilten Beobachtungen nicht ohne weiteres Ausdruck eines aggressiven Wachstums, sondern zeigt uns einfach die Aufschließung des inaktiven, fettzellreichen Markes für hyper- oder neoplastische Zellproliferationen an.

Ebensowenig dürfen wir den „Einbruch“ von Zellen der Erythropoese in die Sinus als Zeichen aggressiven Wachstums interpretieren. Immer dann, wenn der Markraum für die erforderliche Blutbildung nicht mehr ausreicht, können auch die Sinus zur Proliferation herangezogen werden. Daß daran nur die Vorstufen der Erythropoese und auch die Megakaryocyten beteiligt sind, erklärt sich aus der Markraumarchitektur (WIENBECK). Beide Zellsysteme sind in der Reifungszone, d.h. also in der Umgebung der Sinus angeordnet, während die Myelopoese in der Bildungszone — also fern von den Sinus — stattfindet. Auch BURKHARDT beschreibt bei reaktiven Markhyperplasien eine Erythro- bzw. Granulocytopoese in den Sinus und sieht diese intrasinuösen unreifen Zellen als Quelle für die manchmal im Blute kreisenden Erythrocyten- und Granulocytenvorstufen an. Er stellt sich damit in Gegensatz zu ROHR, der die unreifen Blutzellen aus den extramedullären Blutbildungsstätten ableitet.

Die Capillaren sind bei manchen Fällen von Markhyperplasie stark, bei anderen Fällen geringer vermehrt. Dem durch Fettzellenreduktion vermehrten Mark-

volumen entspricht somit auch eine bessere Blutversorgung. Ob allerdings mit diesem teleologischen Schluß der Vorgang erschöpfend und für alle Teile richtig gedeutet ist, sei dahingestellt.

Die in einigen Fällen gefundenen perisinuösen „Eiweißseen“ mit Zerstörung der Fasern sind bislang schwer zu deuten. BURKHARDT hat sie in seinen sehr zahlreichen bioptischen Knochenmarksuntersuchungen niemals beobachtet. Sie entsprechen jedenfalls nicht dem von BURKHARDT als Marködem beschriebenen Phänomen. Auch eine einfache „Plasmostase“ (RUTISHAUSER) liegt wohl nicht vor. Ist der Plasmaaustritt ins Gewebe vielleicht ein postmortales Geschehen? Auch eingehende Diskussionen mit erfahrenen Experten der Knochenmarkshistologie und speziell der Knochenmarkssinus wie HASHIMOTO und BURKHARDT haben die Frage nicht lösen können.

### Zusammenfassung

Bei Hyperplasien der Erythro-, Myelo- und Thrombopoese wurden Fasergehalt und -anordnung studiert. Der durchschnittliche Fasergehalt entspricht etwa dem des normalen Knochenmarkes. Er beträgt  $47,5 \pm 2,4$  mm/mm<sup>2</sup>. Auch die Faseranordnung zeigt keinen Unterschied. Dagegen kann man an dem Faserpräparat zwei Besonderheiten der kleinen Gefäße erkennen: Die Capillaren sind bei allen Formen der Hyperplasie mehr oder weniger vermehrt, die Sinus zeigen manchmal bei starker Hyperplasie der Erythropoese einen Einbruch roter Vorstufen in das Gefäßlumen.

## Quantitative and Qualitative Studies of Reticulum Fibers in Bone Marrow II. Erythropoietic, Myelopoietic, and Thrombopoietic Hyperplasias

### Summary

The content and arrangement of fibers were studied in erythropoietic, myelopoietic and thrombopoietic hyperplasias. The average content of fibers corresponded almost with that of the normal bone marrow, and was  $47.5 \pm 2.5$  mm/mm<sup>2</sup>. The arrangement of the fibers also showed no differences. In contrast, one could discern in the fiber preparations two special features of the small blood vessels: first, the capillaries in all forms of hyperplasia were more or less increased in number; second, in intense hyperplasia of erythropoiesis the sinuses sometimes revealed that red cell precursors had invaded the vascular lumen.

### Literatur

- APITZ, K.: Allgemeine Pathologie der menschlichen Leukämie. Ergeb. allg. Path. path. Anat. **35**, 1—104 (1940).
- ASKANAZY, M.: Knochenmark. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (HENKE-LUBARSCH), Bd. I/2. Berlin: Springer 1927.
- BURKHARDT, R.: Kreislaufprobleme des menschlichen Knochenmarks. Blut **8**, 67—86 (1962). — Persönliche Mitteilungen 1964.
- BURSTON, J., and J. L. PINNIGER: The reticulin content of bone marrow in haematological disorders. Brit. J. Haemat. **9**, 172—184 (1963).
- LENNERT, K., u. K. NAGAI: Quantitative und qualitative Gitterfaserstudien im Knochenmark. I. Mitt. Normales Knochenmark. Virchows Arch. path. Anat. **336**, 151—164 (1962).

- MASUGI, M.: Über die Veränderungen des Knochenmarkes bei verschiedenen Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Gitterfasern. — Ein Beitrag zur Pathogenese der primären Erkrankungen des myeloischen Systems. Jap. J. med. Sci., V. Pathology 1, 1—38 (1925).
- ORSÓS, F.: Das Bindegewebsgerüst des Knochenmarkes im normalen und pathologischen Zustand. Beitr. path. Anat. 76, 36—86 (1927).
- ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark, 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1960.
- RUTISHAUSER, E.: Vascularity of bone in relation to pathological studies. Ciba Foundation Symposium on Bone Structure and Metabolism, 1956, 239.
- WIENBECK, J.: Die Granulopoese des kindlichen Knochenmarkes und ihre Reaktion auf Infektion. Beitr. path. Anat. 101, 268—299 (1938).
- Die menschliche Leukämie (Leukose) und die leukämoiden Veränderungen. Veröff. Konstit.- u. Wehrpath. H. 48 (1942).

Professor Dr. K. LENNERT  
Pathologisches Institut der Universität  
23 Kiel, Hospitalstr. 42