

Aus dem Institut für Pathologie
des HELIOS Klinikums Bad Saarow
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Morphologisches Bild, Häufigkeit und Lokalisation der
extramedullären Hämatopoese
Literaturübersicht und retrospektive Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae
(Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité -Universitätsmedizin Berlin

von

Zahnärztin Kerstin Schütze

aus Leipzig

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. habil. St. Koch
 2. Prof. Dr. med. Chr. Röcken
 3. Prof. Dr. med. G. Maschmeyer

Datum der Promotion: 27.03.2009

Zusammenfassung

Die extramedulläre Blutbildung (EMH) ist als Begleitphänomen besonders bei Hämoglobinopathien bekannt.

Es konnte eine signifikante Geschlechtsbevorzugung der paravertebralen Lokalisation der EMH für das männliche Geschlecht gezeigt werden. Ein Häufigkeitsgipfel für das Auftreten der EMH ist für Patienten im Alter zwischen 50 und 60 Jahren zu vermuten. Es war tendenziell festzustellen, dass die paravertebrale Lage der EMH häufig mit einer β -Thalassämie und die Milz- und Leber-Hämatopoese häufig mit einer chronischen megakaryozytär-granulozytären Myelose verbunden war.

Schlagwörter: extramedulläre Blutbildung, Lokalisation, Häufigkeit

Abstract

Extramedullary hematopoiesis (EMH) is well known as an associated phenomenon especially in hemoglobinopathies.

Paravertebral EMH localization occurs significantly frequent to male sex.

Probably EMH occurs in the age from 50 to 60 years.

It is to conclude that the paravertebral EMH is predominately associated with β -thalassemia and spleen- and liver hematopoiesis is often in connection with chronic megakaryocytic granulocytic myelosis to find.

Keywords: extramedullary hematopoiesis, localization, frequency

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 8 |
| 2 | Wissenschaftliche Grundlagen zur extramedullären Hämatopoese | 9 |
| 2.1 | Normale Hämatopoese..... | 9 |
| 2.1.1 | Embryonale Entwicklung der Hämatopoese | 9 |
| 2.1.2 | Anatomische und physiologische Aspekte der Hämatopoese..... | 13 |
| 2.2 | Extramedulläre Hämatopoese..... | 14 |
| 2.2.1 | Synonyme der extramedullären Hämatopoese..... | 14 |
| 2.2.2 | Definition der extramedullären Hämatopoese | 15 |
| 2.2.3 | Alter und Geschlecht..... | 15 |
| 2.2.4 | Entstehungstheorien für die extramedulläre Hämatopoese | 15 |
| 2.3 | Erkrankungen mit extramedullärer Hämatopoese..... | 23 |
| 2.3.1 | Chronische myeloproliferative Erkrankungen | 23 |
| 2.3.2 | Thalassämiesyndrome | 26 |
| 2.3.3 | Hereditäre Sphärozytose | 27 |
| 2.3.4 | Kongenitale dyserythropoetische Anämien | 27 |
| 2.4 | Symptome bei extramedullärer Hämatopoese | 28 |
| 2.5 | Makroskopische Befunde der extramedullären Hämatopoese..... | 30 |
| 2.6 | Histologisches Bild einzelner Lokalisationen der extramedullären Hämatopoese | 32 |
| 3 | Zielstellung | 36 |
| 4 | Material und Methode | 37 |
| 4.1 | Literaturrecherche..... | 37 |
| 4.1.1 | Retrospektive Studie am Institut für Pathologie des HELIOS Klinikums Bad Saarow..... | 37 |
| 4.1.2 | Krankengut und Untersuchungsmaterial | 37 |
| 4.1.3 | Autopsiediagnostik | 37 |
| 4.1.4 | Biopsiediagnostik..... | 38 |
| 4.2 | Statistische Auswertung..... | 38 |
| 5 | Ergebnisse | 39 |
| 5.1 | Literaturrecherche..... | 39 |
| 5.1.1 | Grunderkrankungen mit extramedullärer Hämatopoese | 39 |
| 5.1.2 | Zusammenhang zwischen Geschlecht und Grunderkrankung der Patienten sowie extramedullärer Hämatopoese | 42 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 5.1.3 | Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und extramedullärer Hämatopoese..... | 43 |
| 5.1.4 | Lokalisationen der extramedullären Hämatopoese | 47 |
| 5.1.5 | Neugeborene mit extramedullärer Hämatopoese..... | 56 |
| 5.2 | Retrospektive Studie an Autopsie- und Biopsiematerial des Instituts für Pathologie am Klinikum Bad Saarow | 58 |
| 5.2.1 | Auswertung der Autopsieberichte | 58 |
| 5.2.2 | Auswertung der Biopsieberichte..... | 68 |
| 6 | Diskussion | 77 |
| 6.1 | Methode und Material..... | 77 |
| 6.1.1 | Literaturrecherche..... | 77 |
| 6.1.2 | Autopsiediagnostik | 78 |
| 6.1.3 | Biopsiediagnostik..... | 79 |
| 6.2 | Ergebnisse | 80 |
| 6.2.1 | Literaturrecherche..... | 80 |
| 6.2.2 | Retrospektive Studie am Institut für Pathologie des HELIOS Klinikums Bad Saarow und Vergleich mit Ergebnissen der Literaturrecherche..... | 84 |
| 6.3 | Weiterführende Gedanken..... | 87 |
| 7 | Zusammenfassung und Hypothesen..... | 89 |
| 8 | Literaturverzeichnis..... | 95 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis..... | 150 |
| 10 | Tabellenverzeichnis..... | 153 |
| 11 | Anhang..... | 154 |
| 11.1 | Danksagung | 154 |
| | Erklärung..... | 155 |
| 11.2 | Lebenslauf | 156 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Beschreibung |
|------------------|--|
| BFU-E | Burst-Forming-Units-Erythroid, Stammzellen aus Blut- oder Knochenmark, die - in vitro - Zellen der Erythropoese bilden |
| CIMF | Chronische idiopathische Myelofibrose |
| CFU-E | Colony-Forming-Units-Erythroid; pluripotente Blutstammzelle |
| CMGM | Chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose |
| CML | Chronische myeloische Leukämie |
| CMML | Chronische myelomonozytäre Leukämie |
| CMPE | Chronische myeloproliferative Erkrankungen |
| EMH | Extramedulläre Hämatopoese |
| ET | Essentielle Thrombozythämie |
| G-CSF | Granulozyten-Colony-Stimulating-Factor, Granulozyten-koloniestimulierender Faktor |
| GM-CFU | Granulozyten-Monozyten-Colony-Forming-Units, koloniebildende Stammzellen aus Blut- oder Knochenmark, die Granulozyten- und Makrophagen-haltige Kolonien bilden |
| GM-CSF | Granulozyten-Monozyten-Colony-Stimulating-Factor, Granulozyten-Monozyten-koloniestimulierender Faktor |
| GVHR | Graft versus host reaction, Transplantat-Wirt-Reaktion |
| Hb | Hämoglobin |
| IL-1 β | Interleukin 1 β |
| IL-3 | Interleukin 3 |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| PDGF | platelet derived growth factor; von Thrombozyten gebildeter Wachstumsfaktor |
| P.v. | Polycythaemia rubra vera |
| PNEHS | Primäre neoplastische Erkrankungen des hämatopoetischen Systems |
| PNNEHS | Primäre nicht-neoplastische Erkrankungen des hämatopoetischen Systems |
| RAEB | Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten |
| RES | Retikuloendotheliales System |
| SIDS | Sudden infant death syndrome, plötzlicher Kindstod |
| WHO | World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation |

1 Einleitung

ASK-UPMARK (1945) war der erste Autor, der durch perkutane Nadelbiopsie an einem lebenden Menschen intrathorakale Blutbildungsherde näher beschrieb. Die bis dahin berichteten Fälle waren Autopsiebefunde. Eine zusammenhängende ausführliche Abhandlung über die extramedulläre Blutbildung wurde von FRESSEN (1960) publiziert. Er definierte die extramedulläre Blutbildung als „heterotope Hämatopoese...[, welche]... das ortsungewöhnliche Auftreten von Blutzellherden unterschiedlicher Zusammensetzung und wechselnder Verursachung...[umfasst]“.

Es ist heute allgemein bekannt, dass die Hämatopoese im Fettgewebe oder in der Milz, der Leber, den Lymphknoten sowie in der paraspinalen Region gefunden werden kann. Die EMH ist als Begleiterscheinung von Grunderkrankungen, wie hämolytischen Anämien, Hämoblastosen, verschiedenen Thalassämieformen, Polycythaemia rubra vera sowie von „leukämoiden Reaktionen“ nicht ungewöhnlich (FRESSEN 1960).

Den Fragen nach dem Zusammenhang zwischen den Grunderkrankungen der Patienten und dem Auftreten der EMH in unterschiedlichen Körperlokalisationen und der Häufigkeitsverteilung bezüglich dem Patientenalter und -geschlecht sowie dem morphologischen Erscheinen der EMH soll in dieser Arbeit unter Zuhilfenahme der allgemein zugänglichen medizinischen Literatur nachgegangen werden.

Zu dieser Fragestellung soll außerdem eine retrospektive Studie am Patientengut des Instituts für Pathologie am HELIOS Klinikum Bad Saarow durchgeführt und mit den aus der Literaturrecherche gewonnenen Daten verglichen werden.

2 Wissenschaftliche Grundlagen zur extramedullären Hämatopoese

2.1 Normale Hämatopoese

2.1.1 Embryonale Entwicklung der Hämatopoese

Die Entwicklung des hämatopoetischen Systems beginnt in den Blutinseln des Dottersacks (KNOWLES 1992). Die Hämatopoese im Dottersack ist transient und wird um die 6. Gestationswoche in der Leber initiiert. Eine geeignete zelluläre Matrix aus Endoderm und Mesoderm bietet das Mikromilieu, um die Differenzierung der Stammzellen zu ermöglichen. (siehe Abbildung 2.1). Die Leberhämatopoese bleibt bis zur Geburt aktiv. Ein Teil der Hämatopoese, vorzugsweise die Lymphozytopoese, wird im 2. Monat zur Milz verlagert und sistiert dort im 6. Monat der Schwangerschaft. Die Blutzellproduktion im Knochenmark, wobei zuerst die Lymphozytopoese und später die Erythrozytopoese einsetzen, beginnt im 7. Schwangerschaftsmonat. Megakaryozyten werden um den 3. Monat und Granulozyten um den 5. Monat des Fetus beobachtet (HARMENING 1992). Mit der Geburt ist die extramedulläre Blutbildung nicht länger aktiv (KNOWLES 1992, HARMENING 1992). Wahrscheinlich sind Faktoren wie Homonektin und Glykosaminoglykane in Verbindung mit Wachstumsfaktoren für die Migration der Stammzellen während der fetalen Entwicklung mitverantwortlich (KNOWLES 1992). Die mesenchymalen Zellen der extramedullären Blutbildung differenzieren sich in der Leber zu von Kupfferschen Sternzellen, in der Milz zu Sinusendothelien und im Knochenmark zu Retikulum und Sinusendothelzellen (BEGEMANN und RASTETTER 1987).

Der definitive Ort der Blutzellbildung ist das Knochenmark. Die Hämatopoese ist ein stark regulierter Prozess, bei welchem aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen die myelopoetischen und die lymphopoetischen Stammzellen hervorgehen. Über Reifung und Differenzierung entwickeln sich aus der myelopoetischen Stammzelle Thrombozyten, Erythrozyten, Mastzellen, Monozyten, Granulozyten und Makrophagen (LÖFFLER und RASTETTER 1999). Diese Zellen unterscheiden sich morphologisch und durch ihre Anordnung im Knochenmark (BAIN et al. 2000). B- und T- Lymphozyten gehen aus der lymphopoetischen Stammzelle hervor (LÖFFLER und RASTETTER 1999).

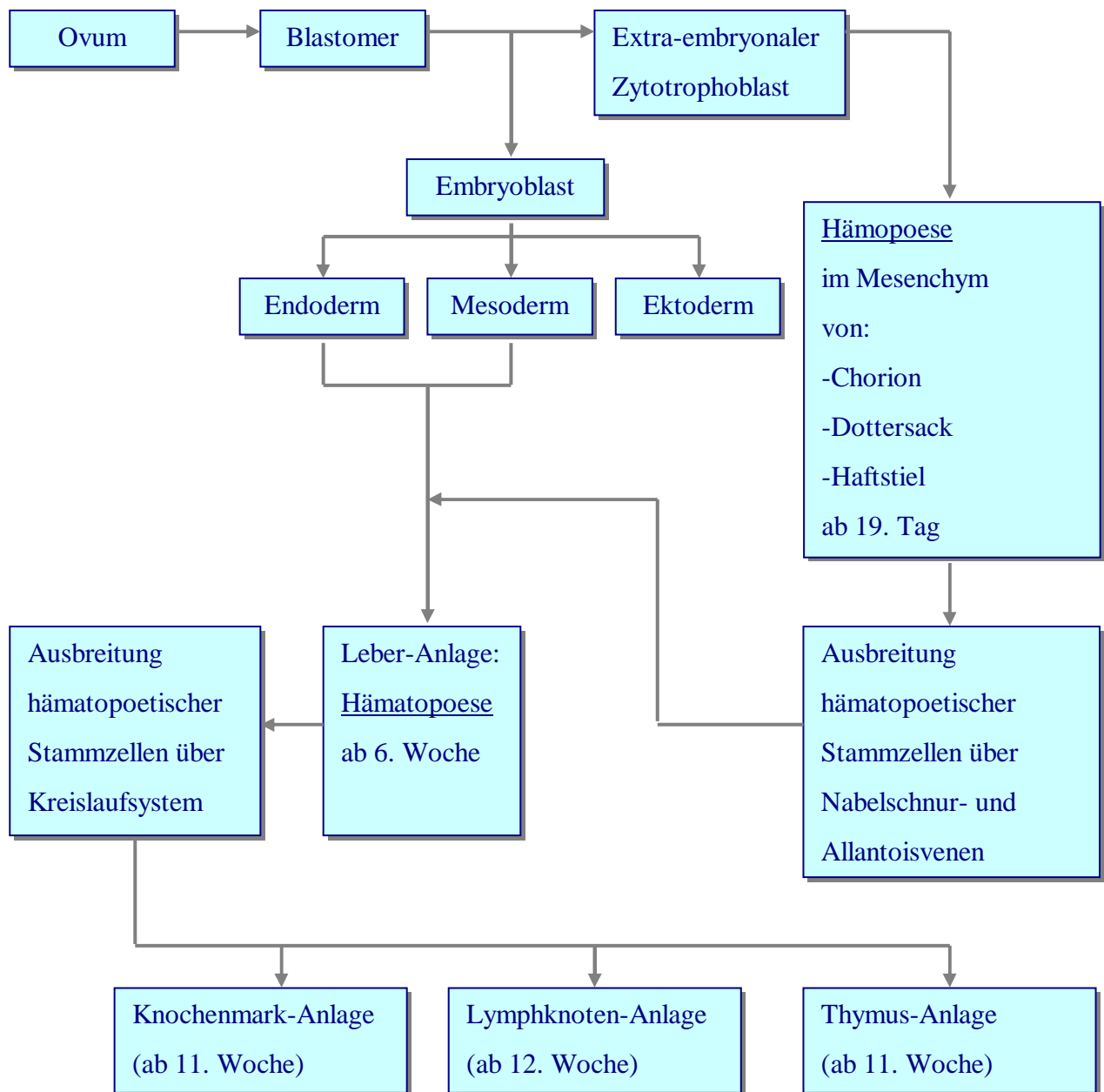


Abbildung 2.1: Embryogenese der Blutzellbildung (verändert nach FLIEDNER et al. 1990)

Erythropoese

Bei der Erythropoese differenziert sich die multipotente Stammzelle unter dem Einfluss des humoralen Faktors Erythropoetin zu einer erythroiden Vorläuferzelle, die als burst-forming-units-erythroid (BFU-E) definiert wird (HARMENING 1992). Diese replizieren sich zu den ersten morphologisch erkennbaren Zellen der erythroiden Reihe (CFU-E). Die Produktion der Erythrozyten erfordert die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff. Ein erhöhter Sauerstoffmangel führt zu einem anämischen Stress und initiiert daraufhin die Produktion von Erythropoetin. Der Sensor, welcher durch die Oxygenierung des Blutes stimuliert wird, ist noch nicht näher bekannt. Während der größte Anteil des Erythropoetins in den Nieren produziert wird, ist ein kleinerer Anteil auch in der Leber und den Makrophagen synthetisierbar (KNOWLES 1992). Aus den erythroiden Vorläuferzellen entsteht die Generation der Proerythroblasten. Die anschließende Reifung über früher, intermediärer und später Erythroblast erfolgt in enger Nachbarschaft zu einem Makrophagen. Dieser Zellkomplex wird als Erythron oder Erythropoeseinsel bezeichnet und ist histologisch als Zellcluster erkennbar. Die Generationen der Erythroblasten gruppieren sich konzentrisch um einen Makrophagen, wobei die reiferen Zellen jeweils in der Peripherie liegen. Die Entwicklung der roten Blutkörperchen verläuft in relativ enger Nachbarschaft zu den Marksinusoiden, über welche die Erythrozyten in den Blutkreislauf geschwemmt werden (BAIN et al. 2000).

Die reifen Zellen in Form von bikonkaven Scheiben verbleiben normalerweise 120 Tage in der Zirkulation (BEGEMANN und RASTETTER 1987) bis sie in dem Retikulum des Knochenmarks (50-70 %), der Leber (8-35 %) und der Milz (2-8 %) abgebaut werden.

Die Erythrozyten enthalten den roten Blutfarbstoff Hämoglobin. 94 % des Hämoglobins setzt sich aus jeweils zwei Paaren Globinketten und einem eisenhaltigen Chromoprotein, dem Häm, zusammen (HILLER et al. 1994). Der Hb-Normalwert beim Erwachsenen im Blut beträgt im Mittel für Frauen 12-16 g/dl und für Männer 14-18 g/dl (HARMENING 1992). Der Transport von molekularem Sauerstoff durch dessen Bindung an Häm, der Transport von Kohlendioxid und die Pufferung des pH-Wertes sind die biologischen Funktionen des Hämoglobins (HILLER et al. 1994).

Granulopoese

Wenn die hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark dem Einfluss von Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF oder Granulopoitin) unterliegen, welche von Makrophagen sezerniert werden, setzt die Granulopoese und die Produktion der Monozyten ein. Die Granulozytopoese hat eine hohe Affinität zu den Arteriolen und Kapillaren, in deren Umgebung sie lokalisiert ist (BEGEMANN und RASTETTER 1987). Die Zellen der ersten Generation sind definiert als Granulozyten-Monozyten-kolonieformierende Zellen (HYUN et al. 1986). Über mitotische Teilung entstehen die morphologisch identifizierbaren Myeloblasten und aus diesen die Promyelozyten. Die Myelozyten, die Metamyelozyten, die Stabkernigen und schließlich die Neutrophilen entwickeln sich durch kontinuierliche Reifung. Wegen der zwei bis dreimaligen Teilungen und durch die simultane Entwicklung von spezifischen intrazytoplasmatischen Granulationen, ist eine Klassifizierung der nachfolgenden Zellen der Granulopoese in drei Zellreihen erlaubt: Den Neutrophilen, den Eosinophilen und den Basophilen (HYUN et al. 1986, BEGEMANN und RASTETTER 1987).

Monozytopoese

Die Monozyten entwickeln sich aus der granulozytär-monozytären Stammzelle über die Monoblasten zu dem Promonozyten im Knochenmark und werden hämatogen ausgeschwemmt. Nach einer Verweildauer von ein bis fünf Tagen im Blut wandern sie in das Gewebe aus. Sie werden mit ihren zytoplasmatischen Granula für die Abwehrfunktion benötigt. Monozyten reifen im Knochenmark und in anderen Geweben zu Makrophagen heran (HILLER et al. 1994).

Megakaryopoese und Thrombopoese

Aus den Stammzellen entstehen Vorläuferzellen, aus denen wiederum Megakaryoblasten hervorgehen. Diese reifen durch endomitotische Teilung zu einem plättchenbildenden Megakaryozyten, welcher bis zu acht sichtbare Kerne enthält, heran. Durch Fragmentation werden aus dem Plasmaverband des Megakaryozyten Thrombozyten in das Blut abgegeben. Ein Drittel der Thrombozyten unterliegen dem „Milzpooling“ und werden bei Bedarf von dort wieder freigesetzt. Thrombozyten haben bei der Blutgerinnung und der Immunantwort eine Bedeutung (HILLER et al. 1994).

2.1.2 Anatomische und physiologische Aspekte der Hämatopoese

Das Knochenmark wird in rotes blutbildendes Mark sowie in gelbes Fettmark unterschieden (KNOWLES 1992). Das Fettgewebe (gelbes Knochenmark) verdrängt postnatal, von den distalen Röhrenknochen des menschlichen Körpers ausgehend, das rote Knochenmark nach zentripetal (BEGEMANN und RASTETTER 1987). In einigen Knochen (Tibia und Femur) erfolgt der Ersatz durch gelbes Fettmark relativ zügig; in anderen (Sternum, Wirbelsäule und Beckenknochen) wird das rote Knochenmark nur nach und nach ersetzt (HYUN et al. 1986). Die Verteilung von rotem zu gelbem Knochenmark beträgt beim Erwachsenen ungefähr eins zu eins. Dabei ist das rote Mark weitgehend auf „die Schädelknochen, die Wirbelsäule, die Rippen, die Schlüsselbeinknochen, das Brustbein, die Beckenknochen und auf die proximale Hälfte von Oberarm- und Oberschenkelknochen begrenzt“ (BAIN et al. 2000).

Der Markraum wird von der Substantia compacta umschlossen. Sie besteht aus lamellärem Knochen.

Das rote Knochenmark enthält die hämatopoetischen Zellen. Das ortsständige nicht-hämatopoetische Gewebe wird als Stroma bezeichnet. Dazu gehören Fettzellen, Blutgefäße, Fibroblasten, Makrophagen, Nervenfasern, Osteoblasten, Osteoklasten und Retikulin (KNOWLES 1992, HILLER et al. 1994). Neben dem Stroma wird im medullären Raum noch der trabekuläre Knochen, der von der Substantia compacta ausgeht, unterschieden. Dieser durchzieht das bindegewebige Stroma gerüstartig und besteht aus spongiosen Knochen. Die hämatopoetischen Zellen stehen in enger, sich gegenseitig beeinflussender Wechselbeziehung mit ihrem Milieu (BAIN et al. 2000). Die Retikulumzellen des Knochenmarks, welche aus der Monozytenreihe hervorgehen, sind für die Hämatopoese milieubestimmend, indem sie Wachstums- und Regulatorfaktoren liefern (BEGEMANN und RASTETTER 1987).

Das Knochenmark wird durch zwei verschiedene Blutquellen versorgt. Es gelangen zentral gelegene arterielle Gefäße zur Ernährung in den Knochen und verzweigen sich zu Arteriolen und Kapillaren. Andererseits enden Äste der periostalen Arterien in den dünnwandigen Sinus, um dann über die zentralen venösen sinusoidalen Gefäße einen Abtransport aus dem Knochenmark zu gewährleisten (KNOWLES 1992).

2.2 Extramedulläre Hämatopoese

2.2.1 Synonyme der extramedullären Hämatopoese

Die nachfolgenden Synonyme werden von den Autoren je nach eigener Auffassung der Genese für die extramedulläre Hämatopoese verwendet.

DA COSTA et al. (1974) und PAPAVALIIOU et al. (1987) nannten die extramedulläre Hämatopoese „heterotopes Knochenmark“ und „Knochenmarkheterotopie“. Diese Bezeichnungen implizieren eine Theorie, nach der die hämatopoetischen Zellen ihren Ursprungsort in dem „medullären“ Knochenmark auf unbekanntem Wegen und infolge nicht näher beschriebener Ursachen verlassen haben.

SILVERMAN et al. (1985) führten den Terminus „extramedullärer hämatopoetischer Erguss“ ein, um EMH-Herde auf serösen Oberflächen zu beschreiben.

Laut einer weiteren Entstehungstheorie ist retikuläres Gewebe unter bestimmten Bedingungen in der Lage, sich metaplastisch umzuwandeln (siehe auch Kapitel 2.2.4). Daher rührt auch die Bezeichnung myeloide Metaplasie, wobei der Ursprung des hämatopoetischen Gewebes deutlich werden soll (SHAWKER et al. 1987). Von einer „extraossalen Hämocytopoese“ und „dystopen Myelopoese“ spricht FRESSEN (1960).

Bei der Verwendung von „myeloide Metaplasie“ ist eine Doppelbedeutung zu beachten. Zum einen wird die extramedulläre Blutbildung und zum anderen die Osteomyelofibrose bzw. Osteomyelosklerose mit diesem Terminus beschrieben (BAIN et al. 2000). Da die Ursache der extramedullären Blutbildungsherde unbekannt ist, verwendet man auch den Terminus „agnogene myeloide Metaplasie“ (SHAWKER et al. 1987). Er wird aber ebenso als synonyme Bezeichnung für die von der WHO (2000) chronische idiopathische Myelofibrose (CIMF) genannte chronische myeloproliferative Erkrankung genutzt. In der vorliegenden Arbeit wird für die CIMF (chronische idiopathische Myelofibrose) der Begriff CMGM (Chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose) verwendet, weil die Erkrankung im Untersuchungszeitraum in der wissenschaftlichen Literatur und in der diagnostischen Praxis so bezeichnet wurde.

2.2.2 Definition der extramedullären Hämatopoese

„Der Begriff heterotope Hämatopoese umfasst das ortsungewöhnliche Auftreten von Blutzellherden unterschiedlicher Zusammensetzung und wechselnder Verursachung“ (FRESEN 1960). Diese allgemeine Definition hat prinzipiell noch ihre Gültigkeit.

Die extramedulläre Hämatopoese (EMH) ist durch die Produktion von hämatopoetischen Zellen, oft aller drei Reihen, gekennzeichnet. Sie ist außerhalb des Knochenmarks lokalisiert (SHAWKER et al. 1987).

Histologisch ist das Vorkommen von Riesenzellen mit irregulären, polylobulierten Kernen, dichtem Chromatin und in Clustern angeordneten Erythroblasten für eine extramedulläre Hämatopoese verdächtig (LAZZI et al. 1996).

2.2.3 Alter und Geschlecht

Bis auf die Erwähnung von FRESEN (1960), dass die EMH häufig ein Zufallsbefund bei der Autopsie und meistens „bei älteren Menschen“ gefunden wird, sind zu der Häufigkeit, dem Alter und der Geschlechterverteilung bezüglich der EMH in der Literatur keine Informationen enthalten.

Einen möglichen Zusammenhang dieser zwei Parameter aufzuzeigen, soll ein Anspruch der vorliegenden Arbeit sein.

2.2.4 Entstehungstheorien für die extramedulläre Hämatopoese

Die Theorien zur Ätiologie und Pathogenese der EMH gründen sich bisweilen auf Vermutungen und konnten derzeit noch nicht bewiesen oder widerlegt werden. In der zugänglichen Literatur sind verschiedene Mechanismen besonders von WOLF und NEIMAN (1987) für die Entstehung eines extramedullären Blutbildungs-Herdes beschrieben worden. Bei der Darstellung der Entstehungstheorien ist zu beachten, dass die jeweiligen Autoren ihre Ursachenforschung meist auf ein bestimmtes Organ (meist Milz und Leber) und eine bestimmte Grunderkrankung, wie der chronischen megakaryozytär-granulozytären Myelose oder die beta-Thalassämie konzentrierten und diese Theorie deshalb nicht uneingeschränkt auf andere EMH-Orte übertragen werden kann.

Die EMH wird nach WARD und BLOCK (1971) in eine generalisierte und eine lokale EMH eingeteilt. Bei ersterer versucht der Körper eine insuffiziente Knochenmarkfunktion zu kompensieren. Deshalb ist diese EMH diffus verbreitet, hat „metastatischen“ Charakter und wird oft, jedoch nicht ausschließlich, in Organen gefunden, die während des fetalen Lebens für die Blutbildung verantwortlich waren (Milz und Leber). Im Gegensatz dazu tritt die lokale EMH an

solchen Orten auf, wo es zur Entzündung, Nekrose oder ossären Metaplasie kam. WARD und BLOCK (1971) postulieren, dass in diesen EMH-Fällen eine Antwort der normalen Stammzellen auf einen nicht identifizierten Stimulus die Ursache ist. Z.B. kann GM-CSF durch normale Fibroblasten und Endothelzellen sezerniert werden, wenn diese Zellen durch Interleukin 1 oder Tumor-Nekrose-Faktor-alpha stimuliert werden (SWANSON und GERSELL 1994).

Zur Ätiologie der extramedullären Hämatopoese

Ätiologisch wird einerseits eine Kompensation der pathologisch veränderten Hämatopoese durch eine EMH angenommen; andererseits wird das Phänomen der EMH als neoplastisches Infiltrat einer hämatopoetischen Grunderkrankung interpretiert.

Die Kompensationstheorie

Sie ist die am häufigsten angenommene Theorie für die Ursache der EMH. Danach liegt ihr ein Mechanismus zur Kompensation einer insuffizienten medullären Hämatopoese zugrunde. Verschiedene Autoren bezogen sich auf diese Vermutung, wenn es sich um die Erklärung der EMH in der Milz bei CMGM-Patienten handelte. Aufgrund der fortschreitenden Fibrosierung des Knochenmarks bei Patienten mit dieser chronischen myeloproliferativen Erkrankung erfolgt eine Kompensation der Blutbildung in der Milz, bevor ein Aussetzen der Hämatopoese eintrat (WOLF und NEIMAN 1987). Dabei stellt sich ferner die Frage, welche der drei Zelllinien den Kompensationsmechanismus auslöst. GILBERT-BARNESS et al. (1991) untersuchten 54 Kinder, die an einem plötzlichen Kindstod starben. In allen Fällen konnte eine EMH der Leber sowie eine normoplastische Hyperplasie des Knochenmarks festgestellt werden. GILBERT-BARNESS et al. (1991) und BOVE et al. (1986) unterstützen daher die These, dass der plötzliche Kindstod durch eine chronische Hypoxie verursacht wird. Der chronische Sauerstoffmangel bedingte eine Nachforderung von roten Blutzellen. Dadurch wird das Knochenmark hyperplastisch und überschreitet die Knochenmarksgrenzen (SHAWKER et al. 1987, GILBERT-BARNESS et al. 1991, LAZZI et al. 1996).

Über den Zusammenhang zwischen dem Fibrosierungsgrad des Knochenmarks und der Ausdehnung der EMH gibt es widersprüchliche Angaben: Nach einer Untersuchung von WOLF et al. (1988) korreliert die Splenomegalie durch EMH bei Patienten mit Polycythaemia rubra vera mit der Zunahme des medullären Retikulins und der Leukoerythroblastose. Zu beachten ist, dass das signifikante Auftreten der EMH in der Milz erst in der späten Phase der Polycythaemia rubra vera zu verzeichnen ist. Die minimale Milz-Hämatopoese in der erythrozytotischen Phase ist auf

das Fehlen der Knochenmarkveränderungen zurückzuführen. Auch PATEL et al. (1995) nahmen an, dass der Ausdehnungsgrad der EMH parallel mit dem Grad der Fibrosierung des Knochenmarks korrelierte. Sollte diese Parallele in weiteren Untersuchungen bestätigt werden, wäre das ein Indiz für einen Kompensationsmechanismus der medullären Blutbildung durch die EMH.

Die „Neoplasietheorie“

Durch diese Theorie wird die Infiltration z.B. der Milz bei Patienten mit einer CMGM als einen Teil des leukämischen Prozesses beschrieben.

In den Fällen von myeloproliferativen Erkrankungen wie CMGM oder P.v. stellt die EMH einen wahren neoplastischen Prozess dar, da die metastatische Kolonisation durch atypische hämatopoetische Progenitorzellen charakterisiert ist. Deshalb muss man zwischen zwei verschiedenen Typen der EMH unterscheiden. Einerseits wird die durch Zytokine induzierte neoplastische EMH in der Nähe von Entzündung, Nekrose oder einem Karzinom gefunden. Andererseits sollen sich Blutbildungsherde kompensatorisch für ein insuffizientes Knochenmark in Organen der fetalen Hämatopoese wie Milz oder Leber entwickeln können (FALK 1996) (siehe auch Abbildung 7.2).

Zur Pathogenese der extramedullären Hämatopoese

Die Filtrationstheorie

Die Filtrationstheorie ist von WOLF und NEIMAN 1987 postuliert worden. Sie besagt, dass die extramedulläre Hämatopoese in der Milz sekundär durch „Knochenabnormitäten“ entsteht. Knochenmarkveränderungen, wie Nekrosen, extensive Fibrosen, Hypervaskularisierung und andere reaktive Prozesse sollen den Filtrationsprozess und damit die Entstehung der EMH begünstigen (LAZZI et al. 1996, WARD und BLOCK 1971). Es resultiert eine intravaskuläre Hämatopoese im Knochenmark und eine Erythroblastose im peripheren Blut. Sobald im weiteren Verlauf der Krankheit die Kapazität der Milz für den Abbau der Blutzellen überschritten ist, werden die zirkulierenden Zellen aus dem peripheren Blut oder in jedem anderen Organ gefiltert. Diese Theorie wurde entwickelt, als die EMH nicht nur bei Patienten mit einer CMGM und P.v., sondern auch bei Patienten mit metastasierenden Karzinomen entdeckt wurde (GRYSPEERDT et al. 1995).

Es ist die Vermutung naheliegend, dass bei der Pathogenese der EMH zirkulierende Stammzellen die Hauptrolle spielen, da Hydroxyharnstoff auf die Stammzellen durch Hemmung der DNS-Synthese wirkt und sich nach einer erfolgreichen Chemotherapie eines Patienten mit Myelofibrose durch Hydroxyharnstoff die kutanen Läsionen in Zahl und Größe reduzierten. Bei einem weiteren Patienten mit beta-Thalassämie minimierte sich die Größe der paravertebralen EMH-Herde durch eine Therapie mit Hydroxyharnstoff (SCHOFIELD et al. 1990, SAXON et al. 1998).

PALITZSCH et al. (1987) werteten Autopsieberichte von 25 Patienten aus, die im Durchschnitt 58,8 Jahre alt waren und an Leberzirrhose litten. Bei allen Patienten war eine deutliche Milzhämatopoese zu finden. Wobei die Erythro- und Granulopoese vorherrschend und die Milzthrombopoese auffallend wenig vertreten war. Die Autoren vermuten, dass die Milzhämatopoese durch Einfangen und Proliferation von hämatopoetischen Präkursoren in der roten Milzpulpa resultiert. Patienten mit einer Leberzirrhose leiden meist an einer Anämie und haben einen erhöhten Serumspiegel an bakteriellem Endotoxin. Diese beiden Faktoren stimulieren die im Knochenmark angesiedelte Erythropoese und die Granulopoese, was gleichzeitig dazu führt, dass die Zahl der zirkulierenden hämatopoetischen Präkursoren erhöht ist. Der portale Bluthochdruck, der bei den meisten Fällen mit Leberzirrhose beobachtet wird, verursacht strukturelle Veränderungen in der Milz. Eine herabgesetzte Geschwindigkeit des Blutflusses durch die Milzsinus steigert ihrerseits die Akkumulation von reifen sowie unreifen hämatopoetischen Zellen in der Milz.

Zur Verifizierung der Filtrationstheorie wurden experimentelle Modelle entwickelt: DUTRA et al. (1997) untersuchten Mäuselebern nach einer Schistosomeninfektion. Die Studie zeigte, dass die Entzündungsreaktion myelopoetische Zytokine hervorbringt, welche colony-forming-cells aus dem Knochenmark mobilisiert und in den Blutkreislauf entlässt. Diese zirkulierenden Zellen finden ein geeignetes Milieu für Proliferation und Differenzierung in der Leber. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass die Selbsterneuerung dieser Zellen in der Leber nicht möglich ist. Hierzu ist ein ständiger Nachschub der hämatopoetischen Vorläuferzellen in die Leber aus dem Knochenmarkpool erforderlich.

FLIEDNER et al. (1982) stellten bei Hunden nach Ganzkörperbestrahlung und anschließender autologer Transfusion fest, dass die Stammzellen die Milz erreichen. Es wurden lymphopoetische Zellkolonien in der weißen Pulpa und erythropoetische in der roten Pulpa aufgebaut. Die Zellen der Granulopoese und Megakaryozyten wurden nicht nachgewiesen. Gleichzeitig postulieren die Autoren, dass die EMH ineffektiv ist und mit dem Normalisieren der Knochenmarkfunktion wieder verschwindet. Es wurde festgestellt, dass nicht die „pluripotenten Mesenchymzellen des

retikulo-histiozytären Systems“ die Ursprungszellen für die extramedulläre Blutzellbildung sind. Es tritt vielmehr dort eine postembryonale Hämatopoese auf, wo die hämatogen immigrierenden Stammzellen auf eine für „Replikation“ und „Differenzierung“ geeignete „Mikroökologie“ stoßen. Es ist anzunehmen, dass dieser Effekt der Unterstützung des Wachstums und der Differenzierung in allen drei Zelllinien auch auf die menschlichen Stromazellen zutrifft. Es ist auch möglich, dass das endogene Erythropoetin als Antwort auf eine Anämie mit dem G-CSF zusammen die erythroiden Elemente stimuliert (LITAM et al. 1993).

HSU et al. (1998) vermuteten in einem Patientenfall, das ein diagnostiziertes Lungenkarzinom Wachstumsfaktoren sezerniert, welche die hämatopoetischen Präkursoren zur Zirkulation anregt.

Die „Migrationstheorie“

Diese Theorie wird nur durch wenige Beobachtungen gestützt. Nach der Migrationstheorie werden bei bestimmten Grundleiden hämatopoetische Zellen, die hämatogen verbreitet werden, zur Aussiedlung ins Gewebe veranlasst.

Bislang wurden in der Prostata keine hämatopoetischen Stammzellen festgestellt. Allerdings sind bei einem 75jährigen Patienten mit Myelofibrose unreife hämatopoetische Zellen doch in den Gefäßen der Prostata entdeckt worden. Die Autoren vermuten einen myelostimulatorischen Faktor in der Prostata des Patienten, welcher zur Gewebemigration anregte (HUMPHREY und VOLLMER 1991).

Auch im Fall einer intramuskulären Hämatopoese wird ein unbekanntes Produkt der dysmaturierten Muskelzellen bei Neugeborenen mit Typ 1 Muskelfaserdysmaturation gesucht. Dieser Faktor soll ebenfalls für die Migration der myeloischen Vorläuferzellen sorgen oder die dort im Perimysium schlafenden Myeloblasten aktivieren. Die Annahme, dass die Kinder mit intramuskulärer Hämatopoese im Uterus immobil sind und eventuell in einer Kombination mit Hypoxie dadurch die unreifen Vorläuferzellen in das Perimysium einwandern, konnte noch nicht bestätigt werden (BOVE et al. 1986).

OESTERLING et al. (1992) beziehen neben den anderen Theorien eine Aufhebung einer selektiven Inhibition für die Differenzierung, welche seit der embryonalen Phase wirksam war in ihre Überlegungen ein.

In der Niere existieren wahrscheinlich neben Erythropoetin noch andere chemotaktische Faktoren, die von Endothelzellen oder anderen Zellen freigesetzt werden und für die Akkumulation die zirkulierenden Präkursorzellen mit verantwortlich sind (BACCHI et al. 1994).

Die „Induktionstheorie“

Diese Theorie ist die verbreitetste Erklärung für das Entstehen der EMH bei Patienten mit einer CMGM. DAMESHEK (1951) war der erste Autor, welcher diese Theorie vorschlug und nannte sie auch „myelostimulatorische Theorie“.

Nach Vertretern dieser Theorie werden heterotopische totipotente Zellen in hämatopoetische bzw. myelopoetische Zellen transformiert. Die EMH bei CMGM und P.v. soll durch das „Wiedererwachen“ des ehemaligen embryonalen hämatopoetischen Gewebes entstehen (SHAWKER et al. 1987, WOLF und NEIMAN 1987, GARCIA-RIEGO et al. 1998, SCHNUELLE et al. 1999).

KUGA et al. (1997) favorisieren diese Hypothese bei einer Patientin mit hämatopoetischen Blutbildungsherden in der Lunge. Sie nehmen an, dass in ihrem Fall der Blutbildungsherd in der Lunge wahrscheinlich von mesenchymalen Zellen ausging, die in einem frühen Entwicklungsstadium verblieben sind, da keine intravaskulären Emboli als Beweis für eine Verschleppung gefunden wurden. Es wurde angenommen, dass durch einen unbekanntem Stimulus die mesenchymalen Zellen zu proliferieren begannen.

VON SCHWEINITZ et al. (1995) kommen nach einer Untersuchung von Hepatoblastomen zu dem Schluss, dass die EMH für diese ein charakteristisches Merkmal ist. Bei 10 von 15 Hepatoblastomen wurden in diesen Erythroblasten und Megakaryozyten gefunden, wohingegen in keinem hämatopoetischem Blutbildungsherd Granulozyten oder deren Vorläuferzellen identifiziert werden konnten. Einige der erythropoetischen Zellen enthielten fetales Hämoglobin. Sie stellten außerdem fest, dass die Hepatoblastomzellen Interleukin-1 β produzieren, das wiederum Stromazellen zur Sezernierung von Interleukin-6 anregt. Außerdem konnten noch andere Zytokine wie Erythropoetin, G-CSF, GM-CSF, Interleukin-3 und ein leukämie-inhibierender Faktor nachgewiesen werden. Schlussfolgernd lässt diese Untersuchung die Aussage zu, dass die Erythropoese und die Megakaryopoese aus fetalen und embryonalen Zellen induziert werden.

Die „Herniationstheorie“

Wenn eine hämatopoetische Gewebemasse gefunden wird, die durch den Knochen wegen eines „hyperaktiven“ Knochenmarks eruptiert, sprechen SHAWKER et al. (1987) von paraossärer EMH. Eine andere Bezeichnung für diese Genese ist die Herniation des Knochenmarks. Die paraossären Herde der Blutbildung kommen demnach in der Nachbarschaft des Spinalkanals, des Os sacrum, der Beckenknochen oder Rippen vor. Durch einen defekten Knochenkortex wie beim Morbus Paget besteht eine Verbindung des Markraumes mit den Massen der EMH (GARCIA-RIEGO et al. 1998), was als Herniation bezeichnet wird.

Die Herniationstheorie wird zur Entstehung der extramedullären Hämatopoese im Bauchraum herangezogen. Dabei wird die Ausstoßung des hyperplastischen Knochenmarks durch den negativen intrathorakalen Druck begünstigt (BASTION et al. 1990). Zweifel an dieser Theorie entstehen durch das Fehlen von Knochenerosionen oder Frakturen, die das Überwinden der knöchernen Grenze möglich machen (RODER und DIENEMANN 2000). Bei einem 26jährigen Sardinier mit Thalassämia major fand man diese Beweise für eine Knochenerosion der Wirbelkörper in Höhe der „Tumormassen“ (RUSSO et al. 1989). Da die EMH auch häufig topografisch neben hämatopoetischen aktivem Knochenmark gefunden wird, könnten die paraspinalen EMH-Massen durch die direkte Ausdehnung von hyperplastischem Knochenmarkgewebe über die ausgedünnten Knochentrabekel der Rippen und Wirbelkörper bei Thalassämie zu erklären sein. Ebenfalls sind so die erweiterten Markräume der Rippen zu verstehen (WYATT und FISHMAN 1994).

Andererseits zeigten Autopsien bei Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie, beta-Thalassämie und hereditärer Sphärozytose keine Verbindung zwischen den paravertebralen Massen hämatopoetischen Gewebes und den Markräumen der Rippen oder Wirbelkörper. Es ist auch in Erwägung zu ziehen, dass die Kontinuität später obliteriert ist (SEIDLER und BECKER 1964).

Auch in der Lumbosakralregion soll die EMH im Becken durch die kortikalen Unregelmäßigkeiten bei Thalassämiepatienten durch die Ausdehnung des Knochenmarks in diesem Bereich entstanden sein (INTRAGUMTORNACHAI et al. 1993).

Abhängig vom Entstehungsort ist eine verschiedenartige Genese für die extramedullären Blutbildungsherde denkbar. Aufgrund zweier Entstehungstheorien wird zwischen „extraossaler“ EMH und „paraossaler“ EMH differenziert. Die „extraossale“ EMH tritt in dem Gewebe auf, wo „schlafende“ Zellen reaktiviert werden. Diese Genese wird durch die Induktions- und ergänzend durch die Migrationstheorie beschrieben. Die Gewebemasse der „extraossalen“ Hämatopoese tritt

in großer Ausdehnung und in Organen wie in der Leber, der Milz, den Lymphknoten, den Nieren, den Nebennieren, im Retroperitonealraum, im Omentum und dem Peritoneum auf (SHAWKER et al. 1987).

Die „paraossalen“ Blutbildungsherde entstehen durch Knochenmarkausdehnung, welche durch die Herniationstheorie beschrieben wird und sind ausschließlich in der räumlichen Nähe des Spinalkanals zu finden.

Embolische Verschleppung der extramedullären Hämatopoese

GLEW et al. (1973) stellten diese Theorie der embolischen Verschleppung von „blutbildenden Zellnestern durch das venöse System“ auf bzw. der weiteren Verbreitung der bereits entstandenen extramedullären Blutbildungsherde in Lunge und Milz. Paraspinale Blutbildungsherde könnten auf diese Weise entstehen (REIF und GRAF 1989). In der Online-Literatur ist ein klinischer Fall eines 73jährigen Patienten mit P.v. enthalten, bei welchem post mortem Thrombemboli trotz Heparintherapie in Lungengefäßen und eine EMH im Lungenparenchym nachgewiesen wurden. Wahrscheinlich entstehen die Emboli außerhalb der Lunge in der Milz oder in anderen Organen und werden in die Lunge eingeschwenkt (SILVERSTEIN et al. 1973). Es ist jedoch auch möglich, dass die Emboli aus dem Lungenparenchym entstehen und dann später in das arterielle System extendieren (GORDON et al. 1988).

KNOBEL et al. (1993) und KRAUSE und MAIRE (1985) halten die Möglichkeit einer Verschleppung und Verstreuung der gefilterten hämatopoetischen Vorläuferzellen aus der Milz in das Peritoneum während einer Milzektomie als wahrscheinlich. Dagegen wurde jedoch ein Patient mit Myelofibrose angeführt, welcher noch keine Splenektomie hatte und trotzdem zahlreiche kutane Läsionen entwickelte (MIZOGUCHI et al. 1990). Deshalb könnten auch kleinere Milzrupturen für die Entstehung der extramedullären Blutbildung eine Rolle bei der Entstehung der EMH in der Haut spielen (KNOBEL et al. 1993, KRAUSE und MAIRE 1985).

2.3 Erkrankungen mit extramedullärer Hämatopoese

Die „dystope Myelopoese“ ist nach FRESEN (1960) eine Folge von markverödenden Prozessen und stellt damit eine Ausweitung der Knochenmarkfunktion dar. Damit versucht der Organismus die insuffizient gewordene Markfunktion zu kompensieren. Bewiesen scheint es für die angeborene Osteopetrose zu sein, bei welcher durch die Einengung des Markraumes eine Kompensation der Myelopoese extramedullär hervorgerufen wird (FRESEN 1960). Ebenso findet man bei der Osteomyeloklerose (KNOWLES 1992) und bei Knochenmarkmetastasen unter anderem eine Milz-Hämatopoese, welche eine Expansion der markständigen Hämatopoese darstellt (FRESEN 1960).

2.3.1 Chronische myeloproliferative Erkrankungen

Zu den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen zählen die Osteomyeloklerose/ die Osteomyelofibrose bzw. die chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose, die chronische myeloische Leukämie, die essentielle Thrombozythämie und die Polycythaemia rubra vera (BEGEMANN und RASTETTER 1987).

Die Gruppe der CMPE zeichnen sich dadurch aus, dass sie von einer neoplastischen Vorläuferzelle abstammen (BEGEMANN und RASTETTER 1987, HOSS und McNUTT 1992). Ein gleichfalls gemeinsames Merkmal ist das Auftreten der EMH. Sie kann sich sekundär bei der P.v. und der CML entwickeln und ist bei der CMGM besonders ausgeprägt. Alle chronischen myeloproliferativen Erkrankungen können, allerdings in sehr unterschiedlicher Häufigkeit, in einen Blastenschub übergehen. Zur eindeutigen Diagnosestellung der einzelnen Entitäten, ist eine Knochenmarkbiopsie nötig. Allein dadurch ist der Grad der Fibrosierung und der leukämischen Transformation zu beurteilen (BEGEMANN und RASTETTER 1987).

Die zu den myeloproliferativen Erkrankungen gehörigen Entitäten sollen nun kurz umrissen werden.

Chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose

Ein Synonym für die chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose ist die agnogene myeloide Metaplasie oder die Osteomyelofibrose und bezeichnet die primäre Fibrosierung des Knochenmarks mit einer fortschreitenden Knochenmarksverödung sowie einer EMH in Milz und Leber. Die EMH ist ebenso in den Nieren, den Nebennieren, den Ovarien und den Lymphknoten sowie in dem Gastrointestinaltrakt, der Haut, der Dura, der Pleura und im Peritonealraum

gefunden worden (BEGEMANN und RASTETTER 1987, BAIN et al 2000). Die letzten Studien zeigten, dass eine Kette des humanen PDGF, welches von absterbenden Megakaryozyten freigesetzt wird, wahrscheinlich als Onkogen für den klonalen Stammzelldefekt verantwortlich ist und so zu der unregulierten Fibrose und der EMH, die charakteristisch für die CMGM ist, führen (WEINSTEIN 1991). Bei der Knochenmarkpunktion ist eine „punctio sicca“ häufig (BEGEMANN und RASTETTER 1987). Das Stadium der Erkrankung bestimmt den histologischen Befund im Knochenmark. Im Anfangsstadium sind eine erhöhte Zelldichte mit Steigerung der Erythro- und Granulopoese sowie das Vorkommen einer erhöhten Zahl an Mikrokaryozyten typisch (BEGEMANN und RASTETTER 1987, RAMESHWAR et al. 1998). Im darauffolgenden Stadium ist eine Faservermehrung und Umwandlung retikulärer in kollagene Fasern zu erkennen. In dem Endstadium der Osteomyelofibrose ist das blutbildende Mark durch kollagenes Bindegewebe ersetzt. Gleichzeitig ist eine Verdickung der Kortikalis und der noch wenig vorhandenen Spongiosa zu beobachten. RAMESHWAR et al. (1998) weisen noch auf das Vorkommen von extrazellulären Proteinen im Knochenmark und einem hohen Anteil an zirkulierenden extrazellulären Proteinen hin. Laborbefunde zeigen eine Thrombopenie, eine Anisozytose mit „Tränenformen“ und eine normochrome bis hypochrome Anämie. Eine Splenektomie wird in Ausnahmefällen bei einer schweren Thrombopenie oder bei einem hohen Erythrozytenabbau durchgeführt.

Es besteht keine kausale Therapie, jedoch wird bei jüngeren Patienten eine Knochenmarktransplantation erwogen (TEFFERI und SILVERSTEIN 1996). 5-20% der Patienten mit CMGM enden in ihrem Verlauf in der akuten Leukämie (PRALLE 1985, BEGEMANN und RASTETTER 1987). Die CMGM ist eine Erkrankung des Alters über 50 Jahre. Die Geschlechterverteilung ist gleich (WEINSTEIN 1991). TEFFERI und SILVERSTEIN (1996) geben die mittlere Überlebensrate von Patienten mit CMGM mit 5 Jahren an. Die Erkrankungshäufigkeit liegt bei $1:10^6$ Einwohner pro Jahr (BEGEMANN und RASTETTER 1987).

Chronische myeloische Leukämie

Die chronische myeloische Leukämie zeichnet sich neben einer Leukozytose und der pathologischen Linksverschiebung durch eine Vermehrung der basophilen und eosinophilen reifen Granulozyten und ihren Vorstufen aus. Das Knochenmark ist sehr zellreich. Zugunsten der Granulopoese ist die Erythropoese weitgehend in den Hintergrund gedrängt worden. Bedeutend ist auch der Nachweis eines Philadelphia-Chromosoms. Es handelt sich dabei um ein deletiertes

Chromosom welches einen Substanzdefekt an einem langen Arm zeigt. In der Regel ist bei einer CML ein Philadelphia-Chromosom nachweisbar (BEGEMANN und RASTETTER 1987). Die Philadelphia negative CML hat eine schlechtere Prognose, da diese Patienten schlechter auf eine Chemotherapie ansprechen (BEGEMANN und RASTETTER 1987, KONSTANTOPOULOS et al. 1995). Die CML wird in drei Stadien eingeteilt. Die chronische Phase ist unter anderem durch eine erhöhte Anzahl der Megakaryozyten gekennzeichnet. Die anschließende Phase zeigt eine normal bis verminderte Megakaryozytenzahl. In dem Stadium des Blastenschubs findet eine massive Infiltration des Knochenmarks mit Myeloblasten sowie Ausschwemmung dieser ins periphere Blut statt. Die Zahl der Megakaryozyten ist erheblich vermindert.

Die Erkrankungshäufigkeit liegt wie bei der CMGM bei $1:10^6$ Einwohner pro Jahr. Es liegt keine Geschlechtsbevorzugung vor. Der Altersgipfel für die Erkrankung an CML liegt um das 5. Lebensjahrzehnt (BEGEMANN und RASTETTER 1987).

Essentielle Thrombozythämie

Die essentielle Thrombozythämie ist eine Thrombozytose und gehört zu dem Formenkreis der CMPE. Das Knochenmark der Patienten mit ETH ist hyperplastisch. Die Megakaryozyten sind voluminöser, zahlreicher und häufig nestförmig angeordnet sind. (BEGEMANN und RASTETTER 1987). Die Therapie der Thrombozythämie besteht in der medikamentösen myelosuppressiven Therapie durch Hydroxyharnstoff, Busulfan, alpha-Interferon und Azetylsalizylsäure. Sie tritt bevorzugt zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt auf. Ein zweiter Altersgipfel für Frauen scheint zwischen dem 30. und 45. Lebensjahr zu liegen (BEGEMANN und RASTETTER 1987).

Polycythaemia rubra vera

Der Begriff bezeichnet eine autonome Proliferation der Hämatopoese mit verstärkter Erythrozyten- und Hämoglobinbildung. Bei dieser Erkrankung finden sich selten Chromosomenanomalien. Klinisch ist eine Hepato- und Splenomegalie entsprechend dem erhöhten Blutvolumen festzustellen. Später werden diese Organe in die Proliferation der Hämatopoese durch Blutbildungsherde einbezogen. Der Hämoglobinwert der weiblichen Patienten liegt bei $>16,0$ mg/l und der Hämoglobinwert der männlichen Patienten bei $>18,0$ mg/l. Erfahrungsgemäß liegen normale Mittelwerte von $15,3$ mg/l für das männliche Geschlecht und $14,5$ mg/l für das weibliche Geschlecht vor. Das Knochenmark der Patienten mit Polycythaemia rubra vera zeigt auffällig bizarre, extrem polymorphe Megakaryozyten, welche zur

Clusterbildung tendieren. Mit stärker werdendem Eisenmangel stellen sich eine Linksverschiebung und Vermehrung der basophilen Normoblasten ein. Eine Hyperplasie der Erythropoese und Proliferation aller drei hämatopoetischen Zelllinien ist pathognomisch für das ausgeprägte Bild der P.v. Zudem ist im frühen Erkrankungsstadium eine Faservermehrung im Knochenmark erkennbar. Im Spätstadium der P.v. kann im Milz- und Leberpunktat eine extramedulläre Blutbildung besonders der erythrozytopoetischen Präkursoren gefunden werden (BEGEMANN und RASTETTER 1987).

2.3.2 Thalassämiesyndrome

Thalassämien gehören zur Gruppe der kongenitalen Hämoglobinopathien. Die Thalassämie ist durch hypochrome Erythrozyten, Anisozytose, Poikilozytose, Schistozyten aber besonders durch Targetzellen charakterisiert. Erythrozyten werden Targetzellen genannt, wenn sie am Rand und im Zentrum der Zelle eine Hämoglobinverdichtung zeigen. Bei dieser Form der hämolytischen Anämie ist die Synthese der Globinketten des Hämoglobinmoleküls gestört (YAMATO und FUHRMAN 1987).

Die jeweilige Bezeichnung der vorliegenden Thalassämieform wird aufgrund der jeweils fehlenden oder vermindert gebildeten Globinkette vorgenommen. Es wird zwischen alpha- und beta-Thalassämien unterschieden. Die letztere Gruppe unterteilt sich wiederum in beta-Thalassämia minima, beta-Thalassämia minor und beta-Thalassämia major. In dieser Reihenfolge steigt der Schweregrad der Anämie. Die beta-Thalassämie major, auch Cooley-Anämie genannt, bezeichnet ein homozygot vererbtes Fehlen der Synthese von beta-Globinketten. Patienten mit dieser Anämie zeigen einen Hämoglobingehalt bis zu 2-3 g/dl und eine schwere Anisozytose der roten Blutkörperchen. Da der Hämoglobingehalt der Erythrozyten stark vermindert ist, kommen charakteristische Targetzellen vor. Das Knochenmark der Thalassaemia-beta Patienten zeichnet sich durch seinen Zellreichtum und eine starke Steigerung der Erythropoese aus. Diese ist jedoch ineffektiv, da eine vorzeitige Hämolyse eintritt (BEGEMANN und RASTETTER 1987). MASSENKEIL et al. (1993) bezeichnen die Anämie und die Hämosiderose als entscheidend für Schweregrad, Krankheitsverlauf und Komplikation der Thalassämien. Bei der beta-Thalassämie überwiegen die alpha-Globinketten, welche dann „intrazellulär ausfallen und so zu einer verstärkten intra- und extrazellulären Hämolyse der labilen Erythrozyten führen“.

Die Prognose der Patienten ist wegen siderotischer Komplikationen und bei Kindern wegen erhöhter Infektanfälligkeit schlecht. Als Therapiestrategien stehen gegenwärtig Folsäuregabe, Bluttransfusion, Splenektomie und Knochenmarktransplantation zur Verfügung. Jede dieser

Therapieform ist wegen den verschiedenen Komplikationen umstritten und ist individuell anzupassen.

Die alpha-Thalassämie, auch als Hb-H-Krankheit bezeichnet, kommt praktisch nur heterozygot vor und ist zudem seltener als die beta-Thalassämie (BEGEMANN und RASTETTER 1987).

2.3.3 Hereditäre Sphärozytose

Hier handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte hämolytische Anämie. Jedoch werden auch Neumutationen und „stumme Träger“ vermutet. Charakteristisch kommt es zu einer Ausbildung von Mikrosphärozyten mit verminderter osmotischer Resistenz. Die Mikrosphärozyten werden ausschließlich in der Milz abgebaut. Das Knochenmark fällt durch seine erhöhte Zellularität und Steigerung der Erythrozytopoese auf. Bei Patienten mit diesem Leiden sollte eine Splenektomie diskutiert werden, da dadurch eine Normalisierung der verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten erreicht wird. Dadurch bleibt auch eine verstärkte Stimulation der Erythropoese aus (BEGEMANN und RASTETTER 1987).

2.3.4 Kongenitale dyserythropoetische Anämien

Sie ist eine seltene Erkrankung und wird wahrscheinlich über einen autosomal rezessiven Erbgang weitergegeben (PARKER et al. 1985).

Es handelt es sich bei der kongenitalen dyserythropoetischen Anämie um schwere Störungen der Erythropoese wobei drei Typen unterschieden werden. Bei dem Typ 1 sind die Kerne der getrennten Erythroblasten durch Chromatinbrücken verbunden. Der Typ 2 ist durch seine Vielkernigkeit der roten Vorstufen charakterisiert. In ca. 20% der frühen Erythroblasten werden zwei bis vier Kerne sowie Karyorhexis gefunden. Neben Aniso- und Poikilozytose sind im Blutausschlag noch Cabot-Ringe zu sehen. Beim Typ 3, wo die Vielkernigkeit alle Erythroblasten betrifft, ist im Knochenmark auch eine Hyperplasie der Erythropoese nachweisbar. Die Erythroblasten sind Riesenzellen mit bis zu 12 Kernen (YAMATO und FUHRMAN 1987).

2.4 Symptome bei extramedullärer Hämatopoese

Die in der Literatur beschriebenen Symptome für Blutbildungsherde ergeben sich vor allem durch Kompression der benachbarten Strukturen. Entsprechend den verschiedenen Lokalisationen ist ein Symptomenkomplex zu erwarten, welcher sich ebenfalls durch Einengung der benachbarten Strukturen ergibt. Die Frage wird aufgeworfen, da die Symptome wie supraventrikuläre Tachykardie und Dyspnoe eines 60jährigen Patienten mit chronischer myelomonozytärer Leukämie mit EMH im Perikard sich innerhalb weniger Wochen entwickelten (BRADFORD et al. 1993). Auch in einem anderen Fall wurden erhöhte Herzfrequenz (136 Schläge/Minute) und Dyspnoe einer 14jährigen Patientin mit idiopathischer Myelofibrose durch kardiale Manifestation der EMH bzw. Herztamponade diagnostiziert (PIPOLY und ROGERS 1979). In der rechten Herzkammer führte eine extramedulläre Hämatopoese bei einer Patientin mit chronischer myeloischer Leukämie zu Fieber, Frösteln, Übelkeit, Unwohlsein und einem unproduktiven Husten. Die Untersuchung ergab weiterhin einen Herzschlag von 120 Schlägen pro Minute (FREEMAN et al. 1995).

Ein EMH-Herd im Mittelohr eines 47jährigen Patienten zeichnete sich dagegen durch einen 4 Jahre bestehenden Tinnitus und zunehmende Gehörlosigkeit aus (MEARA et al. 1998).

Ein portaler Bluthochdruck bei EMH in Leber oder Milz soll sich in 10% der Fälle entwickeln und ist mit Ascites und Varizen assoziiert. Er ist durch den Verschluss der Sinusoide in Leber und Milz bedingt (SILVERSTEIN et al. 1973, KRAUSE et al. 1985).

MASSENKEIL et al. (1993) berichteten über ein partielles Querschnittssyndrom als eine Patientin eine Kompression des Rückenmarks durch einen EMH-Herd erfährt. Der Wachstumsprozess wird in seiner Ausdehnung durch die Starre des Spinalkanals eingegrenzt, so dass erste klinische Hinweise auf einen extramedullären Blutherd durch neurologische Komplikationen aufgrund einer Kompression der Nerven deutlich wurden (FUCHAROEN et al. 1985).

Ein 26jähriger Patient mit kongenitaler zyanotischer Herzkrankheit entwickelte über einen Zeitraum von zwei Jahren eine Schwäche der unteren Extremitäten und wurde schließlich unfähig selbständig zu Laufen. Außerdem stellten sich Thoraxschmerzen und nächtliche Inkontinenz ein (TAYLOR et al. 1998).

Eine EMH in dem Intestinum einer 71jährigen Patientin mit Polycythaemia rubra vera verursachte einen kontinuierlichen schwarzen Stuhlgang und abdominale Schmerzen (SCHREIBMAN et al. 1988). Im Vergleich zu einer 60jährigen Osteomyelofibrosepatientin bei welcher die Blutbildungsherde den Bauchraum besiedelten, klagte sie über kontinuierliche

Unterbauchschmerzen und Inappetenz (KRAUSE et al. 1985). Hier wurden jedoch keine Angaben über den zeitlichen Verlauf der speziellen Vorgeschichte gemacht.

Die EMH im Ureter eines 64jährigen Patienten mit Thrombozythämie zeigte als Symptom eine schmerzlose Hämaturie (BALOGH und O'HARA 1986).

Die Splenomegalie ist eines der Hauptmerkmale der Polycythaemia rubra vera und wird auch bei EMH in der Milz von verschiedenen Autoren bestätigt (WOLF und NEIMAN 1987). YUSEN et al. 1995 stellen dieses Merkmal sogar bei bis zu 95% der Patienten mit EMH in der Milz fest.

LANDOLFI et al. (1988) veröffentlichten einen Fall einer meningialen EMH mit einem plötzlichen Einsetzen der Symptome Hemiparese, Aphasie und der Verlust der Sphinkterkontrollen, welche sich dramatisch verschlimmerten und lebensbedrohlichen Charakter annahmen. Die kraniale EMH kann sich durch Kopfschmerzen, erhöhten intrakraniellen Druck, Sehstörungen, Hemiplegie oder geändertes Bewusstsein äußern (URMAN et al. 1991, KOCH et al. 1994).

Zusammenfassend lassen sich die klinischen Manifestationen der EMH-Läsionen mit Kompression der umliegenden Gewebe, Blutung oder Obstruktion beschreiben (SWANSON et al. 1994, MEARA et al. 1998). Kardiovaskuläre Störungen, Infektion oder leukämische Transformation wurden ebenfalls beobachtet (YUSEN et al. 1995).

Trotz angeführter Beispiele scheint die EMH im Allgemeinen symptomlos zu sein (MEARA et al. 1998). Eindeutig zur EMH gehörende Symptome sind in der Literatur mit geringen Fallzahlen belegt. Generell wird angenommen, dass es einige Jahre dauert, bis ein Tumor, der durch extramedulläre Blutbildung entsteht, klinisch in Erscheinung tritt (RUSSO et al. 1989).

2.5 Makroskopische Befunde der extramedullären Hämatopoese

Bei der Beschreibung der äußerlichen Gestalt der extramedullären Blutbildungsherde muss die Lokalisation im Körper beachtet werden.

So wurden makroskopisch die dermalen extramedullären Blutbildungsherde häufig als Knötchen, Ulzerationen, Plaques, Papeln oder als diffuse Indurationen von einigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern Durchmesser beschrieben (GREEN et al. 1988, PATEL et al. 1995).

Die Farbe der Befunde sind als bläulich bis rot-braun bezeichnet worden. Die Anzahl der extramedullären Blutbildungsherde variiert in einem umschriebenen Areal. So zeigte eine körperliche Untersuchung der Bauchdecke einer 65jährigen Patientin in der Nähe einer Milzoperationsnarbe ungefähr 40 rote bis braune, feste dermale und subkutane Knoten. Die Größe dieser Knoten war 1 bis 4 Zentimeter groß (HOSS und McNUTT 1992). Die zahlreichen kutanen Papeln und Knötchen eines 68jährigen männlichen japanischen Patienten waren 0,4 bis 1,8 Zentimeter im Durchmesser groß und über Brust, Rücken und Bauch verteilt. Die kleineren Läsionen waren erythematös und die größeren rotbraun gefärbt. Die kutanen Läsionen eines anderen 68jährigen männlichen Patienten wurden zunächst beobachtet. Nach 16 Monaten waren die Hautläsionen in Zahl und Größe angewachsen und wechselten ihre Farbe von erythematös zu violett (MIZOGUCHI et al. 1990). Ein subkutanes Knötchen am rechten Arm einer 73jährigen Patientin war von rötlicher Farbe und im Durchmesser 1 Zentimeter (TANAKA et al. 2001).

Die dermale Lokalisation dürfte bei Kenntnis des Phänomens dermalen extramedullären Hämatopoese-Herde ärztlicherseits im Laufe einer körperlichen Untersuchung leicht durch Palpation und Inspektion zu diagnostizieren sein. In den Organen lässt sich die Morphologie der EMH ausschließlich intra operationem oder innerhalb einer Sektion, das heißt durch histologische Untersuchung, beurteilen. Hier ist eine große Ausdehnung der Infiltration durch EMH in der Milz mit einem Durchmesser von 6 Zentimeter bei einem Patienten mit idiopathischer Myelofibrose beschrieben worden. Die Läsion war gut umschrieben und maß 6,0 x 4,5 x 4,0 Zentimeter (MACUMBER et al. 1999).

Die EMH-Herde stellten sich in den parenchymtösen Organen meist als kleine Knötchen dar. Die Produktion von großen EMH-Massen ist eher ungewöhnlich. Ein erstaunlich großer Hämatopoeseherd wurde in einem degenerierten Uterus einer 66jährigen Frau gefunden. Er ergab Abmessungen von 15 x 12 x 10 Zentimeter und wurde als gelatinös, blau-rot bis braun beschrieben (SCHMID et al. 1990). Bei einer 71jährigen Patientin mit Polycythaemia rubra vera

wurden verschiedene Flecken von 1 bis 2 Millimeter in der Submukosa von Jejunum und Ileum gefunden (SCHREIBMAN et al. 1988).

FREEMAN et al. (1995) operierten bei einer Patientin mit chronischer CML eine 5 x 4 x 2 Zentimeter große gestielte Masse aus der rechten Herzkammer. Auch hierbei handelte es sich um einen EMH-Herd.

GUMBS et al. (1987) veröffentlichten eine Studie mit 8 Patienten mit Sichelzellanämie, welche eine paraspinale extramedulläre Blutbildung im Thoraxröntgenbild zeigten. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 36 Jahren. Der transversale Durchmesser der Blutbildungsherde betrug zwischen 0,5 und 7 Zentimeter. Alle acht Patienten waren asymptomatisch. Die EMH-Massen waren scharf umschrieben und gelappt.

Eine Publikation von PITCOCK et al. (1962) über das Phänomen der EMH weist darauf hin, dass in über zwei Dritteln der Patientenfälle mit chronischer megakaryozytär-granulozytärer Myelose, bei welchen ein extramedullärer Blutbildungsherd diagnostiziert wurde eine Beteiligung der Lymphknoten festgestellt werden konnte. Da diese strenge Assoziation der Lymphknoten mit einer EMH bei Patienten mit CMGM praktisch eher selten auftritt, sind diesbezüglich weitere Untersuchungen erforderlich.

Die paravertebralen Massen waren durch gut umschriebene Ränder charakterisiert. Sie waren rund oder gelappt und von homogenem Charakter (YAMATO et al. 1987, GUMBS et al. 1987). Zur Progression der EMH-Herde sind in den Fallberichten nicht zu allen verschiedenen Lokalisationen detaillierte Angaben gemacht worden. Bei den paravertebralen Blutbildungsherden handelte es sich um überwiegend unilaterale Massen. Die von GUMBS et al. (1987) beobachteten EMH-Herde zeigten nach anfänglichem schnellem Wachstum ein langsames bis kein Wachstum in einer Beobachtungsperiode von 2 bis 15 Jahren. YUSEN et al. (1995) beschrieben das typische Wachstum der EMH-Herde durch ein generelles langsames Fortschreiten.

YAMATO et al. (1987) beobachteten in ihren Patienten-Fällen keine Erosion der angrenzenden Knochenstrukturen. Im Gegensatz dazu zeigte ein Patient von GILKESON et al. (1997) eine „signifikante“ Erosion der Wirbelkörper bei gleichzeitig bestehender paravertebraler EMH. Solche Massen, die multipel vorkommen und bilateral verteilt sind, sollen keine Ossifikationen enthalten oder mit Knochenerosionen assoziiert sein (MESUROLLE et al. 1996).

Wahrscheinlich sind Gebiete der Kalzifikation, Gas- oder Flüssigkeitsproduktion in Verbindung mit einer extramedullären Blutbildung selten (SHAWKER et al. 1987).

2.6 Histologisches Bild einzelner Lokalisationen der extramedullären Hämatopoese

Nachfolgend sollen die Hauptmerkmale und Besonderheiten der EMH hinsichtlich ihres histologischen Phänotyps beschrieben werden.

Paravertebrale Lokalisation

Die EMH-Herde in der paravertebralen Lage zeichneten sich in der histologischen Untersuchung, neben Plasmazellen, Makrophagen, Megakaryozyten und Lymphozyten durch die Vorstufen der weißen und der roten Blutreihe aus (RODER und DIENEMANN 2000). Als eine Besonderheit im hinteren Mediastinum ist eine außergewöhnliche Anreicherung von Fettgewebe beschrieben worden. Diese betroffenen weiblichen Patienten waren an hereditärer Sphärozytose erkrankt. Die Autoren begründen diese Fettgewebskomponente mit dem hohen Alter der Betroffenen (YAMATO und FUHRMAN 1987, MESUROLLE et al. 1996).

Ein charakteristisches Merkmal scheint die Fibrosierung der EMH-Herde im peritonealen, retroperitonealen und pelvinen Raum zu sein. Bei 8 von den 10 Patienten war die extramedulläre Blutbildung mit einer Fibrosierung vergesellschaftet und die Ähnlichkeit mit einer Knochenmarkfibrosierung sehr auffällig, so dass die Autoren von einer „extramedullären Myelofibrose“ sprachen. Sie verglichen die EMH auch mit extramedullären Tumoren aus Myeloblasten, Promyelozyten und Myelozyten bei myeloischen Leukämien. Bei den parenchymatösen Blutbildungsherden könnte es sich um „adaptiv“ entstandene hämatopoetische Zellen handeln, welche nicht zum „pathologischen Klon der Knochenmarkzellen“ gehören und deshalb keine Fibrosierung verursachen (KRAUSE und MAIRE 1985).

Leber

Die Leber-EMH ist durch Megakaryozyten, atypische Megakaryozyten und zusätzlich durch das Vorhandensein von kleinen atypischen runden Zellen, welche als erythroide und granulopoetische Vorläuferzellen identifiziert wurden, charakterisiert (DARDI et al. 1990, WARSHAUER und SCHIEBLER 1991). Die Infiltrate wurden periportal und intraparenchymal identifiziert (WARSHAUER und SCHIEBLER 1991).

Histologisch zeigten Autopsiebefunde der Leber einer 60jährigen Patientin mit CMGM die Blutbildungszellen nur in den Sinusoiden und den Periportalfeldern ohne Fibrosierung (KRAUSE und MAIRE 1985).

Milz

Histopathologische Untersuchungen der Milz von Patienten mit idiopathischer Myelofibrose zeigten eine diffuse Infiltration der roten Pulpa durch extramedulläre Hämatopoese. Die EMH war durch fibröses Gewebe eingekapselt (MACUMBER et al. 1999). Die Milz-EMH bei einem Patienten mit systemischen Lupus erythematoses nach G-CSF-Therapie war trilinear, jedoch waren die Granulozyten die zahlenmäßig dominierenden Zellen (TSOI et al. 1996). PALITZSCH et al. (1987) stellten fest, dass im Gegensatz zur diffusen Verteilung der Granulopoese in der Milzhämatopoese, die Erythropoese in fast allen seinen Autopsiefällen als dichte Cluster von Erythroblasten in den Milzsinus auftraten. In jedem Fall sind 1 bis 5 Zellnester gefunden worden. Die granulopoetischen Präkursoren wurden dagegen regelmäßig in den sogenannten Billrothschen Strängen (Milzretikulum) gefunden. Ein vermehrtes Vorkommen von granulopoetischen Zellen in der Milz spricht noch nicht für eine Hämatopoese, da diese Zellen auch unter physiologischen Bedingungen vorkommen. Erst in Verbindung mit Erythroblasten ist der Beweis für eine extramedulläre Hämatopoese erbracht (PALITZSCH et al. 1987). DILLY und SLOANE (1988) untersuchten die Milz von 18 Patienten mit Leukämie, die verstarben, nachdem eine allogene Knochenmarktransplantation durchgeführt worden war. Nach der histologischen Untersuchung konnte eine Tendenz bezüglich der EMH in der Milz festgestellt werden. Bei Patienten, welche früher als 30 Tage nach der Transplantation verstarben, war die EMH entweder nicht nachweisbar oder immer in der weißen Pulpa lokalisiert. Im Gegensatz zu den Patienten, welche 30 Tage oder später nach der Transplantation verstarben, befand sich die EMH gewöhnlich in der roten Pulpa der Milz. Insbesondere wurden Zellen der Granulopoese (15 von 18 Fällen) und der Erythropoese (14 von 18 Fällen) häufiger als die Megakaryozyten nachgewiesen.

Niere

Durch eine Nierenbiopsie bei einer 75jährigen Patientin mit CMGM ist eine diffuse Fibrosierung und ein infiltrativer Prozess der Nierenrinde von der Nierenkapsel ausgehend nachgewiesen worden. In den fibrosierten Gebieten waren verstreute unreife Granulozyten, Erythroblasten und abnorm bizarre Megakaryozyten entdeckt worden. Weiterhin konnten nicht näher beschriebene hämatopoetische Zellen festgestellt werden, die Wachstumsfaktoren wie den Monozyten-koloniestimulierenden Faktor, Granulozyten-Monozyten-koloniestimulierender Faktor, Interleukin-1 β und PDGF produzierten. SCHNUELLE et al. (1999) vermuten aufgrund dieser Ergebnisse eine Schlüsselrolle der Wachstumsfaktoren von hämatopoetischen Zellen bei der Pathogenese von proliferierender Fibrose und der Vergrößerung der Nieren.

BACCHI et al. (1994) fanden durch immunhistochemische Methoden bei 6 Patienten, welche Tubulus-Nekrosen hatten, eine intravaskuläre EMH in den Nieren. Dabei sind in den Vasa recta des Nierenmarks zahlreiche Zellen als reife und unreife Granulozyten, Erythroblasten und einige Megakaryozyten identifiziert worden.

Haut

Es liegen umfangreiche und detaillierte histologische Befunde zur EMH in der Haut vor.

Häufig zeigten lichtmikroskopische Untersuchungen von Dermis und Subkutis eine deutliche Fibrosierung und Infiltration durch hämatopoetische Zellen (TANAKA et al. 2001). Die sekundäre Fibrose der Hautläsionen hat vielleicht die gleiche Pathogenese wie die sekundäre Fibrose im Knochenmark (HOSS und McNUTT 1992). Bei allen Patienten mit kutaner EMH waren Zellen der granulopoetischen Reihe vertreten. Megakaryozyten konnten bei einem Teil der Fälle identifiziert werden. Bei einem Patienten mit chronischer CMGM wurden atypische Megakaryozyten in den kutanen EMH-Papeln entdeckt (SCHOFIELD et al. 1990).

In der Haut ist die Erythropoese von Erythroblasten beherrscht (SCHOFIELD et al. 1990).

Lunge

Eine postmortale mikroskopische Untersuchung der Lunge eines 62jährigen Patienten mit CMGM zeigte eine Aufweitung der alveolären Wände und Kapillaren durch ein Infiltrat, welches sich aus Megakaryozyten, granulopoetischen und erythroiden Zellen zusammensetzte (COYNE und BURTON 1999). In einer anderen histologischen Untersuchung eines EMH-Herdes in der Lunge konnten ebenfalls alle drei Zelllinien einschließlich der Megakaryozyten, welche hier dysplastische Veränderungen zeigten, nachgewiesen werden (HSU et al. 1998). Abzugrenzen von einer EMH in der Lunge ist das Auftreten von Megakaryozyten in den Lungengefäßen beim Schock und nach Herzdruck-massagen, bei der Knochenmarkmikroembolien verursacht werden können (TSOKOS 2006).

Hirn

In der Regel konnten histopathologisch Erythroblasten, Megakaryozyten, unreife und reife granulozytopoetische Zellen bei Patienten mit chronischer megakaryozytär-granulozytärer Myelose und Polycythaemia rubra vera nachgewiesen werden (FUCHAROEN et al. 1985, ROBITAILLE et al. 1985). Fibrose und Sklerose der intrakranialen Läsionen sind nicht ungewöhnlich (ROBITAILLE et al. 1985). In einem Fall war die zwischen den Hemisphären

lokalisierte Läsion mit einem Hirnödem verbunden. Dieser Befund soll auf einen malignen Prozess hindeuten (KOCH et al. 1994).

Ohr

Die histologische Untersuchung eines chirurgischen Resektates aus dem Mittelohr eines 47jährigen Patienten mit Thalassämie führte zu der Diagnose einer EMH, da alle Zellreihen der Hämatopoese und insbesondere auch reife Megakaryozyten nachgewiesen wurden (MEARA et al. 1998).

Auch der histologische Befund eines Patienten mit Sichelzellanämie und gleichzeitiger EMH im Mittelohr zeigte ebenfalls sichelzelloid-förmige Erythrozyten und hämatopoetische Blutvorläuferzellen (APPLEBAUM und FRANKEL 1989).

Schilddrüse

Mittels einer Feinnadelbiopsie aus den verdächtigen Knoten in der Schilddrüse eines Patienten mit CMGM konnten Neutrophile, einige Eosinophile und verstreute Riesenzellen beobachtet werden. Außerdem konnten einige unregelmäßig begrenzte, mit homogenem Zytoplasma und mit atypischen unregelmäßigen Kernen ausgestattete Zellen als Megakaryozyten identifiziert werden. Kernhaltige erythroide Zellen konnten ebenfalls sichtbar gemacht werden (FASSINA et al. 1999). Zytologische Untersuchungen eines kalten Knotens einer 78jährigen Patientin mit Myelofibrose zeigten atypische vielkernige Riesenzellen mit unregelmäßiger Form, hyperchromatischen Kernen, assoziiert mit mononukleären Zellen, deren Kerne und Nukleoli vergrößert waren. Nackte Kerne waren ebenso nachzuweisen. Zusätzlich waren fokale dichte Cluster, bestehend aus lymphoiden Zellen, gemischt mit Plasmazellen und wenigen eosinophilen Granulozyten sowie Granulationsgewebe zu erkennen. Histologisch sind ungewöhnliche Zellen registriert worden. Sie entsprachen atypisch strukturierten und in Agglomeraten angeordneten Megakaryozyten. Ebenso sind verstreute Normoblasten und reife rote Blutzellen gefunden worden (LAZZI et al. 1996).

Uterus

Die histologische Untersuchung eines EMH-Herdes in einem extirpierten Uterus einer 66jährigen Patientin zeigte eine myxoide Grundsubstanz mit hämatopoetischen Zellen der Granulozyten-, Erythrozyten- und Megakaryozytenreihe, welche in verschiedenen Stadien der Reifung waren. Außerdem fand man zahlreiche undifferenzierte Mesenchymzellen und Kapillaren, einige Fettzellen und dazwischen gelegene eisenbeladene Makrophagen.

3 Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist es,

1. einen Literaturüberblick über die Besonderheiten der extramedullären Blutbildung bezüglich der Histologie, des klinischen Erscheinungsbildes und des Verhaltens zu geben, sowie mögliche Zusammenhänge zwischen Grunderkrankung, Alter und Geschlecht der Betroffenen aufzuzeigen und
2. das Untersuchungsgut des Instituts für Pathologie des HELIOS Klinikums Bad Saarow unter der Fragestellung der Häufigkeitsverteilung von extramedullärer Blutbildung bei bestimmten Grunderkrankungen zu untersuchen, um so deren Bedeutung in der Diagnostik herauszuarbeiten.

Im Einzelnen sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

1. Die Lokalisation einer extramedullären Blutbildung ist nicht vom Alter oder Geschlecht des Patienten abhängig.
2. Die extramedulläre Blutbildung stellt ein Begleitphänomen dar und ist kein eigenständiges Krankheitsbild.
3. Das Auftreten und die Lokalisation der extramedullären Blutbildung korreliert nicht mit der Grunderkrankung des Patienten.

4 Material und Methode

4.1 Literaturrecherche

In der medizinischen Datenbank „medline“ ist unter dem Schlagwort „extramedulläre Hämatopoese“ und unter dem englischen Schlagwort „extramedullary hematopoiesis“ recherchiert worden. Daraus wurden klinische Fallberichte bis 2001 in deutscher und englischer Sprache für die Literaturstudie selektiert und ausgewertet.

4.1.1 Retrospektive Studie am Institut für Pathologie des HELIOS Klinikums Bad Saarow

4.1.2 Krankengut und Untersuchungsmaterial

Die retrospektive Studie stützt sich auf die Autopsie- und Biopsiefunde des Zeitraums von 1990 bis 2001. Dazu standen für den entsprechenden Zeitraum Autopsie- und Biopsieberichte des Instituts für Pathologie des Klinikums Bad Saarow zur Einsicht zur Verfügung.

4.1.3 Autopsiediagnostik

In den Jahren 1990 bis einschließlich September 2001 sind insgesamt 1758 Autopsien in Bad Saarow durchgeführt worden. Unabhängig von Grundleiden und Todesursache wurden jeweils vollständige Autopsien (Eröffnung aller Leibeshöhlen, neuropathologische Untersuchung, histologische Untersuchung der parenchymatösen Organe) nach standardisierter Untersuchungs- bzw. Sektionstechnik durchgeführt.

Zur Grundgesamtheit zählten 1027 Patienten männlichen Geschlechts und 731 Patienten weiblichen Geschlechts.

Das Patientengut der Autopsien wurde in Altersklassen eingeteilt.

| | |
|-----------------|---------------|
| Altersklasse 1: | 0-30 Jahre |
| Altersklasse 2: | 31-60 Jahre |
| Altersklasse 3: | über 60 Jahre |

4.1.4 Biopsiediagnostik

Die Gesamtheit der Biopsien in dem Zeitraum von 1990 bis 2001 lag bei 103163 Untersuchungsfällen.

Das Patientengut der Biopsien wurde ebenfalls in Altersklassen eingeteilt.

| | |
|-----------------|---------------|
| Altersklasse 1: | 0-30 Jahre |
| Altersklasse 2: | 31-60 Jahre |
| Altersklasse 3: | über 60 Jahre |

4.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde ausschließlich für die Literaturrecherche vorgenommen. Die Auswertung der retrospektiven Studie erfolgte wegen der niedrigen Fallzahl beschreibend.

Die Datenanalyse wurde mit dem Programm SPSS (Statistical Product and Service Solution; entwickelt in Chicago/USA) für Windows durchgeführt.

Da es sich bei den untersuchten Parametern um Merkmale mit nominalem bzw. ordinalem Skalenniveau handelte, wurde nichtparametrisch mit dem Chi - Quadrat- Test (bzw. mit dem exakten Test nach Fisher) geprüft, ob zwischen Altersgruppen bzw. Geschlecht und den extramedullären Lokalisationen der Hämatopoese signifikante Zusammenhänge bestehen. Es wurde auf einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet.

5 Ergebnisse

5.1 Literaturrecherche

5.1.1 Grunderkrankungen mit extramedullärer Hämatopoese

Klinische Erfahrungen zeigten, dass die extramedulläre Hämatopoese meist mit kongenitalen chronischen Anämien (Thalassämiesyndrome, hereditäre Sphärozytose, Sichelzellanämie, Pyruvatkinasemangelsyndrom), neoplastischen Erkrankungen (Leukämie, Lymphome, Osteomyelofibrose, Polycythaemia rubra vera) und Knochenmarkzerstörung durch Bestrahlung vorkommt (MUNN et al. 1998, RODER und DIENEMANN 2000).

Für die Erforschung der Ätiologie der EMH sind die Grunderkrankungen der Betroffenen von Bedeutung. Im Folgenden soll die Verteilung der Krankheitsklassen in dem Patientengut der Online-Literatur, welches 317 Patienten umfasst, betrachtet werden.

Bei der Betrachtung beider Geschlechter sind die primären nicht-neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems mit 44,5 % am häufigsten vertreten. Darunter sind beta-Thalassämie, hereditäre Sphärozytose und kongenitale dyserythropoetische Anämie zusammengefasst. Auch unzureichende Angaben über nicht näher beschriebene chronische hämolytische Anämien wurden zu den PNNEHS zugeordnet.

Die EMH trat bei primären neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems in 40,1 % der recherchierten Fälle auf.

Bei folgenden Erkrankungen wurde die EMH besonders häufig beobachtet: chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose, Polycythaemia rubra vera und chronische myeloische Leukämie. Diese Erkrankungen zählen zu den PNEHS.

Eine EMH mit Primärtumoren als Grunderleiden, welche nicht das hämatopoetische System betrafen, waren nur bei 4,7 % der Patienten zu beobachten. Unter sonstigen Grunderkrankungen zählten jene Grunderleiden, welche nicht den vorherigen Krankheitsklassen zugeordnet werden konnten. Diese sonstigen Grunderkrankungen hatten einen Anteil an den gesamten Fallberichten von 8,5 %. Nur bei wenigen Literaturfällen (2,2 %) mit EMH war keine Grunderkrankung genannt worden bzw, konnten die Angaben nicht als primäres Grunderleiden gewertet werden (Hysterektomie und Menorrhagie) (siehe auch Tabelle 5.1).

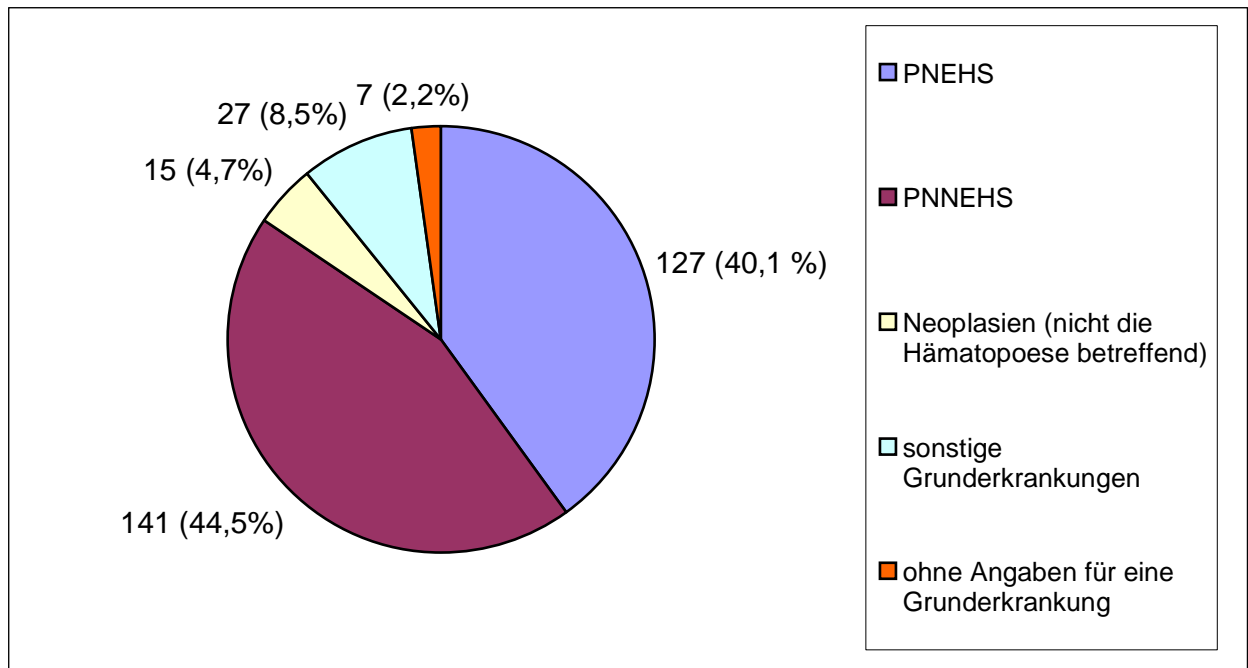


Abbildung 5.1:

Verteilung der Grunderkrankungen für beide Geschlechter; Angabe in Zahl der Fälle

Tabelle 5.1 zeigt eine Zusammenstellung der in der Literatur erwähnten Grunderkrankungen, bei denen eine EMH festgestellt wurde. Diese sind den unten stehenden Krankheitsklassen zugeordnet worden.

Tabelle 5.1:

Zuordnung der Grunderkrankungen zu den Krankheitsklassen

| Krankheitsklasse | Grunderkrankungen |
|--|--|
| Primäre neoplastische Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (PNEHS) | Chronische myeloische Leukämie, Polycythaemia rubra vera, Chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose, Chronische myelomonozytäre Leukämie, Morbus Hodgkin, Haarzelleukämie, Mastozytose, refraktäre Anämie |
| Primäre nicht-neoplastische Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (PNNEHS) | β-Thalassämie, Hb-C Krankheit, Hb-H Krankheit, Sichelzellanämie, angeborene dyserythroetische Anämie, Myelophthise, hereditäre Sphärozytose, Gray-Platelet-Syndrom, aplastische Anämie, chron. hämolyt. Anämie, makrozytäre Anämie, Panzytopenie, Thrombozytopenie, megaloblastäre Anämie, Pyruvat-Kinase-Mangel-Syndrom, Vitamin B12-bzw. Folsäuremangel-Anämie, nicht näher ätiologisch klassifizierte Anämien |
| Neoplasien (nicht die Hämatopoese betreffend) | Bronchialkarzinom, Epidermoidkarzinom, Mammakarzinom, Rektumkarzinom, Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom, hepatisches Angiomyolipom, nicht näher ätiologisch klassifizierte Adenokarzinome |
| Sonstige Grunderkrankungen | Antikoagulantienüberdosis, SIDS, Madelung-Krankheit, Down-Syndrom, Osteoarthropathie, Rhesusfaktor-Inkompatibilität, Lebertransplantat, Niereninsuffizienz, autoimmune hämolytische Anämie, Systemischer Lupus erythematodes, G-CSF-Therapie, Myokardinfarkt, chronisches entzündliches proliferiertes Endometrium, Zytomegalievirus-Infektion, Poliomyelitis, Hepatitis, Morbus Gaucher, Osteopetrose |
| Ohne Angaben für eine Grunderkrankung | Hysterektomie, Menorrhagie |

5.1.2 Zusammenhang zwischen Geschlecht und Grunderkrankung der Patienten sowie extramedullärer Hämatopoese

In der recherchierten Literatur ergab sich ein Geschlechterverhältnis von 192 Patienten männlichen Geschlechts zu 125 Patienten weiblichen Geschlechts. Insgesamt handelte es sich um 317 Fallberichte, bei denen eine extramedulläre Blutbildung beschrieben worden ist.

Im Folgenden soll der Zusammenhang von Grunderkrankungen der Patienten mit aufgetretener EMH bezüglich des Geschlechts in jeweils einem Diagramm dargestellt werden.

Die Abbildung 5.2 zeigt, dass beim männlichen Geschlecht der Anteil der primär nicht-neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems die Hälfte an der Gesamtheit der angegebenen Grundleiden mit beschriebener EMH darstellt. Ungefähr 40 % der Grunderkrankungen konnten bei den primär neoplastischen Erkrankungen eingeordnet werden.

Bei den weiblichen Patienten waren die PNEHS und die PNNEHS zu jeweils circa 40 % vertreten.

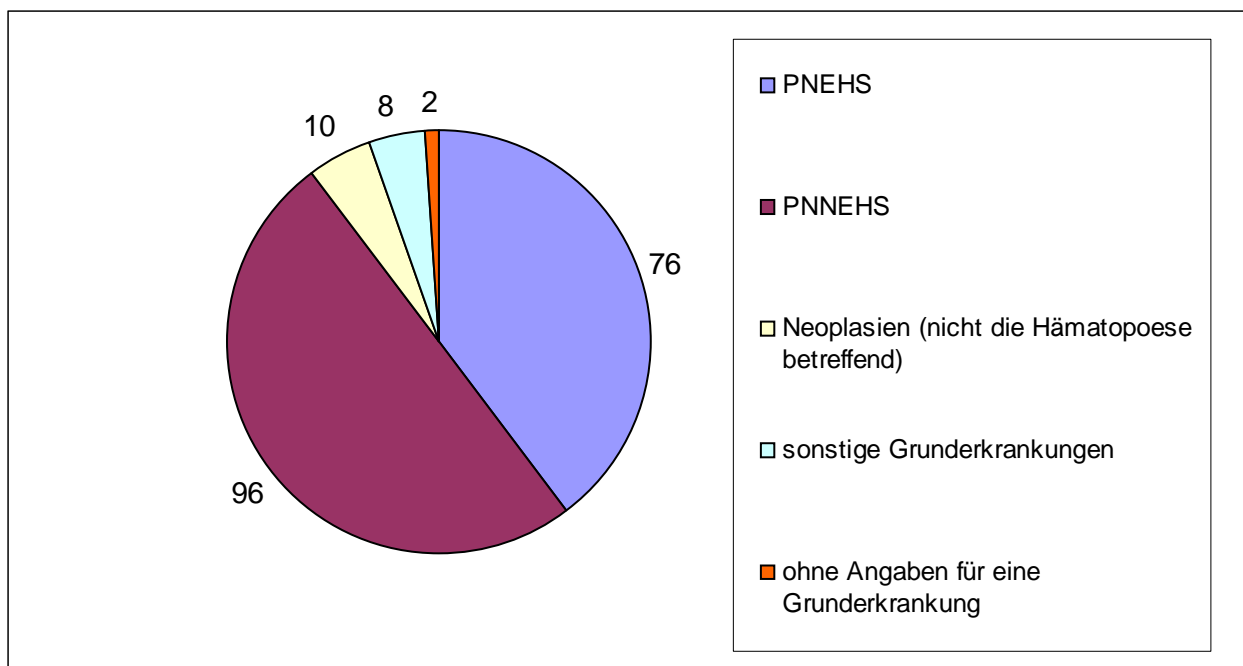


Abbildung 5.2:

Verteilung der Grunderkrankungen für männliches Geschlecht; Angabe in absoluten Zahlen der Fälle

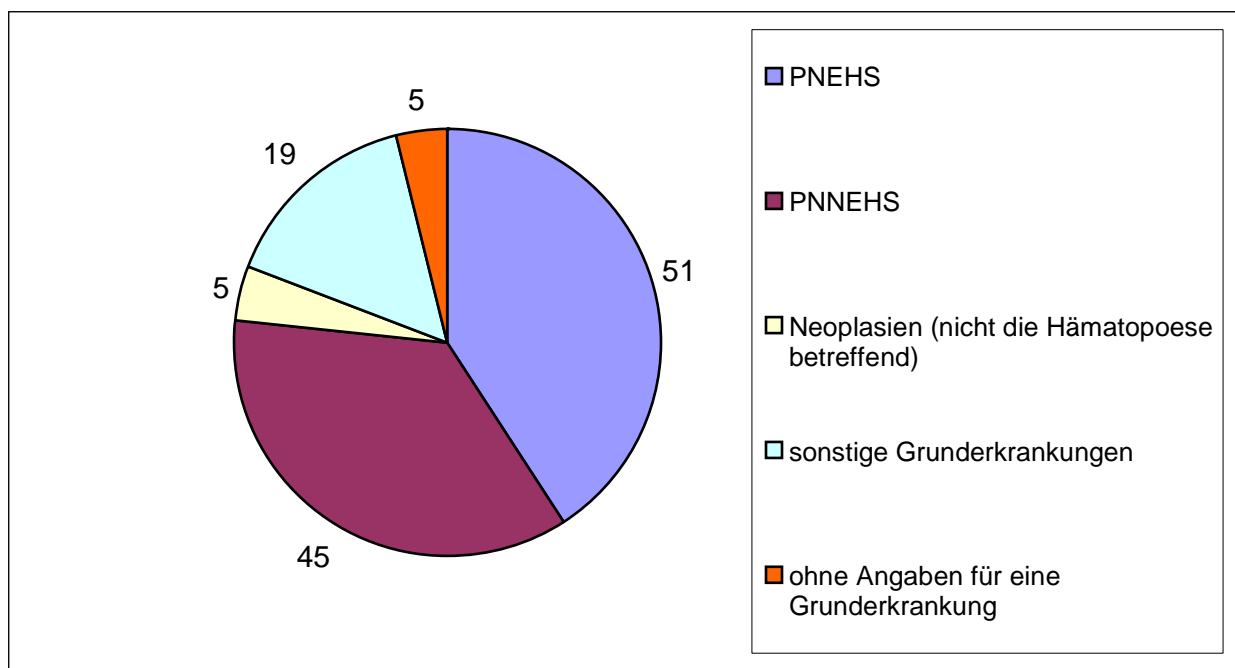


Abbildung 5.3:

Verteilung der Grunderkrankungen für weibliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Fälle

5.1.3 Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und extramedullärer Hämatopoese

Die zahlenmäßig stärkste Altersgruppe bildeten die 30- bis 60jährigen männlichen und weiblichen Patienten mit 148 Fallberichten. Es gab 107 Fallberichte, bei denen die Patienten über 60 Jahre waren. Patienten mit einer EMH im Alter bis zu 30 Jahren waren mit 72 Fällen verhältnismäßig wenig in der allgemein zugänglichen Literatur dokumentiert.

Das Durchschnittsalter des Patientenguts aus den Literaturfallberichten lag bei 47,7 Jahren. Der älteste Patient war 86 Jahre.

Bei der Berechnung des Durchschnittsalters blieben die Neugeborenen mit einer extramedullären Blutbildung unberücksichtigt.

5.1.3.1 Zusammenhang zwischen häufigster Grunderkrankung mit extramedullärer Hämatopoese und Alter der Patienten

Es sind die vier häufigsten Grunderkrankungen in den einzelnen Altersklassen bei beiden Geschlechtern betrachtet worden.

Aus den Abbildungen 5.4 – 5.6 wird deutlich, dass die beta-Thalassämie bei den bis 30jährigen Patienten mit EMH in über 80 % der Fälle auftritt. Bei Patienten, welche über 60 Jahre alt sind, ist die CMGM die häufigste Grunderkrankung, die mit einer EMH assoziiert ist. Die EMH ist dagegen kaum noch bei über 60jährigen mit beta-Thalassämie diagnostiziert worden.

Wie die chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose ist auch die Polycythaemia rubra vera und die hereditäre Sphärozytose eine Grunderkrankung, welche bei den Patienten mit einer extramedullären Blutbildung ab 61 Jahren häufiger in Verbindung mit einer extramedullären Hämatopoese aufgetreten ist, als bei den bis 30jährigen.

Auffällig war, dass bei Patienten im Alter zwischen 31 und 60 Jahren fast die Hälfte der häufigsten Grunderkrankungen weder beta-Thalassämie noch CMGM waren, sondern das andere Grundleiden die Patienten mit einer EMH betrafen. Dabei sind mit anderen Grundleiden z.B. Infektionen, Niereninsuffizienz und Down-Syndrom (siehe weiter Tabelle 5.1) gemeint.

Diese Tendenz war bei beiden Geschlechtern ähnlich (siehe Abbildung 5.5 und Abbildung 5.6).

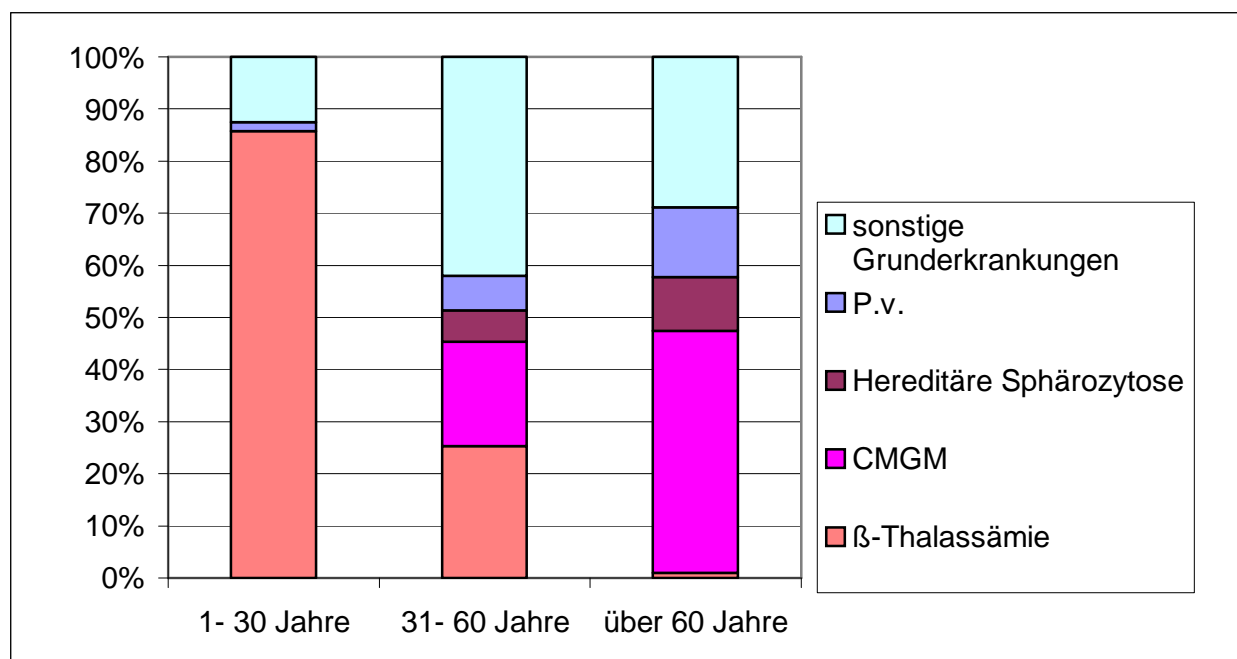


Abbildung 5.4:

**Einteilung der häufigsten Grunderkrankungen mit nachgewiesener EMH nach Altersklassen für beide Geschlechter;
Angabe in Prozent der Patientenfälle**

Bei beiden Geschlechtern war die häufigste Grunderkrankung mit extramedullärer Blutbildung die beta-Thalassämie und die CMGM.

In der Altersklasse der bis 30jährigen Patienten ist die beta-Thalassämie mit 71,4 % bei Patienten mit männlichem Geschlecht und 61,9 % bei Patienten mit weiblichem Geschlecht das häufigste Grundleiden. Auch in der Altersklasse der 31 bis 60jährigen ist die beta-Thalassämie, die mit 27,1 % bei Patienten des männlichen Geschlechts und 23,1 % bei Patienten des weiblichen Geschlechts das häufigste Grundleiden, jedoch wurde nun zunehmend auch die CMGM in Verbindung mit einer EMH diagnostiziert. Bei den über 60jährigen war bei beiden Geschlechtern die CMGM die häufigste Grunderkrankung. Stattdessen konnte die beta-Thalassämie nur bei einem männlichen Patienten und bei keinem weiblichen Patienten als Grundleiden festgestellt werden.

In der recherchierten Literatur waren Patienten mit einem extramedullären Blutbildungsherd überwiegend im Alter zwischen 31 und 60 Jahren. Es wurde über 85 männliche Patienten und 65 weibliche Patienten mit einer extramedullären Blutbildung berichtet.

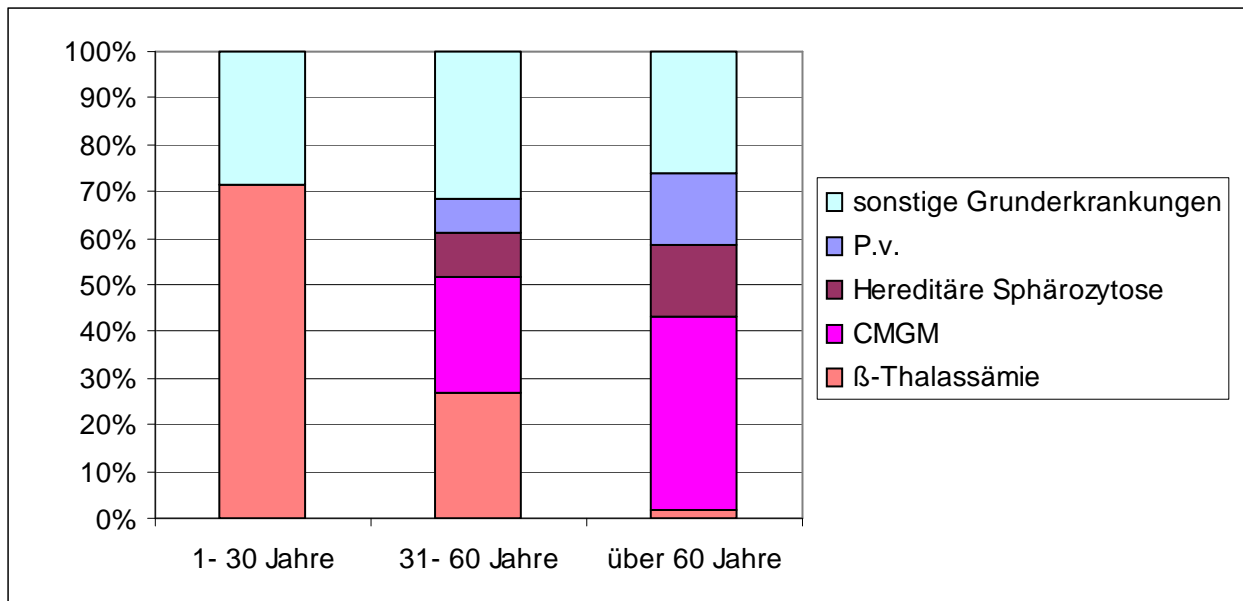


Abbildung 5.5:

Einteilung der häufigsten Grunderkrankungen mit nachgewiesener EMH nach Altersklassen für männliches Geschlecht; Angabe in Prozent der Patientenfälle

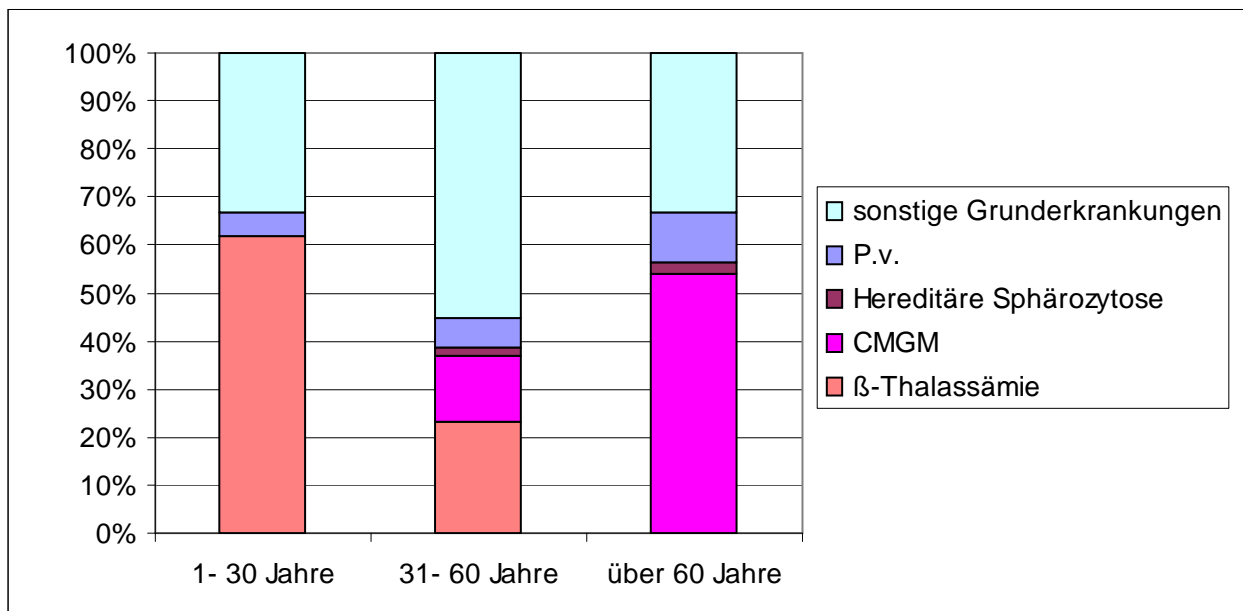


Abbildung 5.6:

Einteilung der häufigsten Grunderkrankungen mit nachgewiesener EMH nach Altersklassen für weibliches Geschlecht; Angabe in Prozent der Patientenfälle

5.1.4 Lokalisationen der extramedullären Hämatopoese

Die häufigste Lokalisation in der recherchierten Literatur ist die nicht-organgebundene mit insgesamt 165 Nennungen. Zu dieser Lokalisation zählen bei der Auswertung die beschriebenen Blutbildungsherde paravertebral (106 Nennungen), im Mediastinum (26 Nennungen), präsakral (8 Nennungen) und retroperitoneal (5 Nennungen), im Becken (9 Nennungen), Sinus sphenoidalis (1 Nennung), Sinus maxillaris (2 Nennungen), Peritoneum/Mesenterium (5 Nennungen) (siehe auch Tabelle 5.2).

Tabelle 5.2:

Vorkommen von EMH-Herden. Lokalisation in Regionen von Organsystemen. Anzahl der Nennungen in absteigender Reihenfolge.

| Organe/Regionen und Organsysteme | Summe | Lokalisation | insgesamt | weiblich | männlich |
|-------------------------------------|------------|----------------------------|------------|-----------|-----------|
| Nicht-organgebundene Lokalisationen | 165 | paraspinal | 101 | 23 | 78 |
| | | Mediastinum | 26 | 6 | 20 |
| | | Peritoneum/ Mesenterium | 10 | 4 | 6 |
| | | Becken | 9 | 5 | 4 |
| | | präsakral | 8 | 4 | 4 |
| | | Retroperitoneum | 5 | 2 | 3 |
| | | Abdomen | 3 | 2 | 1 |
| | | Kieferhöhle | 2 | 1 | 1 |
| | | Sinus sphenoidalis | 1 | 0 | 1 |
| Lymphatisches System | 64 | Milz/ Nebenmilz | 49 | 24 | 25 |
| | | Lymphknoten | 15 | 8 | 7 |
| Kreislaufsystem | 14 | Herz | 14 | 3 | 11 |
| Verdauungssystem | 55 | Leber | 48 | 24 | 24 |
| | | Pankreas | 2 | 1 | 1 |
| | | Jejunum/Ileum | 2 | 1 | 1 |
| | | Magen | 1 | 0 | 1 |
| | | Oropharynx | 1 | 0 | 1 |
| | | Ösophagus | 1 | 0 | 1 |

(Fortsetzung von Tab. 5.2.)

| | | | | | |
|--|-----------|---------------|-----------|----|----|
| Harnorgane | 26 | Niere | 23 | 8 | 15 |
| | | Ureter | 2 | 1 | 1 |
| | | Blase | 1 | 0 | 1 |
| Atmungssystem | 28 | Pleura | 15 | 5 | 10 |
| | | Lunge | 13 | 6 | 7 |
| Zentrales Nervensystem | 18 | intrakranial | 18 | 8 | 10 |
| Sinnesorgane | 5 | Ohr | 4 | 1 | 3 |
| | | Auge | 1 | 0 | 0 |
| Haut | 17 | Haut | 17 | 6 | 11 |
| Weibliche Geschlechtsorgane/ Brustdrüse | 14 | Endometrium | 11 | 11 | 0 |
| | | Zervix | 1 | 1 | 0 |
| | | Brust | 2 | 2 | 0 |
| Männliche Geschlechtsorgane | 1 | Prostata | 1 | 0 | 1 |
| Endokrine Drüsen | 7 | Schilddrüse | 4 | 3 | 1 |
| | | Nebenniere | 3 | 0 | 3 |
| Bewegungssystem | 2 | Skelettmuskel | 2 | 1 | 1 |

Tabelle 5.3:

Vorkommen von EMH-Herden. Lokalisation in Einzelorganen mit Neoplasien; Anzahl der Nennungen; beide Geschlechter zusammen

| Organe/Regionen und Organsysteme | Summe | Lokalisation | insgesamt | weiblich | männlich |
|----------------------------------|-------|------------------------------|-----------|----------|----------|
| Neoplasien | 5 | Magenpolyp | 1 | 1 | 0 |
| | | Kolonpolyp | 1 | 0 | 1 |
| | | Hepatisches Angiomyolipom | 1 | 1 | 0 |
| | | Uterusleiomyom | 1 | 1 | 0 |
| | | Bronchialkarzinom | 1 | 0 | 1 |

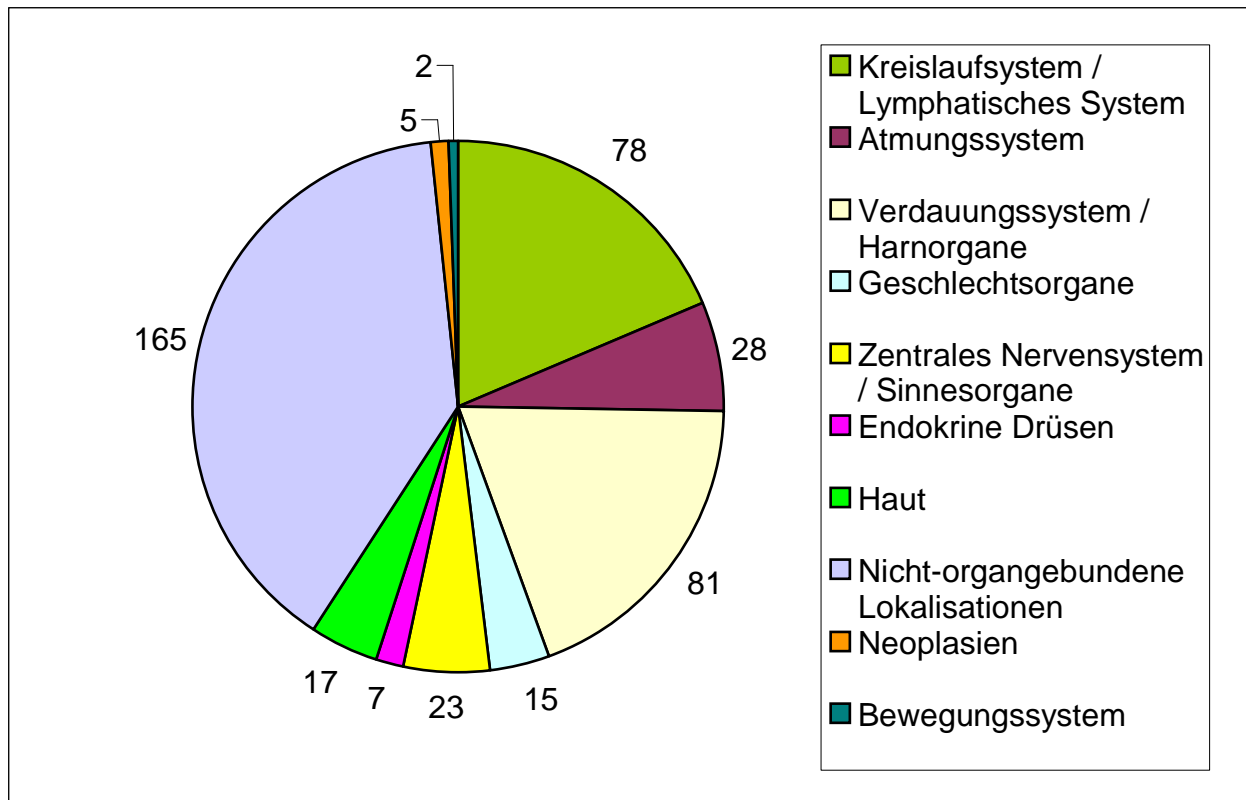


Abbildung 5.7:

Verteilung der Lokalisationen der EMH für beide Geschlechter; Angabe in Zahl der Nennungen

5.1.4.1 Zusammenhang zwischen Lokalisation der extramedullären Hämatopoese und Grunderkrankung der Patienten

Es stellt sich die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der EMH an einem bestimmten Ort bei einem bestimmten Grundleiden besteht. In der Literatur ist dazu ein Hinweis zu finden, dass bei chronischen hämolytischen Anämien die EMH bevorzugt in folgenden Lokalisationen auftritt: Brustraum, Epiduralraum, Beckenraum, Leber und Milz (BASTION et al. 1990).

Die beta-Thalassämie gehört zu den kongenitalen chronischen hämolytischen Anämien und war eine der häufigsten Grunderkrankungen bei der Literaturrecherche.

Kam bei den Patienten ein extramedullärer Blutbildungsherd paraspinal vor, so handelte es sich bei der Grunderkrankung meist um die beta-Thalassämie. Bei den männlichen Patienten hatten

71,4 % (76 von 105 Nennungen) und bei den weiblichen Patienten 65,7 % (23 von 35 Nennungen) eine beta-Thalassämie als Grunderkrankung bei einer gleichzeitigen paraspinalen extramedullären Blutbildung.

Die anderen Grunderkrankungen im Falle einer paraspinalen Lokalisation gehörten ebenfalls der Klasse der primären Erkrankungen des hämatopoetischen Systems an. Zu annähernd gleichen Teilen waren sie neoplastischer als auch nicht-neoplastischer Ätiologie.

Die zweithäufigste Lokalisation der extramedullären Blutbildung waren Leber und Milz mit jeweils insgesamt 48 Nennungen.

Die EMH in der Leber war bei 24 männlichen und 24 weiblichen Patienten zu finden. Dabei hatten 45,8 % (11 von 24 Patienten) der männlichen Patienten und 50,0 % (12 von 24 Patienten) der weiblichen Patienten als Grunderkrankung eine chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose. Die anderen Angaben der Grunderkrankungen ließen sich auch, wie die CMGM, den primär neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems zuordnen. Andere Grundleiden zählten zu den primär neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems und zu den sonstigen Erkrankungen.

Die EMH in der Milz wurde bei 25 männlichen Patienten und 23 weiblichen Patienten entdeckt. Die häufigste Grunderkrankung bei diesen Patienten war bei beiden Geschlechtern die CMGM. Die restlichen Grunderkrankungen verteilten sich bei beiden Geschlechtern zu gleichen Teilen auf die primär neoplastischen und primär nicht-neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Ein sehr geringer Anteil konnte den sonstigen Erkrankungen zugeordnet werden.

5.1.4.2 Zusammenhang zwischen Lokalisation der extramedullären Hämatopoese und Geschlecht der Patienten

Im Folgenden sind die Lokalisationen nach dem Geschlecht eingeteilt. Bei Neugeborenen wurde in den in der Literatur enthaltenen Fallberichten häufig keine Angaben zum Geschlecht mitgeteilt, so dass dazu keine Aussagen möglich sind. Die Gesamtzahl der Lokalisationen übersteigt die Zahl der Fallberichte, da bei mehreren Patienten mehrere Lokalisationen von extramedullären Hämatopoese-Herden festgestellt wurden. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und für die nicht-organgebundene Lokalisation gefunden werden. Unter nicht-organgebundener Lokalisation sind die Angaben paraspinal, präsakral, im Beckenraum, mediastinal sowie retroperitoneal zu verstehen. Hier konnte die Lokalisation der EMH nur einer Region, jedoch keiner speziellen Organlokalisierung zugeordnet werden. Bei 118 von 192

männlichen Patienten war ein nicht-organgebundener Blutbildungsherd gefunden worden. Dagegen waren nur 47 von 125 Frauen mit einem nicht-organgebundenem EMH-Herd diagnostiziert worden. Das entspricht einer Signifikanz von 0,001.

Die nicht-organgebundenen extramedullären Blutbildungsherde sind bei beiden Geschlechtern auch die häufigste Lokalisation. Bezüglich der weiteren extramedullären Orte der Blutbildung konnte kein signifikanter statistischer Zusammenhang nachgewiesen werden, da zum Teil die absoluten Fallzahlen zu gering waren.

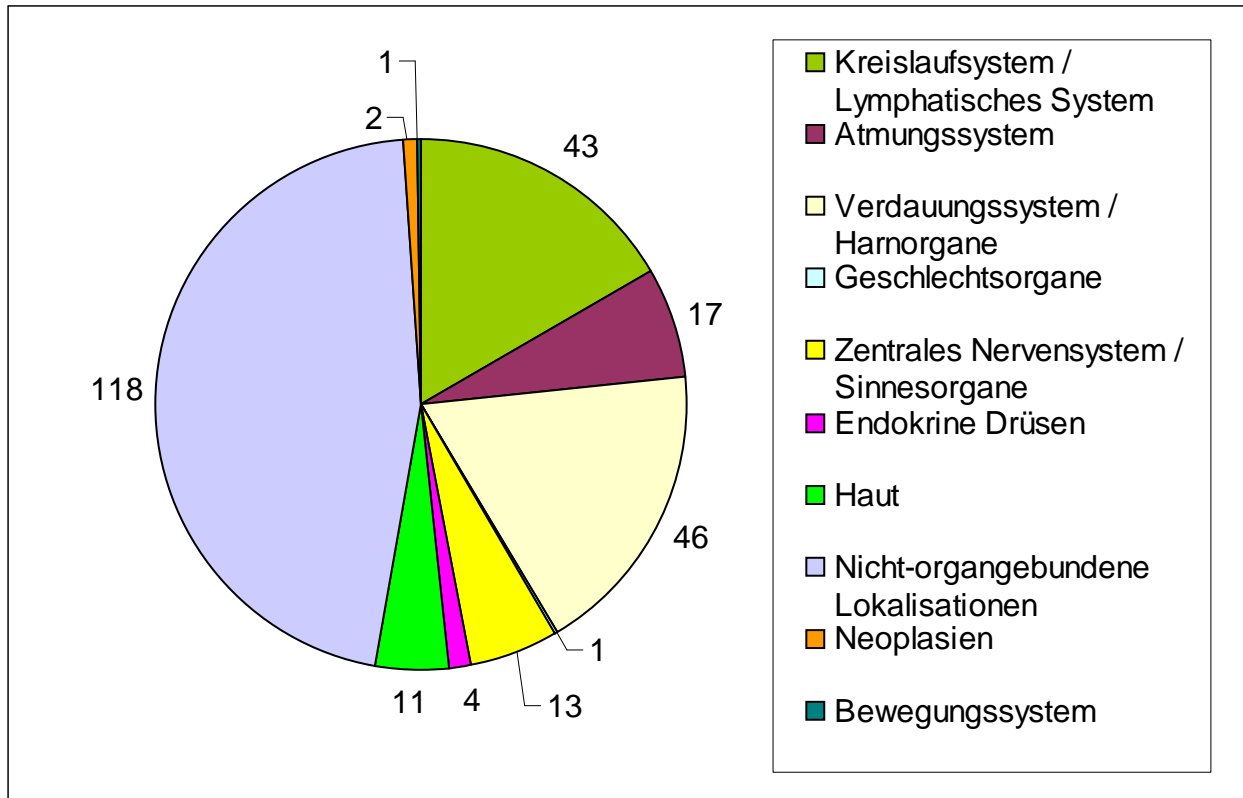


Abbildung 5.8

Verteilung der Lokalisationen der EMH für männliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Nennungen

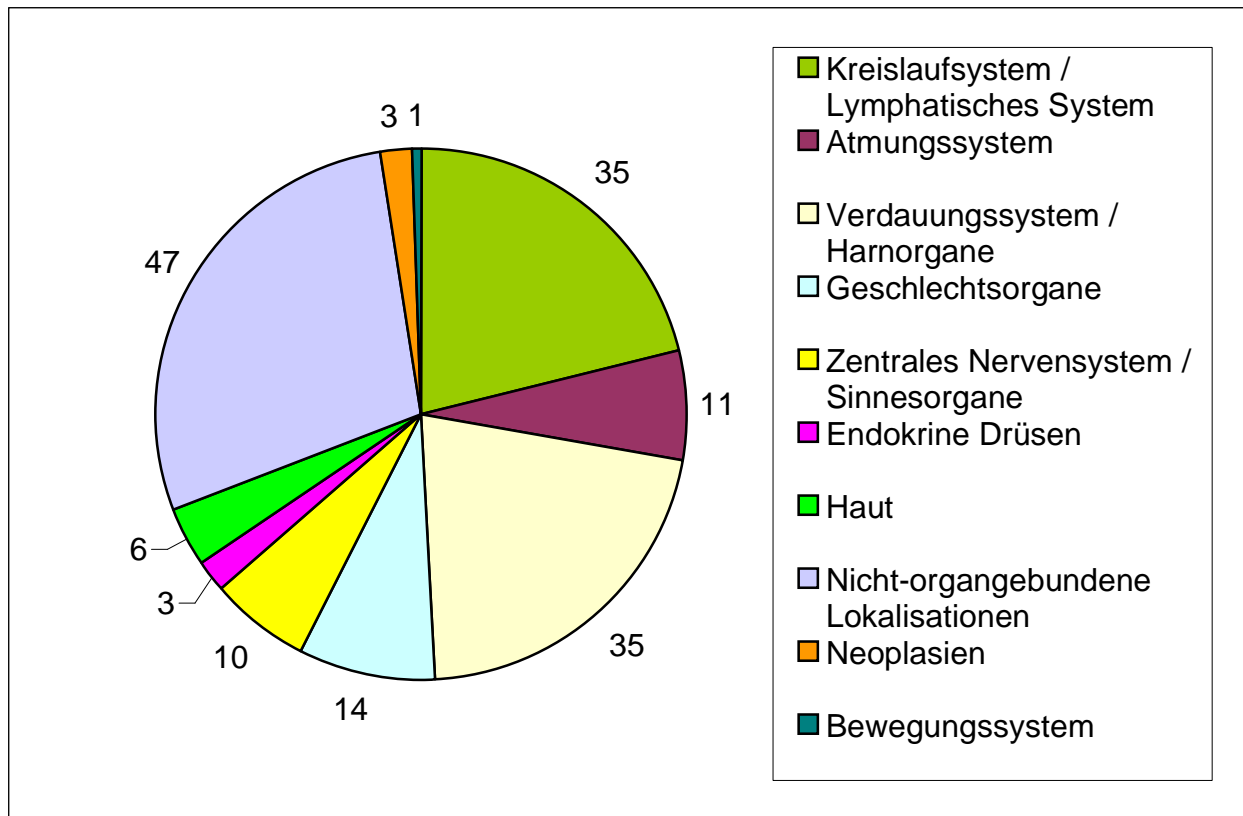


Abbildung 5.9:

Verteilung der Lokalisationen der EMH für weibliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Nennungen

Ein hochsignifikanter Geschlechtsunterschied ergab sich bei der paraspinalen Lokalisation: Das männliche Geschlecht war bei der paraspinalen Lokalisation bevorzugt. Es waren 109 Nennungen bei dem männlichen Geschlecht und 40 Nennungen bei dem weiblichen Geschlecht.

Bei paraspinalen extramedullären Hämatopoese-Herden wurde die Lokalisation zur Nachbarschaft der entsprechenden Wirbelkörper beschrieben. Das unten stehende Diagramm zeigt die Verteilung der Nennungen von extramedullärer Hämatopoese bezüglich der Wirbelkörper.

Weitere 30 genannte paraspinale Blutbildungsherde konnten wegen ungenauen Angaben nicht in die Auswertung (siehe Abbildung 5.10) einbezogen werden.

Bevorzugt war die Höhe der Brustwirbelkörper und hier wiederum die Brustwirbelkörper 3 bis 11. Bei einem EMH-Herd in der Nähe der Halswirbelkörper kann man von einem seltenen Ereignis sprechen. In der Umgebung von Lendenwirbel und Kreuzbein sind gelegentlich EMH-

Herde beobachtet worden. Die Ausdehnung der jeweiligen EMH-Herde erstreckte sich durchschnittlich über vier Wirbelkörper.

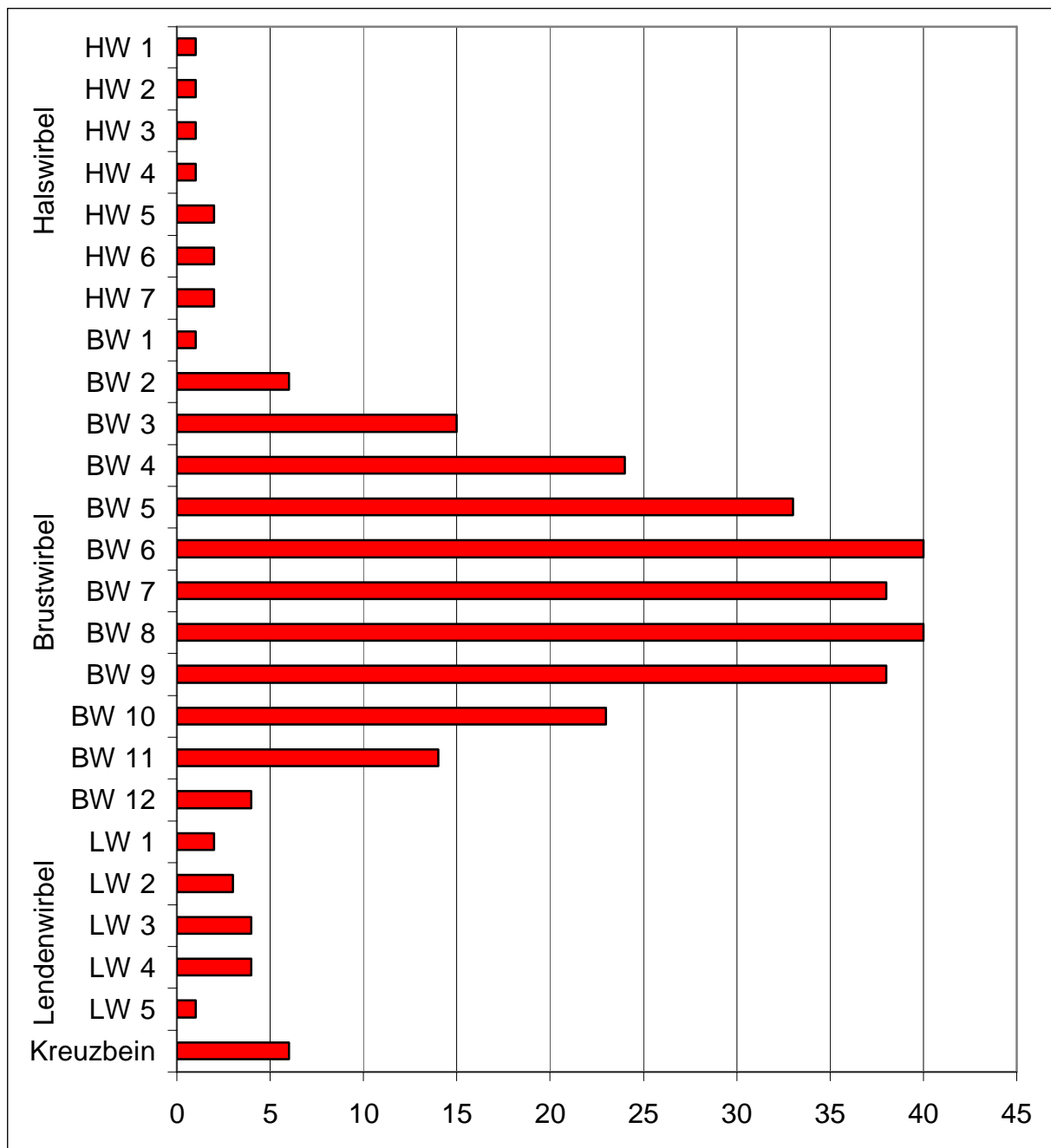


Abbildung 5.10:

Lokalisationen der paraspinalen extramedullären Hämatopoese bezüglich der Wirbelkörper für beide Geschlechter; HW= Halswirbel, BW= Brustwirbel, LW= Lendenwirbel;

Angabe in Zahl der Nennungen

5.1.4.3 Zusammenhang zwischen Lokalisation der extramedullären Hämatopoese und Alter der Patienten

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang für die Lokalisationen der extramedullären Hämatopoese und dem Alter des Patienten sowie dessen Grunderkrankung besteht. Es wurde für die jeweilige Altersklasse die häufigste Grunderkrankung ermittelt und gleichzeitig bei diesen Patienten die Orte der Lokalisation der EMH zugeordnet. Es ergab sich folgendes Bild:

Bei dem männlichen und dem weiblichen Geschlecht war die häufigste Grunderkrankung bei den bis 60jährigen Patienten die beta-Thalassämie. Dagegen war bei den über 60jährigen meist die chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose das Grundleiden.

Die Lokalisationen der EMH zeigten ebenfalls bei beiden Geschlechtern eine Tendenz. Die nicht-organgebundene Lokalisation wird bevorzugt bei den bis 30jährigen Patienten beiderlei Geschlechts gefunden. Bei den bis 60jährigen männlichen und weiblichen Patienten kam die nicht-organgebundenen Lokalisation der EMH weniger häufig vor, statt dessen war die EMH in den Verdauungs- und Harnorganen zu finden. Die EMH-Herde in Kreislauf- und lymphatischem System wurden vor allem bei den über 60jährigen männlichen und weiblichen Patienten, und dort wiederum bevorzugt bei den weiblichen Patienten gefunden.

Unter „sonstige Lokalisationen“ wurden alle übrigen angegebenen Orte der EMH (Atmungssystem, Geschlechtsorgane, zentrales Nervensystem und Sinnesorgane, endokrine Drüsen, Haut sowie Neoplasien außerhalb der Hämatopoese) zusammengefasst.

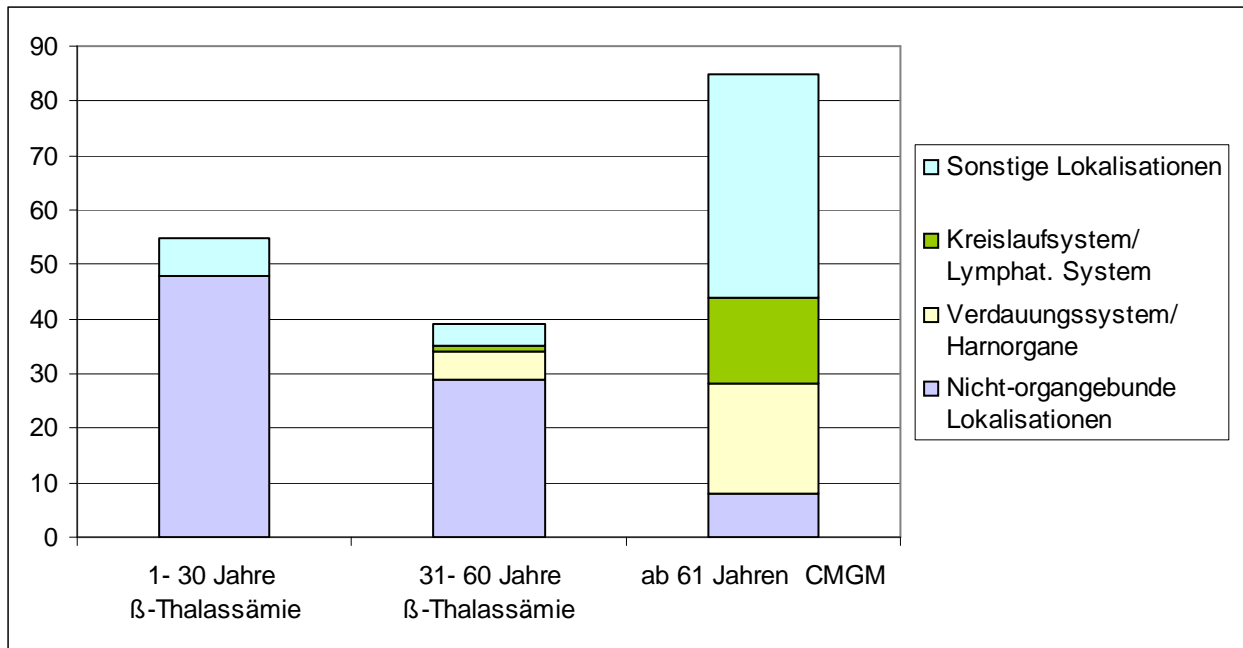


Abbildung 5.11:

Verteilung der häufigsten EMH-Lokalisationen bei häufigster Grunderkrankung mit EMH entsprechend der Altersklasse für beide Geschlechter; Angabe in Zahl der Nennungen

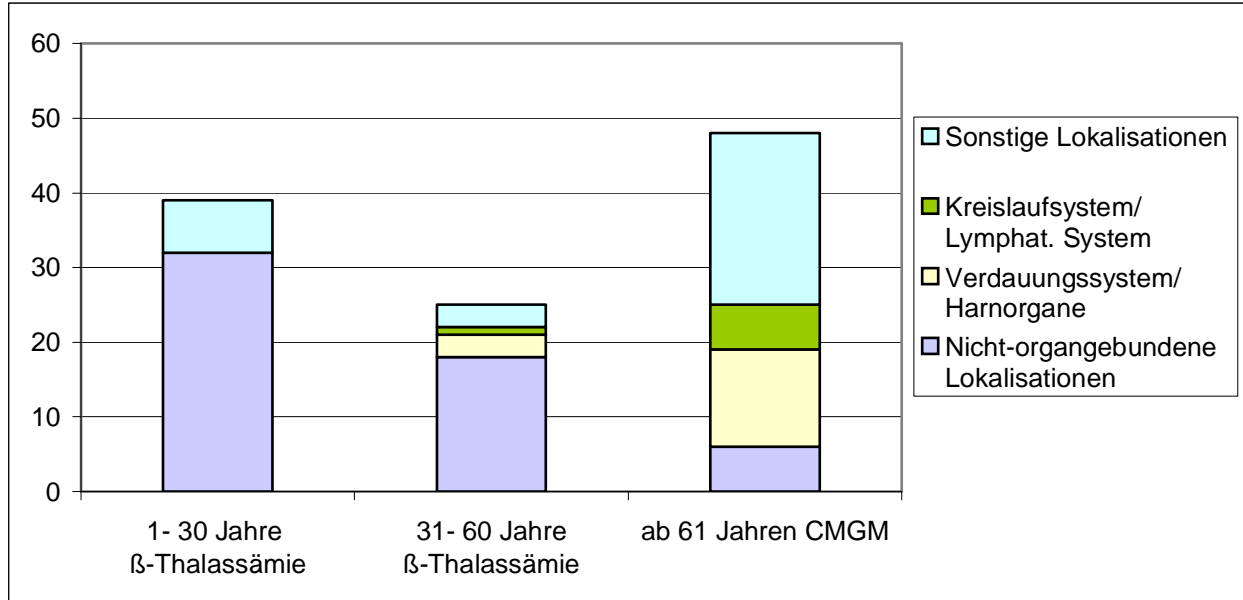


Abbildung 5.12:

Verteilung der häufigsten EMH-Lokalisationen bei häufigster Grunderkrankung mit EMH entsprechend der Altersklasse für männliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Nennungen

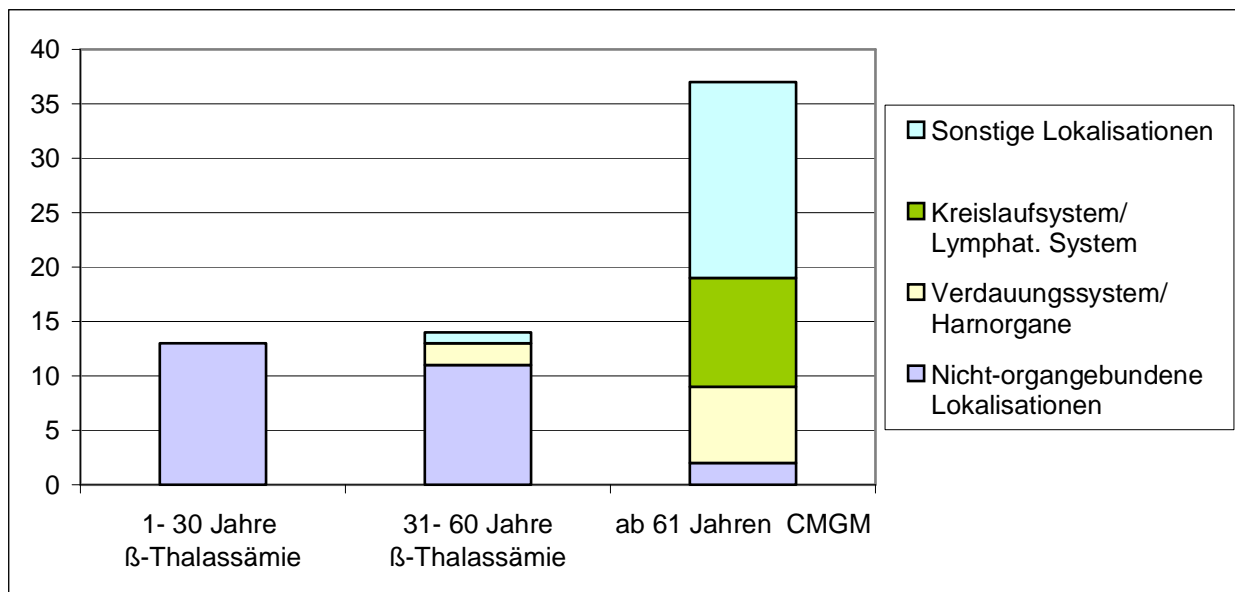


Abbildung 5.13:

Verteilung der häufigsten EMH-Lokalisationen bei häufigster Grunderkrankung mit EMH entsprechend der Altersklasse für weibliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Nennungen

5.1.5 Neugeborene mit extramedullärer Hämatopoese

Die Neugeborenen sollen hier getrennt besprochen werden, da bei diesen Fallberichten Geschlecht und Alter häufig unvollständig angegeben waren.

In der recherchierten Literatur sind insgesamt 19 Neugeborene mit einer extramedullären Hämatopoese beschrieben. Bei 12 von 19 Fällen ist keine Angabe von Alter oder Geschlecht gegeben. Es waren 5 Neugeborene weiblichen Geschlechts im Alter zwischen 1 und 5 Monaten genannt worden.

Bei zwei Neugeborenen wurde eine infantile Myelofibrose als Grunderkrankung diagnostiziert. Die jeweils anderen Grundleiden der Neugeborenen waren angeborene Infektionen (Syphilis, Zytomegalie) und angeborene Malformationen (Down-Syndrom, Muskelreifungsstörung, Enzephalozele, angeborener Herzfehler) sowie primäre nicht-neoplastische Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (hämolytische Anämien). Bei der Neugeborenen-Hepatitis und plötzlichem Kindstod wurden ebenfalls Befunde einer extramedullären Blutbildung beschrieben. Es gab zwei Fälle ohne Angabe eines Grundleidens.

Die Lokalisationen der EMH bei Neugeborenen waren auf Lunge (4 Nennungen) und Leber (3 Nennungen) und Milz (3 Nennungen) konzentriert. Ein weiterer Ort der EMH war die Niere (2 Nennungen). Herz, Pleura, Auge, Skelettmuskel, intrakraniale Lokalisation und Haut sind jeweils

einmalig bei Neugeborenen erwähnt worden. Eine Übersicht über Lokalisation und Anzahl der Fälle der extramedullären Blutbildung bei Neugeborenen ist in nachstehender Tabelle erfasst.

Tabelle 5.4: Zuordnung der Sublokalisationen mit EMH zu den Organsystemen und Anzahl der Nennungen bei Neugeborenen mit EMH (für beide Geschlechter zusammen)

| Organe und Organsysteme | Lokalisation | Anzahl der Nennungen |
|-------------------------|-----------------|----------------------|
| Atmungssystem | Lunge | 5 |
| | Pleura | 1 |
| Verdauungssystem | Leber | 4 |
| Harnorgane | Niere | 2 |
| Lymphatisches System | Milz/ Nebenmilz | 3 |
| Kreislaufsystem | Herz | 1 |
| Zentrales Nervensystem | intrakranial | 2 |
| Sinnesorgane | Auge | 1 |
| Haut | Haut | 1 |
| Bewegungssystem | Skelettmuskel | 1 |

5.2 Retrospektive Studie an Autopsie- und Biopsiematerial des Instituts für Pathologie am Klinikum Bad Saarow

5.2.1 Auswertung der Autopsieberichte

Die archivierten Autopsieberichte von 1990 bis einschließlich 2001 des Klinikums Bad Saarow wurden auf Befunde oder Nebenbefunde einer EMH gesichtet und zu einer retrospektiven Studie herangezogen. Aus nachfolgenden Tabellen ist ersichtlich, dass jährlich zwischen 90 und 373 Autopsien im Klinikum Bad Saarow vorgenommen wurden. Dabei waren beide Geschlechter weitgehend gleichstark vertreten. Die Verstorbenen waren überwiegend zwischen 50 und 69 Jahren alt. Sehr wenige obduzierte Verstorbene waren unter 30 Jahren.

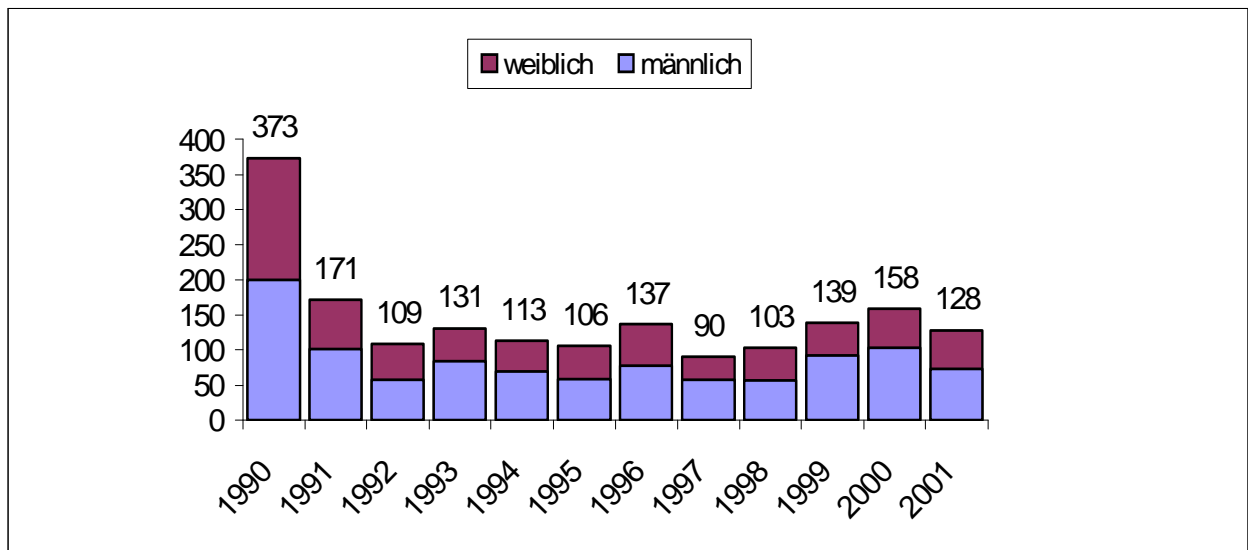


Abbildung 5.14: Gesamtzahlen der Autopsien, getrennt nach Geschlecht, 1990 bis einschließlich 2001 des Instituts für Pathologie am Klinikum Bad Saarow

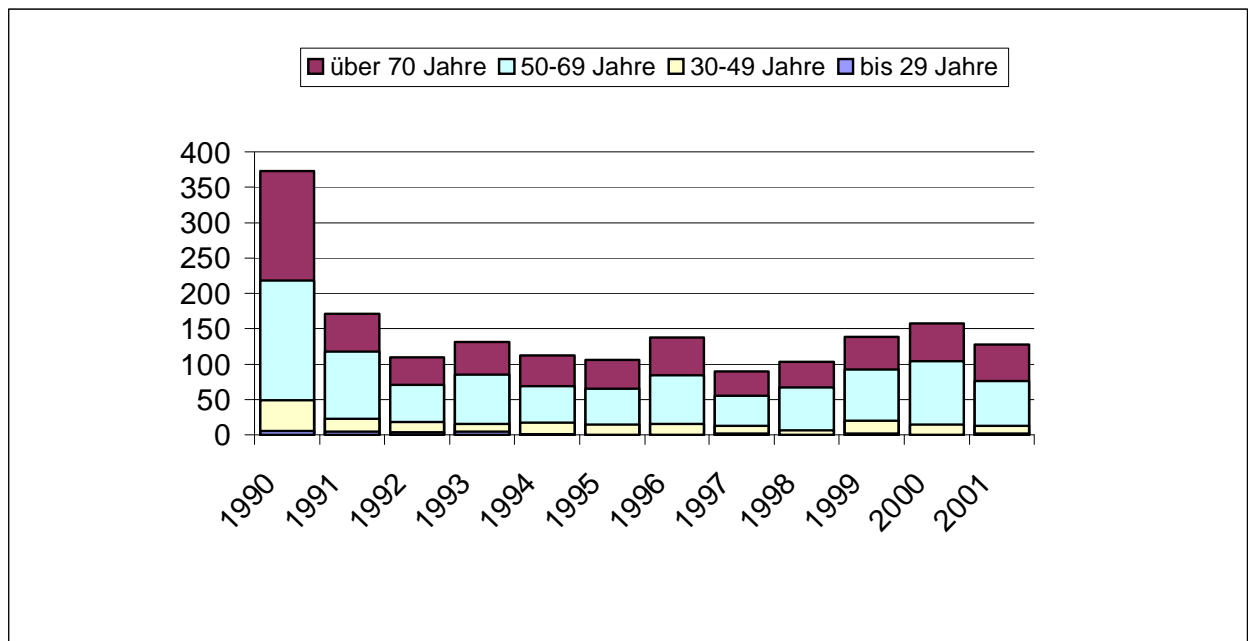


Abbildung 5.15: Gesamtzahlen der Autopsien, getrennt nach Alter, 1990 bis einschließlich 2001 des Instituts für Pathologie des Klinikums Bad Saarow

5.2.1.1 Grunderkrankungen und extramedulläre Hämatopoese

Die Grunderkrankungen wurden nach primären neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems und primären nicht-neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems sowie nach Primärtumoren, welche nicht die Hämatopoese betreffen, eingeteilt.

Insgesamt sind 30 Patienten mit einer durch die Obduktion bzw. durch eine histologische Untersuchung diagnostizierten extramedullären Hämatopoese gefunden worden. Davon 13 männlichen und 17 weiblichen Geschlechts.

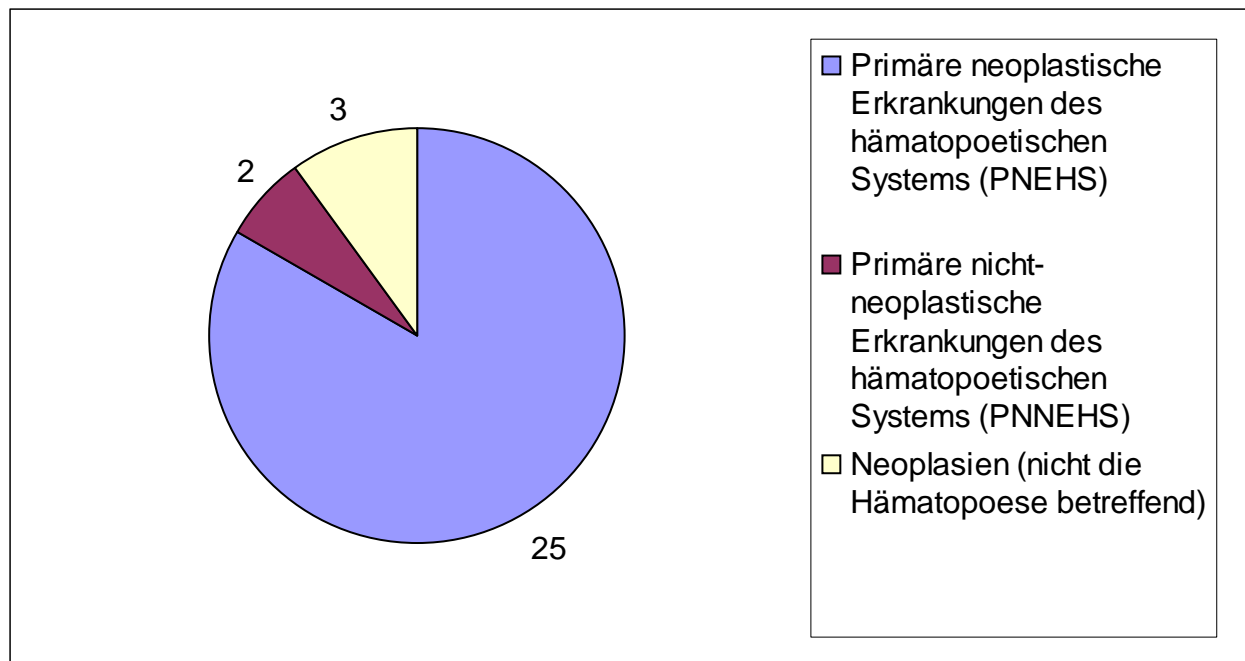


Abbildung 5.16:

Verteilung der Grunderkrankungen mit EMH für beide Geschlechter; Angabe in Zahl der Befunde

Bei folgenden primären neoplastischen Erkrankungen des hämatologischen Systems wurden Befunde einer EMH erhoben: akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie, chronische lymphatische Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom, Morbus Hodgkin, Osteomyelofibrose mit blastischer Transformation, essentielle Thrombozythämie und refraktäre Anämie mit Blastenexzess.

Zu den PNNEHS konnten folgende Grunderkrankungen zugeordnet werden: Anämie unklarer Genese und hämolytische Anämie.

83,3% der Verstorbenen männlichen und weiblichen Geschlechts mit extramedullärer Hämatopoese konnten zu der Gruppe der primär neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems zugeordnet werden. Das entsprach 25 Patienten. Zwei Patienten (6,7%) litten an primär nicht-neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Weitere drei Patienten hatten als Grunderkrankung einen Primärtumor, welcher nicht die Hämatopoese betraf. Es handelte sich um zwei metastasierende Mammakarzinome mit jeweils einer EMH in Leber und Milz sowie um ein Magenkarzinom wobei in diesem Fall die EMH in Leber und Niere diagnostiziert wurde.

5.2.1.2 Zusammenhang von Grunderkrankungen mit extramedullärer Hämatopoese und Geschlecht der Patienten

In den folgenden Abbildungen sind die aufgetretenen Grunderkrankungen nach dem Geschlecht eingeteilt (siehe Abbildung 5.17).

Im Sektionsgut lagen 13 männliche und 17 weibliche Patienten mit einer EMH vor.

Davon litten 11 Patienten männlichen und 14 Patienten weiblichen Geschlechts an einer PNEHS.

Im Einzelnen sind bei den PNEHS die Non-Hodgkin-Lymphome bei jeweils 50% der männlichen und weiblichen Patienten als Grundleiden aufgetreten.

Es gab nur drei Patienten im Sektionsgut, die eine Neoplasie aufwiesen, die nicht die Hämatopoese betraf und bei denen gleichzeitig eine EMH diagnostiziert wurde.

Die PNNEHS und gleichzeitig eine EMH traten bei jeweils einem männlichen und einem weiblichen Patienten auf.

Bei den PNNEHS lag eine Anämie unklarer Genese bzw. eine hämolytische Anämie als Grundleiden vor.

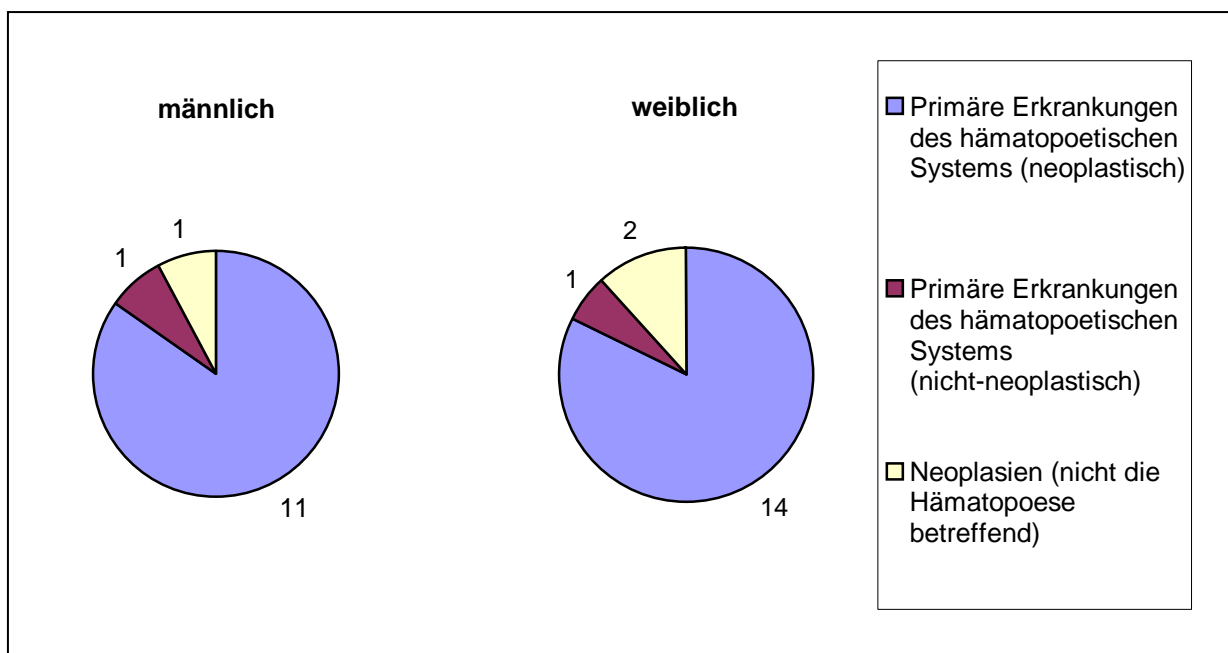


Abbildung 5.17:

Verteilung der Grunderkrankungen für männliches und weibliches Geschlecht bei Patienten mit EMH; Angabe in Zahl der Befunde

5.2.1.3 Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und extramedullärer Hämatopoese

Das durchschnittliche Alter der obduzierten Patienten, bei denen im Zeitraum von 1990 bis Oktober 2001 eine EMH festgestellt wurde, lag bei 64 Jahren.

Die Altersklasse der 50-69jährigen ist bei beiden Geschlechtern zahlenmäßig am stärksten vertreten. Es zählten 9 von 13 männlichen Patienten zur Altersklasse der 50-69jährigen und 7 von 17 weiblichen Patienten waren zwischen 50 und 69 Jahren alt. Es gab keinen obduzierten Patienten mit einer EMH, welcher unter 30 Jahren war.

5.2.1.4 Zusammenhang von Grunderkrankung mit extramedullärer Hämatopoese und Alter der Patienten

Alle Verstorbenen mit einer diagnostizierten extramedullären Hämatopoese waren mindestens 30 Jahre alt.

Es zählten 2 männliche Patienten zu der Altersklasse der 30 bis 49jährigen. Beide litten an PNEHS. Es handelte sich um ein Non-Hodgkin-Lymphom sowie um ein Plasmozytom. Bei den weiblichen Patienten, welche zwischen 30 und 49 Jahren waren, konnte bei 6 von ihnen eine EMH diagnostiziert werden. Sie hatten als Grunderkrankungen chronische myeloische Leukämie (2 von 6), NHL (2 von 6), Mammakarzinom (1 von 6) und in einem Fall eine Osteomyelofibrose. Die PNEHS waren bei den Verstorbenen im Alter von 30 bis 49 Jahren bei beiden Geschlechtern das häufigste Grunderkrankung.

Bei den 50-69jährigen männlichen Patienten waren die PNEHS ebenfalls die häufigsten diagnostizierten Grunderkrankungen, die mit einer EMH assoziiert waren. In jeweils einem Patientenfall wurden folgende Grunderkrankungen diagnostiziert: akute myeloblastische Leukämie, chronische myeloische Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom, refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten, M. Hodgkin. Weitere Grunderkrankungen bei jeweils einem von zwei Patienten in dieser Altersgruppe waren eine Anämie unklarer Genese und ein Magenkarzinom als Neoplasie, welche nicht die Hämatopoese betraf.

In der Altersklasse der über 70jährigen männlichen Patienten wurden refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten und chronischer lymphatischer Leukämie bei jeweils einem von zwei Patienten festgestellt.

Bei den 50 bis 69jährigen weiblichen Patienten hatten 6 von 7 Patienten eine PNEHS. Dabei wurden eine akute myeloblastische Leukämie bei 2 von 7 weiblichen Patienten und eine chronische myeloische Leukämie, eine refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten, eine ALL sowie ein Plasmozytom bei jeweils 1 von 7 weiblichen Patienten als Grunderkrankungen angegeben. In einem

weiteren Patientenfall war ein Mammakarzinom, eine Neoplasie, welche nicht die Hämatopoese betrifft, diagnostiziert worden.

Bei den weiblichen Verstorbenen, welche über 70 Jahre waren, kamen PNEHS, wie chronische myeloische Leukämie, eine refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten und akute myeloblastische Leukämie jeweils bei einem von 4 weiblichen Patienten vor. In einem weiteren Patientenfall wurde eine hämolytische Anämie, welche bei den sonstigen Grunderkrankungen einzuordnen ist, festgestellt.

Der Altersdurchschnitt der weiblichen Patienten mit primären neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems und einer gleichzeitig diagnostizierten EMH war 54 Jahre.

Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten mit primären nicht-neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems und einer EMH war nicht bestimmbar, da nur ein weiblicher Verstorbener mit 72 Jahren mit einer PNNEHS und einer gleichzeitigen EMH obduziert wurde. Bei 2 weiblichen Verstorbenen wurde jeweils ein Mammakarzinom diagnostiziert, das in die Klasse der Neoplasien, welche nicht die Hämatopoese betreffen, einzuordnen ist.

Der Altersdurchschnitt der männlichen Patienten mit primären neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems und einer gleichzeitig diagnostizierten EMH war 61 Jahre.

Es wurde nur ein Verstorbener mit einem nicht-neoplastischem Grundleiden bezüglich des hämatopoetischen Systems und einer gleichzeitigen EMH obduziert. Dabei handelte es sich um eine Anämie unklarer Genese. In einem Fall eines 65jährigen Verstorbenen wurde ein Magenkarzinom gefunden. Es gehört in die Klasse der Neoplasien, welche nicht die Hämatopoese betreffen.

5.2.1.5 Lokalisationen der extramedullären Hämatopoese

Bei Sektionen war die EMH auffallend häufig in Milz (lymphatisches System), Leber (Verdauungstrakt) und Lymphknoten (lymphatisches System) festgestellt worden (siehe Tabelle 5.5 und Abbildung 5.18). Bei 31 obduzierten Patienten sind insgesamt 22 extramedulläre EMH-Herde in der Milz festgestellt worden. In der Leber bzw. im Lymphknoten ist die EMH in 19 bzw. 15 Fällen diagnostiziert worden. Weiterhin waren EMH-Herde in Niere (Harnorgane), Lunge (Atmungsapparat) und Herz (Kreislaufsystem) bei 5 bzw. jeweils bei 3 Patienten gefunden worden. In jeweils nur einem Fall konnte in Thymus und Tonsille (lymphatisches System) sowie in

Jejunum (Verdauungsapparat), Ovar (Geschlechtsorgane) und paravertebral eine EMH festgestellt werden.

In den Hirnen zweier Verstorbener fand man einen extramedullären Blutbildungsherd. Knochenmark mit Hinweisen auf eine EMH ist in drei Fällen beschrieben worden.

Aus Abbildung 5.18 wird deutlich, dass Kreislauf- und lymphatisches System sowie Verdauungssystem und Harnorgane die bevorzugten Lokalisationen für die extramedulläre Blutbildung bei den Obduzierten waren.

Tabelle 5.5:

Vorkommen von EMH-Herden, Lokalisation in Regionen von Organsystemen, Anzahl der Befunde; beide Geschlechter zusammen

| Organe/Regionen und Organsysteme | insgesamt | Lokalisation | Anzahl |
|-----------------------------------|-----------|--|--------|
| Keislaufsystem | 3 | Herz | 3 |
| Lymphatisches System | 42 | Lymphknoten | 15 |
| | | Milz/Nebenmilz | 22 |
| | | Tonsille | 1 |
| | | Thymus | 1 |
| Atmungssystem | 3 | Lunge | 3 |
| Verdauungssystem | 20 | Leber | 19 |
| | | Jejunum/Ileum | 1 |
| Harnorgane | 5 | Niere | 5 |
| Geschlechtsorgane | 1 | Ovar | 1 |
| Zentrales Nervensystem | 2 | Hirn | 2 |
| Nicht-organgebundene Lokalisation | 5 | Knochenmark mit Hinweisen für eine EMH | 3 |
| | | paravertebral | 1 |

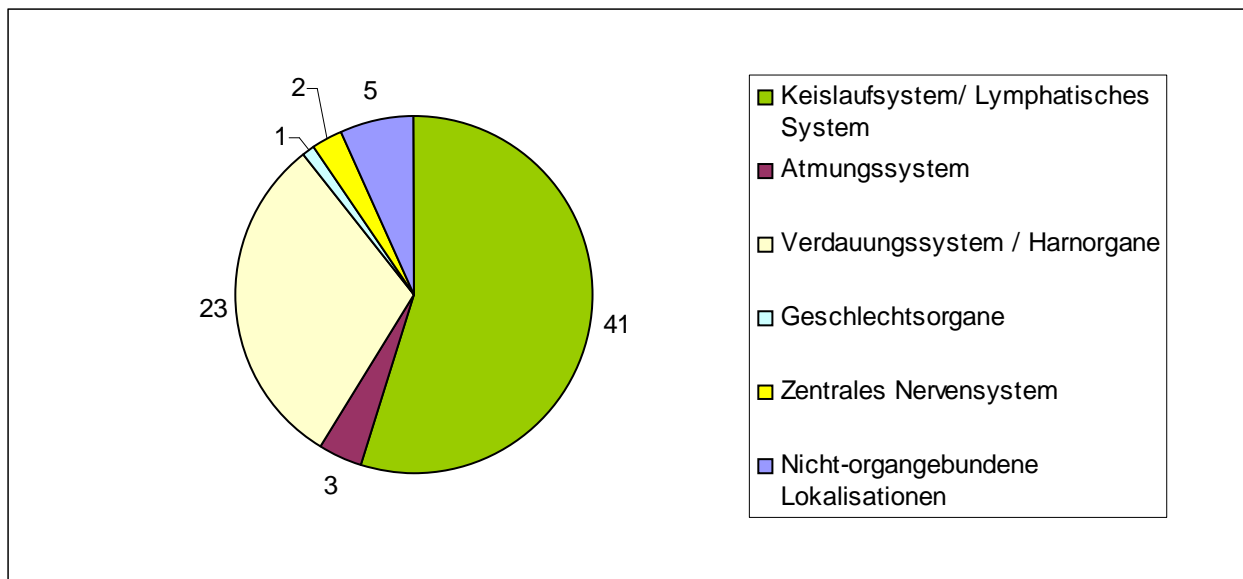


Abbildung 5.18:

Verteilung der Lokalisationen für beide Geschlechter; Angabe in Zahl der Befunde

5.2.1.6 Zusammenhang von Lokalisation der extramedullären Hämatopoese und Grunderkrankung

Die Untersuchung, ob eine Grunderkrankung mit einer bevorzugten Lokalisation der EMH verbunden ist, erfolgte unabhängig vom Geschlecht.

Es wurde bei 6 von 31 Patienten eine CML und bei vier Patienten wurde eine AML als Grunderkrankung diagnostiziert. Dabei waren besonders Milz (7 Befunde), Leber (6 Befunde) und Lymphknoten (7 Befunde) von einer EMH betroffen.

Ein Non-Hodgkin-Lymphom wurde bei 7 Patienten als Grunderkrankung diagnostiziert. Bei 4 von 7 Patienten ist diese Grunderkrankung mit einer EMH in der Leber und bei 4 von 7 mit einer EMH in der Milz assoziiert. Weitere Orte der EMH waren Niere und Lymphknoten.

In Verbindung mit der RAEB, welche bei 4 Patienten als Grunderkrankung vorkam, waren Lymphknoten (bei 3 von 4 Patienten) und Milz (bei 2 von 4 Patienten) bevorzugte Orte für die EMH.

5.2.1.7 Zusammenhang von Lokalisation der extramedullären Hämatopoese und Geschlecht

Bevorzugte Lokalisationen der EMH bei dem männlichen und dem weiblichen Geschlecht sind Kreislauf und lymphatisches System. Bei den weiblichen Patienten waren 27 und bei den männlichen Patienten 14 Organe, welche dem Kreislauf- und lymphatischen System zuzuordnen waren, betroffen. Im Einzelnen war der häufigste Ort der EMH in der Milz mit 7 Befunden bei den männlichen Obduzierten und 14 Befunden bei den weiblichen Obduzierten zu finden.

Zweithäufigste Lokalisation einer EMH bei beiden Geschlechtern war der Verdauungstrakt. Hier ist die Leber das bevorzugte Organ für eine EMH gewesen. Bei den weiblichen Patienten war die Leber in 12 und bei den männlichen Patienten in 6 Fällen betroffen.

In wenigen Fällen konnte eine EMH in Herz, Tonsille, Thymus, Lunge, Darm, Niere, Ovar, Hirn, paravertebral sowie Hinweise für eine EMH im Knochenmark festgestellt werden.

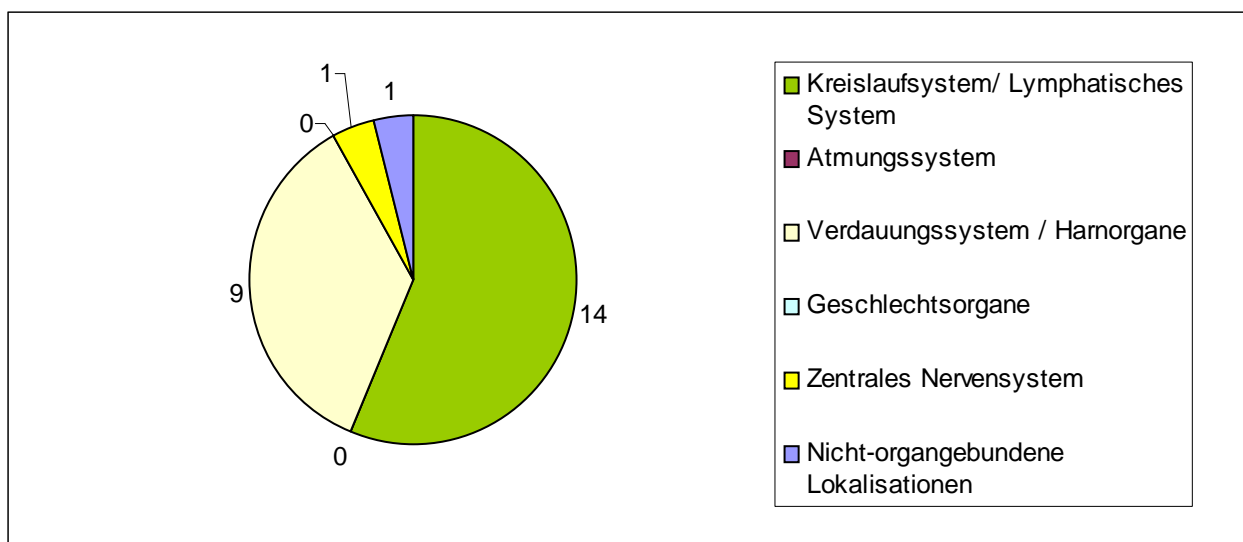


Abbildung 5.19:

Verteilung der Lokalisationen der EMH für männliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Befunde

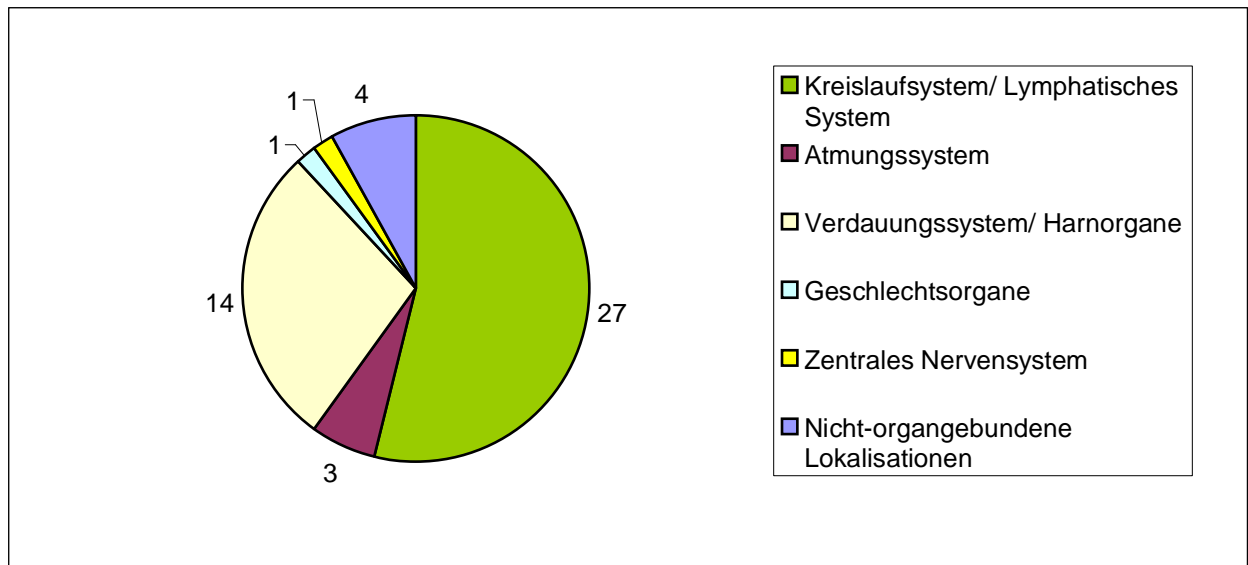


Abbildung 5.20:

Verteilung der Lokalisationen der EMH für weibliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Befunde

5.2.1.8 Zusammenhang von Lokalisation der extramedullären Hämatopoese und Altersklasse

In der Altersklasse der unter 30 Jahren weiblichen Verstorbenen, wurden im eigenen Untersuchungsmaterial keine extramedullären Hämatopoese-Befunde erhoben.

Bei den weiblichen Verstorbenen im Alter zwischen 31 und 60 Jahren wurden in den Sektionen insgesamt 33 EMH-Herde bei 8 weiblichen Patienten gezählt. Das bedeutet, dass mehrere Orte der EMH bei mindestens einem weiblichen Patienten festgestellt worden sind. Hier waren Leber, Milz und Lymphknoten die zahlenmäßig am stärksten vertretenen Lokalisationen.

Auch bei 9 weiblichen über 60jährigen Patienten sind insgesamt 18 Lokalisationen wiederum auf Leber, Milz und Lymphknoten beschränkt.

In der Altersklasse der über 60jährigen männlichen Patienten sind 16 EMH-Orte ebenfalls hauptsächlich auf Leber, Milz und Lymphknoten konzentriert.

Bei nur 5 männlichen Patienten, die unter 60 Jahren waren, wurde bei einer Obduktion eine EMH festgestellt. Auch hier waren Leber, Milz und Lymphknoten die Prädilektionsstellen der EMH gewesen.

5.2.2 Auswertung der Biopsieberichte

Die archivierten Biopsieberichte von 1990 bis einschließlich 2001 des Klinikums Bad Saarow wurden auf Befunde und Indizien einer EMH gesichtet und zu einer retrospektiven Studie herangezogen. Die bioptischen Untersuchungsaufträge des Instituts für Pathologie im Klinikum Bad Saarow stiegen im Untersuchungszeitraum stetig an. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen, dass jährlich zwischen 5288 (im Jahr 1990) und 10456 (im Jahr 2001) Biopsien bearbeitet wurden. Diese Verdopplung der Anzahl der bioptischen Untersuchungen von 1990 bis 2001 ist unter anderem auf die Spezialisierung des Krankenhauses auf onkologische Erkrankungen zurückzuführen. Daraus ergibt sich eine Selektion des Patientenguts.

Weiterhin geht aus den Abbildungen hervor, dass über den Untersuchungszeitraum hinweg bei annähernder gleicher Anzahl an männlichen und weiblichen Patienten eine Biopsiediagnostik vorgenommen wurde. Es handelte sich bei diesen Befunden überwiegend um Patienten im Alter zwischen 50 und 59 Jahren.

Insgesamt sind bei 0,07 % (68) der Biopsien, welche im Klinikum Bad Saarow vorgenommen wurden, Indizien für eine EMH gefunden worden.

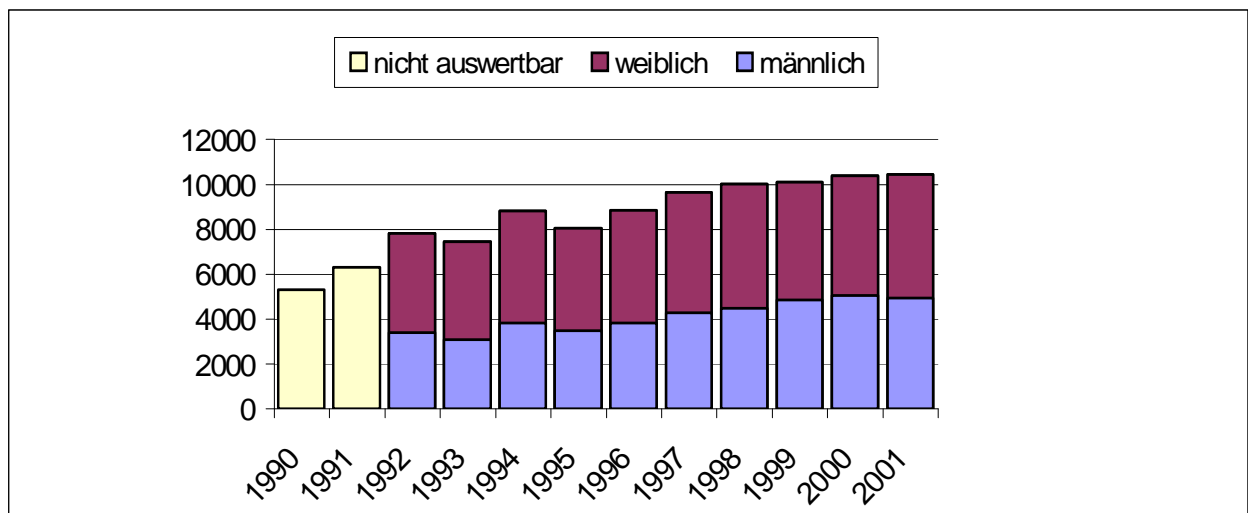


Abbildung 5.21: Gesamtanzahl der Biopsieeingänge von 1990 bis 2000 (nach Geschlecht eingeteilt)

Die Jahrgänge 1990 und 1991 sind im computergestützten Archivsystem des Instituts für Pathologie nicht nach Geschlecht erfasst worden und konnten hinsichtlich dieses Kriteriums nicht ausgewertet werden.

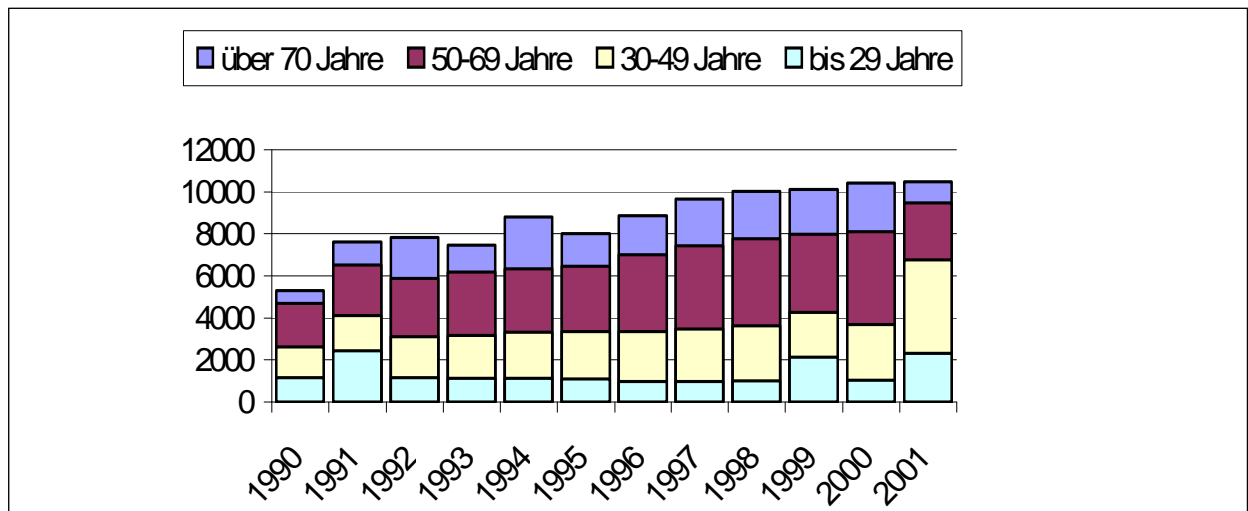


Abbildung 5.22: Gesamtanzahl der Biopsieeingänge von 1990 bis 2000 (nach Alter eingeteilt)

5.2.2.1 Grunderkrankungen und extramedulläre Hämatopoese bei Patienten aus Biopsiegut

Die Grunderkrankungen wurden wie bei der Auswertung der Sektionsberichte nach PNEHS und PNNEHS sowie Primärtumoren, welche nicht die Hämatopoese betreffen, eingeteilt. Zusätzlich wurden noch sonstige Erkrankungen erfasst (siehe Tabelle 5.6). Unabhängig vom Geschlecht sind die PNEHS bei 52 Patienten als Grunderkrankung festgestellt worden. Bei 11 Patienten waren PNNEHS die Krankheitsursache. Ein Patient hatte ein Adenokarzinom des Magens als Primärtumor. In 2 Patientenfällen waren die Grunderkrankungen eine hämorrhagisch eitrige Pleuritis sowie eine Leberzirrhose, die unter sonstige Erkrankungen einzuordnen sind.

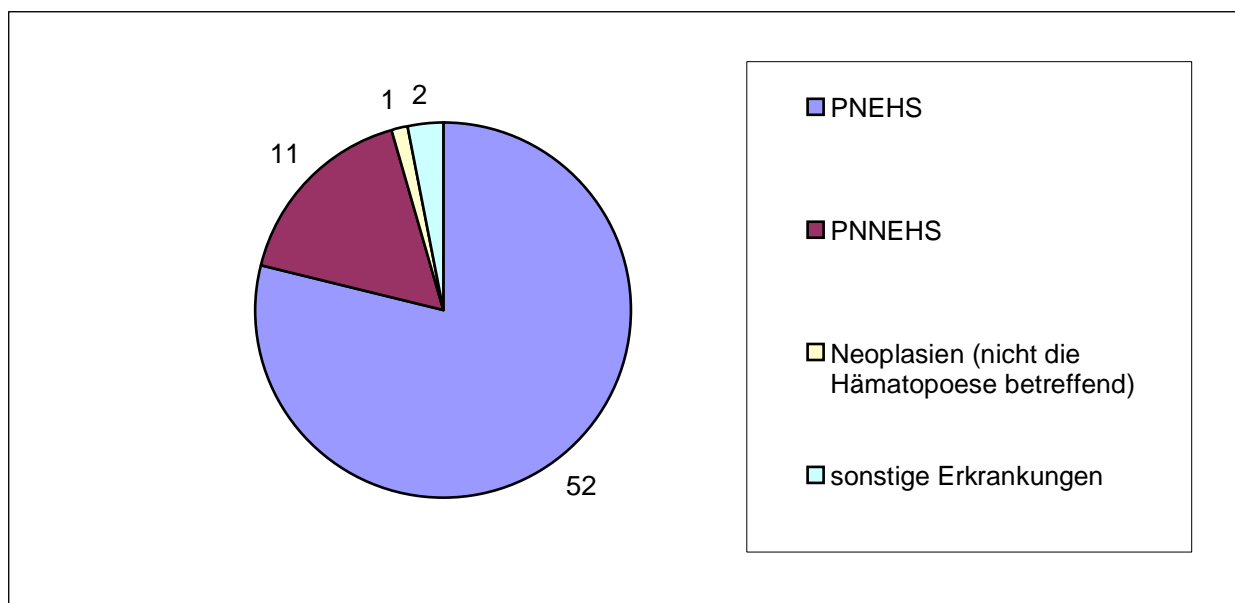


Abbildung 5.23:

Verteilung der Grunderkrankungen bei EMH für beide Geschlechter; Angabe in Zahl der Befunde

Tabelle 5.6: Grunderkrankungen bei Patienten mit EMH in der Biopsiediagnostik

| | |
|--|---|
| primäre neoplastische Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (PNEHS) | CMGM, P.v., Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin Lymphom, essentielle Thrombozythämie |
| primäre nicht-neoplastische Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (PNNEHS) | kompensierte Hämolyse, hämolytische Anämie, Immunthrombozytopenie, aplastisches Syndrom |
| Neoplasien (nicht die Hämatopoese betreffend) | Adenokarzinom des Magens |
| sonstige Erkrankungen | hämorrhagisch eitrige Pleuritis, Leberzirrhose |

5.2.2.2 Einteilung nach Grunderkrankung mit extramedullärer Hämatopoese und Geschlecht

Es waren 22 männliche Patienten und 23 weibliche Patienten von PNEHS betroffen.

Bei den männlichen Patienten überwiegt die CMGM mit 86,4 % (19 von 22 Patientenfällen). Die übrigen drei männlichen Patienten hatten eine P.v. (13,6 %) als Grunderkrankung.

Bei den weiblichen Patienten war auch die CMGM, jedoch nicht in dem Maß wie bei den Männern die am häufigsten auftretende Grunderkrankung. 10 weibliche Patienten (43,5 %) litten an einer CMGM. Sechs weibliche Patienten (26,2 %) mit P.v. stellten die zweitgrößte Gruppe der Grunderkrankungen dar.

Die chronische myeloische Leukämie war nur bei drei weiblichen Patienten (13,0 %) festgestellt worden. Weitere Grundleiden waren chronische myelomonozytäre Leukämie und Morbus Hodgkin.

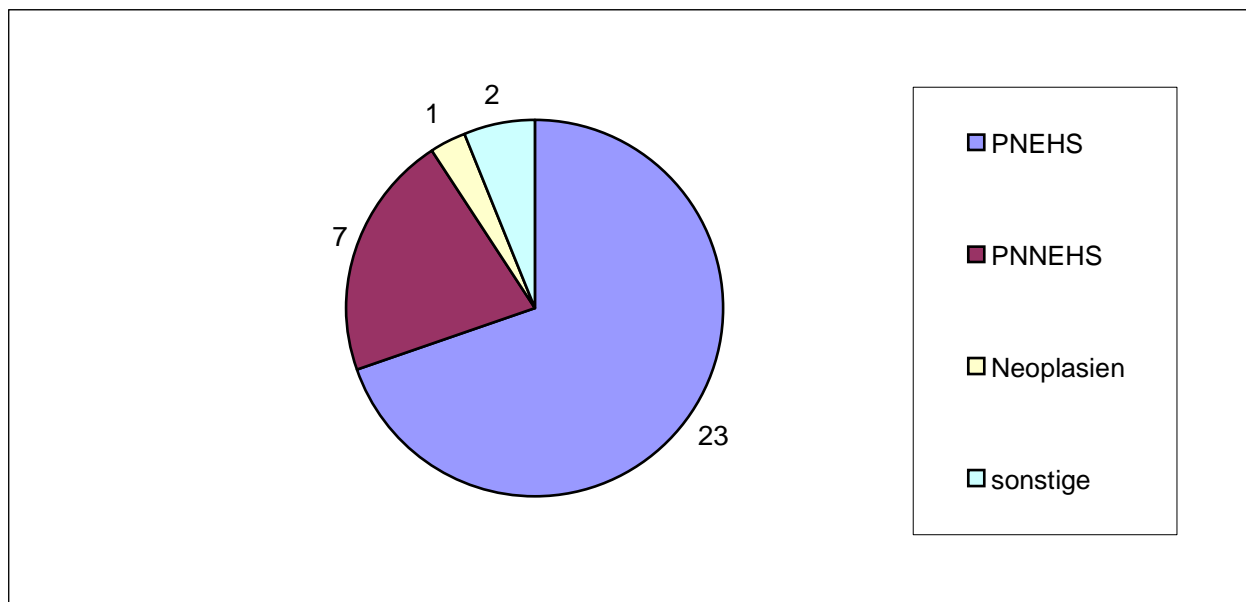


Abbildung 5.24:

Verteilung der Grunderkrankungen mit EMH für männliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Befunde

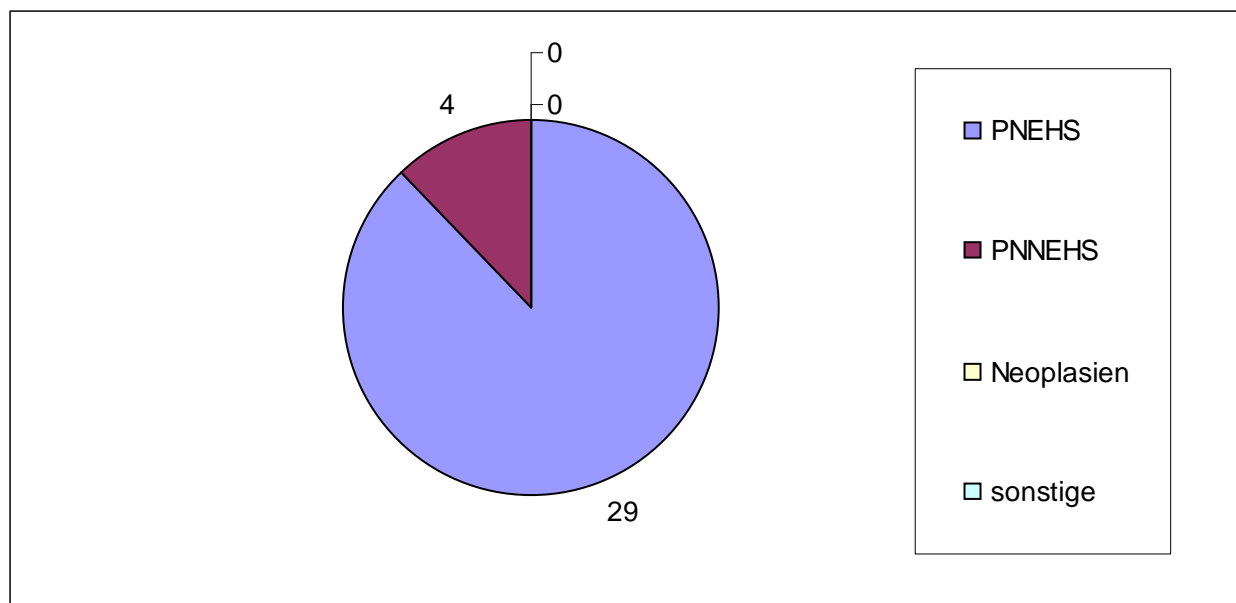


Abbildung 5.25:

Verteilung der Grunderkrankungen mit EMH für weibliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Fälle

5.2.2.3 Altersstruktur der Patienten im Biopsiegut mit extramedullärer Hämatopoese

In der Anzahl waren Patienten beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 50 und 69 Jahren am stärksten vertreten.

Der Altersdurchschnitt aller männlichen Patienten im Biopsiegut mit einer EMH betrug 60 Jahre. Ähnlich war das Durchschnittsalter aller weiblichen Patienten aus dem Biopsiegut mit einer EMH mit 58 Jahren.

Am häufigsten wurden Hinweise für eine EMH bei Patienten beiderlei Geschlechts im Rahmen einer Biopsiediagnostik gefunden, welche über 60 Jahre alt waren. Das betraf 19 männliche und 15 weibliche Patienten. Am seltensten wurden EMH-Befunde in den Biopsien von Patienten der Altersklasse unter 30 Jahren erhoben.

5.2.2.4 Grunderkrankungen mit extramedullärer Hämatopoese und Lebensalter

Die häufigste Grunderkrankung bei den männlichen Patienten in allen drei Altersklassen war die CMGM.

Bei den weiblichen Patienten unter 30 Jahren war die ET mit 4 von 7 Patienten die häufigste Grunderkrankung. In den zwei anderen Altersklassen, der der 31-60jährigen und der über

60jährigen weiblichen Patienten war, die CMGM als Grundleiden häufig. In der Altersklasse der 31-60jährigen weiblichen Patienten waren jeweils 3 von 11 Grundleiden eine CMGM und eine P.v. Die ET wurde bei 2 weiblichen Patienten mit EMH diagnostiziert.

Bei den über 60jährigen weiblichen Patienten nahm der Anteil der Fälle mit CMGM (7 von 15) wieder zu. Die P.v. trat bei 3 von 15 weiblichen Patienten in dieser Altersklasse auf.

5.2.2.5 Lokalisationen der extramedullären Hämatopoese

Der Übertritt von unreifen hämatopoetischen Zellen und Zellfragmenten in das zirkulierende Blut entspricht definitionsgemäß einer EMH. Dieses Phänomen wird bei der Beurteilung von Knochenmarkproben bei verschiedenen Krankheitszuständen beobachtet und ist im eigenen Untersuchungsmaterial in großer Anzahl vertreten.

Die Gesamtzahl der Lokalisationen entspricht nicht der Patientenanzahl, da bei einem Patienten mit einer EMH zwei Biopsien von unterschiedlichen Orten entnommen wurden und damit zwei verschiedene Orte der extramedullären Blutbildung nachgewiesen wurden.

Tabelle 5.7:

Anzahl der Lokalisationen und Anzahl der Befunde von EMH für beide Geschlechter zusammen

| Lokalisation der EMH | Anzahl der Befunde bei beiden Geschlechtern |
|------------------------|---|
| Knochenmark | 54 |
| Milz/Nebenmilz | 9 |
| Pleura | 1 |
| retroperitoneal | 1 |
| Leber | 2 |
| Lymphknoten | 1 |
| Lunge | 1 |
| Gesamtzahl der Befunde | 69 |

5.2.2.6 Lokalisation der extramedullären Hämatopoese und Grunderkrankung

In Knochenmarkbiopsien von 27 männlichen und 27 weiblichen Patienten wurden Hinweise für eine EMH festgestellt.

Die häufigste Grunderkrankung, bei welcher eine EMH bzw. Hinweise darauf festgestellt wurde, war die CMGM. Bei dem männlichen Geschlecht hatten 21 von 27 Patienten, bei denen eine Biopsiediagnostik durchgeführt wurde eine CMGM. Bei dem weiblichen Geschlecht hatten 12 von 27 Patienten eine CMGM.

Weitere Grunderkrankungen waren die P.v., welche bei 3 männlichen Patienten und bei 5 weiblichen Patienten diagnostiziert worden ist, sowie die ET. Sie wurde auch bei 3 männlichen Patienten aber bei 7 weiblichen Patienten festgestellt. Außerdem wurden bei je einer Patientin mit einer chronischen myeloischen Leukämie und einem Hodgkin-Lymphom jeweils Befunde, die einer extramedullären Blutbildung entsprachen, erhoben.

Für die häufig vorkommenden Hinweise für eine EMH verbunden mit einer Knochenmarkbiopsie, sind in der folgenden Abbildung 5.26 die Grunderkrankungen zusammengestellt.

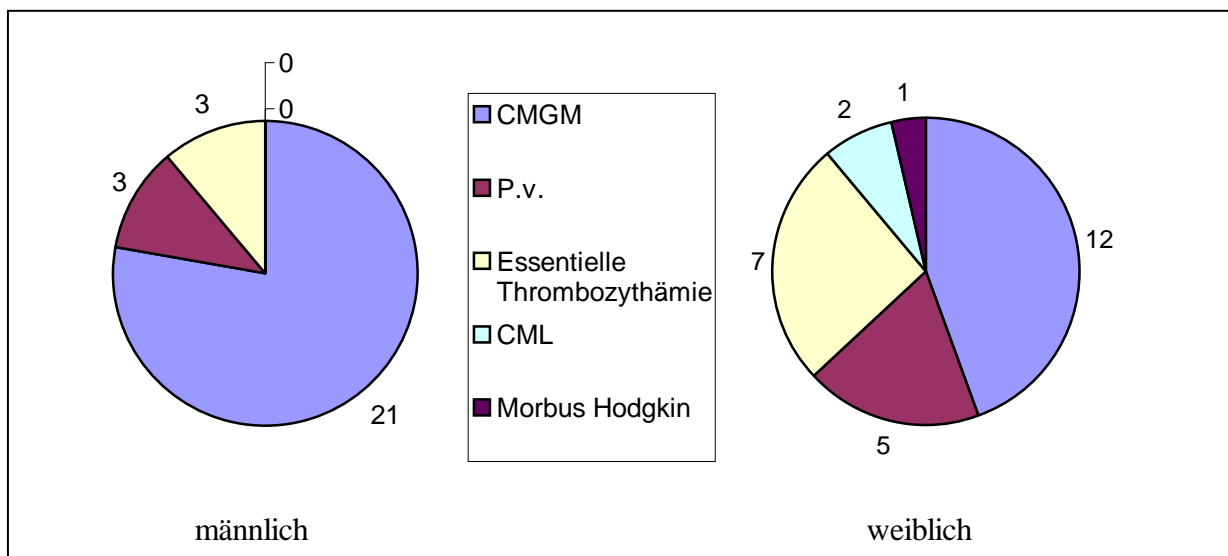


Abbildung 5.26:

Grunderkrankungen bei EMH und Lokalisation im Knochenmark für männliches und weibliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Befunde

5.2.2.7 Einteilung von Lokalisation der extramedullären Hämatopoese und Geschlecht

Auf die Lokalisation bzw. Bedeutung der Häufigkeit der EMH-Hinweise im Knochenmark ist im Abschnitt 5.2.2.5 eingegangen worden. Mit 9 Befunden ist die Milz die zweithäufigste Lokalisation für die EMH, welche sich durch eine Biopsie ermitteln ließ. Mit 5 Befunden bei den männlichen und 4 Befunden bei den weiblichen Patienten könnte man von einer Gleichverteilung bezüglich der Häufigkeit für beide Geschlechter sprechen.

Die übrigen Orte der Biopsien kamen mit ein oder zwei Befunden nur sporadisch vor. Deshalb soll an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen werden.

In Tabelle 5.8 sind die verschiedenen Lokalisationen der EMH aus dem Biopsiegut erfasst.

Tabelle 5.8:

Lokalisationen und die Anzahl der dokumentierten EMH-Fälle bei beiden Geschlechtern aus dem Biopsiegut

| Lokalisation bzw. Hinweise für EMH | männlich | weiblich |
|------------------------------------|-----------|-----------|
| Knochenmark | 27 | 27 |
| Milz | 5 | 4 |
| Leber | 2 | 0 |
| Pleura | 1 | 0 |
| Lymphknoten | 0 | 1 |
| Lunge | 1 | 0 |
| Retroperitoneum | 0 | 1 |
| Insgesamt | 36 | 33 |

5.2.2.8 Lokalisation der extramedullären Hämatopoese und Lebensalter der Patienten

Bei Biopsiebegutachtung waren überdurchschnittlich häufig in Knochenmarkbiopsien Hinweise auf eine EMH gefunden worden. Dieses betrifft insbesondere die Altersklasse der über 60jährigen männlichen und weiblichen Patienten. Beim männlichen Geschlecht waren von 36 Biopsien mit einer EMH 15 davon Knochenmarksbiopsien. Ähnlich verhält es sich beim weiblichen Geschlecht. Hier waren es 13 Knochenmarksbiopsien von 33 Biopsien mit Hinweisen für eine EMH.

In der Altersklasse der 30-bis 60jährigen waren es 11 Biopsien bei den männlichen Patienten und 9 bei den weiblichen Patienten, bei denen ein Indiz im Knochenmark für Befunde einer EMH erhoben wurde.

Die Zunahme der Häufigkeit der EMH im Biopsiematerial pro Jahr korreliert mit der relativ hohen Anzahl von Knochenmarkuntersuchungen in der Alterklasse der über 60jährigen Patienten, welche offensichtlich auch häufiger an Erkrankungen des hämatopoetischen Systems leiden (z.B. Anämie, Zytopenien etc.), was sich in der Beurteilung von Knochenmarkproben niederschlägt.

6 Diskussion

6.1 Methode und Material

6.1.1 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurde die medizinische Datenbank MEDLINE genutzt, die von der National Library of Medicine erstellt wird und alle relevanten medizinischen Zeitschriftenartikel seit 1966 enthält. Die Datenanalyse für die vorliegende Arbeit basiert somit auf international verfügbare Publikationen, die zumeist einem peer-review-Prozeß unterzogen wurde.

In der internationalen medizinischen Datenbank Medline, sind 317 zugängliche klinische Fallberichte über extramedulläre Blutbildung bei Patienten in deutscher und englischer Sprache bis 2001 enthalten. In der vorliegenden Arbeit sind die Berichte, bei denen Neugeborene betroffen waren außer Acht gelassen bzw. gesondert betrachtet worden. Gründe dafür waren die mitunter unvollständigen Angaben zu Geschlecht und Alter. Außerdem stellt die extramedulläre Hämatopoese in diesem Alter einen zum Teil physiologischen Vorgang ohne pathologische Bedeutung dar.

Es erfolgte eine Einteilung des Patientenguts in Altersklassen:

- Altersklasse 1: 0-30 Jahre
- Altersklasse 2: 31-60 Jahre
- Altersklasse 3: über 60 Jahre

Weiterhin wurden die Befunde bei Patienten mit EMH nach Geschlecht, Grunderkrankung und Ort der extramedullären Hämatopoese im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen gesichtet und zugeordnet.

Insgesamt ist die geringe Anzahl von im Schriftum exakt dokumentierten EMH-Befunden erstaunlich, wenn man allein die in den eigenen Untersuchungen festgestellten 97 Fälle (31 Fälle im Sektionsgut und 66 Fälle im Biopsiegut) vergleichsweise heranzieht. Eine Erklärung dafür könnte u.a. sein, dass eine systematische pathologisch-anatomische Beschäftigung mit dem Phänomen der extramedullären Blutbildung bislang noch nicht innerhalb der verfügbaren Studien enthalten ist bzw. möglicherweise noch nicht vorgenommen wurde.

6.1.2 Autopsiediagnostik

Im Untersuchungszeitraum erfüllte das Klinikum Bad Saarow verschiedene Versorgungsaufträge. So wurde die Einrichtung als Militärmedizinische Akademie bis 1990 durch den Sanitätsdienst der Bundeswehr genutzt. Mit der Übernahme 1991 in die Trägerschaft der Humaine Gesellschaft für Klinikmanagement mbH München und der Gründung 1992 des „Ost-Brandenburgischen Tumorzentrums“ im Jahre 1992 hatte die Einrichtung im Landesbettenplan des Landes Brandenburg den Status als „Krankenhaus der qualifizierten Regelversorgung“. Damit war eine überregionale Inanspruchnahme bzw. Versorgung von Patienten mit Geschwulsterkrankungen neben der Ausrichtung auf die Akutmedizin gegeben. Seit 2006 gehört das Klinikum zur HELIOS Gruppe.

Es wurden im Untersuchungszeitraum (1990 bis einschließlich 2001) nahezu ausschließlich verstorbene Patienten aus den Kliniken des Klinikums Bad Saarow obduziert. Dagegen wurden kaum noch Verstorbene aus der ambulanten Betreuung untersucht. Die Obduktionsfrequenz betrug im Untersuchungszeitraum zwischen 6,5% (171 Leichenöffnungen) und 12,2% (91 Leichenöffnungen) pro Jahr (HÖHNE 2004). Im Vergleich zur Obduktionsfrequenz in der gesamten BRD mit schätzungsweise 1-8% (BREDAHL 2006) liegt damit eine für eine retrospektive Untersuchung relativ hohe Anzahl durchgeführter Obduktionen vor, die eine wissenschaftliche Aussage ermöglicht.

Die jeweilige Autopsie der Patienten bezog sich auf den gesamten Leichnam einschließlich einer histologischen Untersuchung. Einschränkungen ergaben sich in wenigen Fällen, da gelegentlich auf histologische Zusatzuntersuchungen verzichtet wurde, wenn zeitnah vor dem Tode eine detaillierte Diagnose erstellt wurde.

Sämtliche Autopsieberichte sowie die dazu gehörige Autopsieprotokolle und die Paraffinblöckchen und Schnittpräparate konnten für die vorliegenden Untersuchungen herangezogen werden, da das Archiv des Instituts für Pathologie Bad Saarow vollständig ist.

Sowohl in der Autopsie-, als auch in der Biopsiediagnostik liegen im eigenen Untersuchungsmaterial keine Befunde zur EMH im Neugeborenen- und Kindesalter vor, da im Klinikum Bad Saarow keine pädiatrisch-onkologische bzw. –hämatologische Profilierung der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin bestand bzw. besteht.

Insgesamt waren bei 3% (31 Patientenfälle) der obduzierten Verstorbenen des Klinikum Bad Saarow eine extramedulläre Blutbildung als Befund bzw. als Nebenbefund dokumentiert worden.

6.1.3 Biopsiediagnostik

Die Biopsie aus einem bestimmten Gewebe stellt eine wissenschaftlich anerkannte Methode zur Untermauerung einer Krankheitsdiagnose dar.

Im Zusammenhang der im Jahre 1992 erfolgten Gründung des „Ost-Brandenburgischen Tumorzentrums“ am Klinikumstandort Bad Saarow erfolgte eine zunehmende Profilierung der Kliniken des HELIOS Klinikums bezüglich der Diagnostik und Therapie von Geschwulsterkrankungen. Damit war u.a. auch die Etablierung moderner Therapieverfahren, wie der Hochdosischemotherapie nach autologer Blutstammzelltransplantation strahlentherapeutischer Behandlungsmethoden verbunden. Andererseits vertieften sich die Kooperativbeziehungen mit anderen stationären medizinischen Einrichtungen und mit den zuweisenden niedergelassenen Ärzten, die z.T. auch überregional Patienten mit Geschwulstleiden in das Klinikum einwiesen. Im Rahmen des Stagings von Tumorerkrankungen spielt die Knochenmarkbiopsie eine große Rolle. Sie erfolgt bei Patienten mit primären Erkrankungen des hämatopoetischen Systems und bei soliden Tumoren, bei denen eine Knochenmarkbeteiligung beurteilt werden soll. Die in diesem Zusammenhang gewonnenen Knochenmarkproben stammen sämtlich aus der Beckenkammregion. Punktionen aus der Sternalregion und anderer Knochen wurden nicht vorgenommen.

Auch bezüglich der bioptischen Untersuchungen konnte auf das vollständig erhaltene und seit 1982 mittels der EDV abgelegte Befund- und Präparatearchiv zurückgegriffen werden.

6.2 Ergebnisse

6.2.1 Literaturrecherche

Die extramedulläre Blutbildung ist als Begleitphänomen besonders bei Hämoglobinopathien und knochenmarkverdrängenden Prozessen bekannt. Als Ursache nehmen die meisten Autoren an, dass der Organismus eine Sauerstoffschuld ausgleichen muss, indem außerhalb des Knochenmarks blutzellenproduzierendes Gewebe entsteht. Es ist anzunehmen, dass die Effektivität der extramedullären Blutbildung gering ist, da die Betroffenen trotz der außerhalb des Knochenmarks angesiedelten Hämatopoeseherde anämisch bleiben. Die EMH ist demzufolge ineffizient (MACUMBER et al. 1999). Auf der Grundlage der verschiedenen histologischen Erscheinungsformen der extramedullären Hämatopoese gibt FALK (1996) einen Ansatz für die Neoplasietheorie, bei welcher nicht der Sauerstoff kompensiert werden soll, sondern atypische unreife hämatopoetische Progenitorzellen aus nicht näher geklärten Ursachen in die Blutzirkulation gelangen.

Bei der Bewertung der Entstehungstheorien ist zu berücksichtigen, dass die jeweiligen Autoren ihre Ursachenforschung meist auf ein bestimmtes Organ verbunden mit einer bestimmten Grunderkrankung konzentrierten und diese Theorien nicht uneingeschränkt auf die verschiedenen Lokalisationen der EMH übertragbar sind. Dass sich der Erkenntnisstand zur Ätiologie und Pathogenese zur Zeit noch auf zu bestätigende Theorien und Vermutungen beschränkt, scheint durch die Symptomarmut der extramedullären Hämatopoese und der sich daraus ergebenden geringen Anzahl von dokumentierten Patientenfällen zu begründen. Auch die Assoziation mit der CMGM, welche sich meist um das 60. Lebensjahr manifestiert, legt die Vermutung nahe, dass die Mehrzahl der EMH-Herde zu Lebzeiten der Patienten wegen der Schmerzlosigkeit und übrigen Symptomlosigkeit nicht diagnostiziert wurde. KUMAR und NAYLOR (1980) fanden bei nur 5 Fällen von 4844 Pleura- oder Peritoneum-Flüssigkeitsaspirationen Megakaryozyten als Hinweis für eine EMH in einem Zeitraum von 22 Jahren. Noch weniger Patientenfälle bezüglich der EMH auf serösen Oberflächen konnten GARCIA-RIEGO et al. (1998) finden. Sie konnten nur bei 5 von 20793 Fällen in einer Untersuchungszeit von 21 Jahren die Diagnose eines extramedullären hämatopoetischen Ergusses stellen. Für die Erstellung der mikroskopischen Diagnose einer EMH an Pleuraergussmaterial gaben GARCIA-RIEGO et al. (1998) die pragmatischen Hinweise, dass die Möglichkeit in Betracht gezogen werden muß, dass eine zufällige Punktion eines peripheren Blutgefäßes oder Punktion einer Rippe während der Parazentese die aspirierte Flüssigkeit mit

Vorläuferzellen kontaminieren könnte. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass es bei zuvor aufgetretenen Blutungen in der Lunge zu einem falsch positiven Befund des Auftretens von Megakaryozyten in der viszeralen Pleura kommen kann.

Histologisch zeichnet sich die EMH durch gut erhaltene Erythroblasten und granulopoetische Vorläuferzellen aus (GARCIA-RIEGO et al. 1998). Die Unterscheidung, ob es sich um eine neoplastische oder um eine reaktive EMH handelt, wird nach FALK (1996) durch den Nachweis einer großen Zahl an Blutzellen mit gestörter Reifung und Kernatypien, besonders in den Megakaryozyten, getroffen. Die reaktive EMH zeigt keine atypischen Megakaryozyten. Neben Präkursoren der erythropoetischen und granulopoetischen Reihe sowie den Megakaryozyten sind Plasmazellen, Makrophagen und Lymphozyten fakultativ anzutreffen (RODER und DIENEMANN 2000).

Der histologische Befund bei einem Sichelzellanämie-Patienten mit EMH im Mittelohr zeigte auch sichelzellohnliche Erythrozyten und hämatopoetische Blutvorläuferzellen (APPLEBAUM und FRANKEL 1989). Diese ungewöhnliche Morphologie der Erythrozyten deutet auf eine gemeinsame Stammzelle der Erythrozyten hin. Diese EMH scheint nach der Theorie von FALK (1996) ein neoplastischer Blutbildungsherd gewesen zu sein.

Beim Menschen werden für die Milzhämatopoese zwei Mechanismen zusammen verantwortlich gemacht. Einmal die Stimulation der Knochenmarkhämatopoese und zum anderen das erhöhte Pooling von hämatopoetischen Präkursoren in der Milz. Dieses gilt nicht für die Thrombopoese in der Milz, da Megakaryozyten in der Milz bei Autopsiefällen von hämatologisch gesunden Individuen in den meisten Fällen erst nach einer verlängerten Periode von Zirkulationsstörungen entdeckt wurden. Das Vorkommen von Megakaryozyten in der Milz ist sehr typisch für Patienten deren Knochenmark durch Infiltrate maligner Tumoren sowie durch eine Osteopetrosis verdrängt oder durch die verschiedenen Anämien stark aktiviert wurde. Unter diesen Bedingungen dürfte sich die Milzhämatopoese zur Kompensation des Knochenmarkausfalls entwickeln, während bei Leberzirrhose die Erythro- und Granulopoese als Ergebnis der Knochenmarkhyperplasie und des erhöhten Poolings der zirkulierenden Präkursoren auftritt (PALITZSCH et al. 1987). Einige Autoren vermuten eine Beziehung zwischen Splenektomie und kutaner Manifestation. Nach einer Untersuchung von SCHOFIELD et al. (1990) ging bei fünf von zehn Patienten vor einer kutanen EMH eine Splenektomie voraus. Die Entfernung der Milz soll die anderen Organe zur EMH stimulieren (SCHREIBMAN et al. 1988).

Eindeutig ist die Funktion der umgebenden Stromazellen, die verschiedene Interleukine ausschütten und damit das Milieu bestimmen. Sie sind in dem Prozess der hämatopoetischen Zellbildung von Bedeutung (von SCHWEINITZ et al. 1995). Der genaue Mechanismus der Informationsübermittlung, bei welcher es letztendlich zu einer extramedullären Blutbildung kommt, ist noch nicht bekannt.

Für die Bildung einer besonderen Form der Erythrozyten, den Dakrozyten, wird auch die EMH diskutiert. Weitere Ursachen könnten die Knochenmarkfibrose oder eine abnorme Stammzelle sein, aus der die Erythrozyten hervorgehen. Die Milz spielt bei der Entstehung nur eine untergeordnete Rolle, obwohl die Dakrozyten nach Milzektomie bei primärer Myelofibrose verschwinden. Hier könnten die Erythrozyten, wenn sie die Milzsinus passieren, ihre besondere Form bekommen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass ein Ansteigen der Dakrozyten im peripheren Blut eine EMH in der Milz widerspiegelt. Diese einzigartige Form der Erythrozyten ist demnach wahrscheinlich eine direkte Konsequenz der EMH oder resultiert durch die Passage durch eine nicht näher beschriebene abnorme Milz (FAROLINO et al. 1986).

Die Hypothese von FRESEN (1960), nach der die EMH ein eigenständiges Krankheitsbild sein soll, konnte nicht bestätigt werden, da bei den in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Krankenberichten der Literatur ausnahmslos die jeweiligen Grundleiden der Patienten diagnostiziert wurden. Sie scheint im Gegenteil ein Phänomen eines definierten Krankheitskomplexes zu sein. Bezüglich der Grunderkrankung bei den Patienten mit einer EMH konnte kein Geschlechtsunterschied gefunden werden.

CHAO et al. (1986) geben die Wahrscheinlichkeit einer EMH bei Patienten mit Thalassämia major mit 15 % an. Bei den anderen Thalassämieformen, der Thalassämia intermedia und der Thalassämia minima sowie bei anderen Anämieerkrankungen soll das Auftreten der EMH-Herde geringer sein (PAPAVASILOU und SANDILOS 1987). Tatsächlich hatten bei der vorliegenden Untersuchung die unter 30jährigen männlichen und weiblichen Patienten überdurchschnittlich häufig eine β -Thalassämie. Bei den über 60jährigen Patienten beiderlei Geschlechts ist die CMGM das am häufigsten auftretende Grundleiden gewesen. Eine Untersuchung nach MASSA et al. (2000) konnte durch die Literaturrecherche bestätigt werden, wonach die EMH bei myeloproliferativen Erkrankungen gewöhnlich in der Milz und der Leber gefunden wird. Die häufigste Erkrankung der Patienten in der Literatur mit Milz- oder Leber-Hämatopoese war die CMGM. Aber auch andere parenchymatöse Organe wurden befallen. Bei den Patienten im Alter

zwischen 31 und 60 Jahren stellen sich die Grundleiden bei der Gegenüberstellung heterogen dar. Die β -Thalassämie, die CMGM aber auch unter die Klassifizierung „sonstige“ fallende Erkrankungen wie Entzündungen, Myokardinfarkt und Down-Syndrom (Tabelle 5.1) waren gleichhäufig bei den Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts mit einer EMH gefunden worden.

Bestätigt werden konnte eine Untersuchung von LEE et al. (1996), in der Mehrzahl der berichteten Fälle von EMH im Spinalkanal zwischen der zweiten und dritten Lebensdekade auftraten. Es konnte auch gezeigt werden, dass die meisten EMH-Fälle unter 30 Jahren in der Nähe des Spinalkanals bzw. nicht-organgebunden auftraten. Damit konnte eine Annahme von MEARA et al. (1998), dass bei angeborenen Anämien die EMH häufig paravertebral gefunden wird, belegt werden. Vermutlich ist die nicht-organgebundene Lokalisation der EMH entgegen der Auffassung von PALITZSCH et al. (1987) vom Geschlecht abhängig. Es ergab sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied zugunsten des männlichen Geschlechts bei der nicht-organgebundenen EMH. Von 192 Männern hatten 114 mindestens einen nicht-organgebundenen Blutbildungsherd. Bei den 125 Frauen wurde in 51 Fällen mindestens eine nichtorgangebundene EMH diagnostiziert. Bei der näheren Betrachtung der paravertebralen Lokalisation konnte die Feststellung von KAUFMANN et al. (1991) bestätigt werden, dass die EMH bevorzugt in Höhe der Brustwirbelkörper 3 bis 11 auftrat. Der Grund für diese Prädispositionsstelle konnte nicht gefunden werden.

Das Durchschnittsalter der Patienten aus der Online-Literatur war 47,7 Jahre. Dieser Altersdurchschnitt liegt deutlich niedriger als von YUSEN und KOLLEF (1995) ermittelt wurde. Demnach sollte sich das Alter der EMH-Patienten im Mittel in der sechsten bis siebenten Lebensdekade befinden.

Eine besondere Rolle für die Entstehung der extramedullären Blutbildung scheint die Splenektomie zu spielen, da die Läsionen der Haut bereits nach Stunden bis Monaten nach der Milzentfernung auftreten (HOCKING et al. 1984, TANAKA et al. 2001). Wahrscheinlich ist die Splenektomie auch ein Grund, jedoch nicht der Hauptfaktor, im Sinne einer Beschleunigung des Entstehungsprozesses für die EMH in Organen wie Leber, Lymphknoten, Niere, Lunge und Pleura (SCHREIBMAN et al. 1988, TANAKA et al. 2001).

Unter den Patientenfällen der Online-Literatur waren Leber und Milz nach der nicht-organgebunden Lokalisation die bevorzugten Orte der EMH. Sie gehören zu den Organen, die für die physiologische Blutbildung während der embryonalen Phase verantwortlich sind (KAUFMANN et al. 1991). In absteigender Reihenfolge ähnlich der Beobachtung von SILVERSTEIN et al. (1973) waren die weiteren Gewebeprädispositionsstellen für die EMH: Niere, Hirn, Lymphknoten und Herz. Wahrscheinlich gab die eindrucksvolle Symptomatik der intrakraniellen EMH Anlass zu einer Veröffentlichung und führte damit zu einer unerwartet hohen Häufigkeit dieser Fälle in der Online-Literatur.

Eine Sonderstellung unter den Patienten nahmen die Neugeborenen ein. DA COSTA et al. (1974) sprachen von einer physiologischerweise vorkommenden EMH bei Neugeborenen. Mit der Annahme, dass die physiologische Blutbildung in Leber und Milz beim Ungeborenen auch nach der Geburt bestehen bleibt, könnte man von einer persistierenden EMH sprechen. Tatsächlich war die überwiegende Zahl der EMH-Befunde in absteigender Reihenfolge in Lunge, Leber und Milz erbracht worden. In einzelnen Fällen waren Auge, Haut, Pleura und Herz genannt. Die Fälle der Neugeborenen mit EMH zeigen, dass sich die Blutbildungsherde in kurzer Zeit entwickeln können, wenn man davon ausgeht, dass die physiologische EMH intrauterin persistiert.

6.2.2 Retrospektive Studie am Institut für Pathologie des HELIOS Klinikums Bad Saarow und Vergleich mit Ergebnissen der Literaturrecherche

Bis 1990 wurden jährlich 180 bis 370 Obduktionen im Institut für Pathologie in Bad Saarow durchgeführt. Die Obduktionszahlen gingen seit dem Jahr 1991 deutlich zurück. Es wurden durchschnittlich nur noch 127 Sektionen durchgeführt (Höhne 2004). Die Gründe für die verringerte Obduktionsfrequenz sind in der veränderten Rechtssituation nach der Vereinigung Deutschlands zu finden. Der Rückgang der Sektionszahlen verbunden mit einer nicht möglichen autopsischen Diagnostik von zu Lebzeiten vermuteten extramedullären Blutherden wirkt sich negativ auf die Aussagekraft der statistischen Erhebungen aus. Wichtige Zusammenhänge zwischen bestehender Erkrankung und erfolgter Therapie gehen verloren.

Es wurden lediglich die Patientendaten mit Hinweisen auf eine extramedulläre Blutbildung in die statistische Auswertung einbezogen.

Am Sektions- und Biopsiematerial mit Hinweisen auf eine EMH zeigten sich bezüglich der Grundleiden ähnliche Tendenzen. Ergebnisse der retrospektiven Studie belegten, dass annähernd

50 % der Patienten mit EMH an primär neoplastischen hämatopoetischen Erkrankungen litten. Im Unterschied zu den Literaturfallberichten, wo jeweils 40 % der Patienten von PNEHS bzw. von PNNEHS betroffen waren. Etwa 25 % der Patienten mit Hinweisen auf eine EMH hatten in der retrospektiven Studie primäre nicht-neoplastische Veränderungen bezüglich des hämatopoetischen Systems. Neoplasien als Grunderkrankungen, die nicht das hämatopoetische System betrafen und andere Erkrankungen waren im eigenen Untersuchungsmaterial sowie in den Literaturfallberichten weniger zahlreich.

Entsprechend des Manifestationsgipfels der beiden häufigsten Grunderkrankungen waren die Patienten in der Literaturrecherche mit β -Thalassämie in über 80 % der Fälle unter 30 Jahren. Die CMGM kam bei fast 50 % der über 60jährigen männlichen und weiblichen Patienten am häufigsten vor.

Anders als unter den Literaturfallberichten mit EMH waren unter den Sektionsberichten die Erkrankungen der 31 bis 60jährigen Non-Hodgkin-Lymphome und bei den über 60jährigen refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten und myeloische Leukämie am häufigsten als Grunderkrankungen diagnostiziert worden. Bei den männlichen Patienten, die einer Biopsiediagnostik zugeführt wurden, war die CMGM in allen Altersklassen häufig eine Grunderkrankung. Bei den unter 30jährigen Frauen war die essentielle Thrombozythämie und in den anderen Altersklassen ebenfalls wie bei den Männern die CMGM die häufigste angegebene Grunderkrankung, bei der eine EMH diagnostiziert wurde.

Das Durchschnittsalter der Patienten aus dem Sektionsgut war ähnlich dem der Patienten aus dem Biopsiegut bei 64 Jahren bzw. 59 Jahren. Abweichend gegenüber der retrospektiven Studie waren in den Literaturfallberichten die Patienten beiderlei Geschlechts im Mittel 47,7 Jahre alt.

Die Häufigkeit der Grunderkrankungen bei denen das Knochenmark involviert ist, lässt sich zum Teil auf die Struktur des Patientenguts für die retrospektive Studie zurückführen. Da das Institut für Pathologie des Klinikums Bad Saarow als Tumorzentrum Einzugsgebiet für Tumorkranken ist, wird der Anteil der Patienten mit Tumorleiden bzw. Erkrankungen, bei denen das Knochenmark einbezogen ist, im Sektions- und Biopsiegut verhältnismäßig häufig vorkommen.

Bei dem Vergleich der verschiedenen EMH-Lokalisationen war bei den Patienten nach Biopsie besonders häufig das Knochenmark mit Hinweisen für eine EMH gefunden worden. Dieses ist durch clusterförmig angeordnete bizarre Megakaryozyten in den Marksinus charakterisiert. Zusätzlich war eine ungeordnete Granulopoese und vermehrt Vorstufen der Erythropoese, welche

nicht in echten Erythra auftraten, kennzeichnend. Die Diagnose einer EMH durch Knochenmarkbiopsie wird dann gestellt, wenn innerhalb der Blutgefäße im Knochenmark kernhaltige hämatopoetische Zellen und Zellcluster gesehen werden, die der Megakaryo- und Erythropoese zuzuordnen sind. Diese Zellen können aus dem Knochenmark selbst gelangt sein (was am häufigsten der Fall sein dürfte, weil diese Zellen nicht die kleinen Kapillaren der Kreislaufperipherie passieren dürften). Darüber hinaus wäre jedoch auch denkbar, dass eine EMH in einem anderen Organ als dem Knochenmark bestehen könnte und sich die genannten Zellen tatsächlich über die Blutzirkulation ins Knochenmark begeben haben. In diesem Falle müsste natürlich auch im Rahmen der Diagnostik nach anderen EMH Lokalisationen gesucht werden.

Lässt man die nicht-organgebundenen Blutbildungsherde unberücksichtigt, ist die absteigende Reihenfolge der bevorzugten Organe in Literatur- und retrospektiver Studie ähnlich. Milz und Leber sind in beiden Studien die am häufigsten bevorzugten Gewebe. Die Lymphknoten wurden bei den Patienten der Literaturfallberichte weniger häufig als Hirn und Haut mit einem EMH-Herd entdeckt. Bezogen auf das Geschlecht konnte außer für die nicht-organgebundene Lokalisation keine Bevorzugung festgestellt werden. Die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Altersklasse sind bei Patienten nach Sektion und Biopsie unter Vorbehalt zu werten, da die Patientenzahl für Signifikanzberechnungen zu gering war. Nach Auswertung der Literaturfälle zur extramedullären Blutbildung scheint dagegen ein Organbefall bei steigendem Alter der Betroffenen wahrscheinlich. Bei Patienten unter 30 Jahren ist die nicht-organgebundene Lokalisation (paraspinal) am häufigsten.

6.3 Weiterführende Gedanken

Diagnose von metastasierenden Karzinomen

Der Nachweis von Megakaryozyten in serösen Flüssigkeiten könnte auf eine fortgeschrittene „hämatopoetische Systemerkrankung“ hindeuten, da nach Untersuchungen von KUMAR und NAYLOR (1980) die EMH-Herde ihrer untersuchten Patienten mit drei multiplen Myelomen, einer chronischen myeloischen Leukämie und einem lymphozytischen Lymphom assoziiert waren.

Auch NEIMAN (1995) stellte im Rahmen einer retrospektiven Studie bei allen 31 Autopsien mit Knochenmarkmetastasen von 1982 bis 1987 fest, dass diese Fälle immer mit Leukoerythroblastose und trilinearer extramedullärer Hämatopoese, hier jedoch in der Milz assoziiert waren.

MUNN et al. (1998) postulieren, dass die hepatozelluläre karzinom-induzierte EMH und die Erythrozytose häufiger zusammen auftreten, als es bisher festgestellt wurde, da beide aus einer unregelmäßigen Erythropoetinproduktion resultieren. In-Vitro Studien konnten zeigen, dass das hepatozelluläre Karzinom Erythropoetin produziert. Zwei prinzipielle Gründe weshalb die EMH noch nicht so oft bei Leberkarzinompatienten gefunden worden ist, könnte erstens sein, dass die Blutbildungsherde sich in solchen Lokalisationen befinden, wo sie keine Beschwerden verursachen. Ein zweiter Grund, der in Erwägung zu ziehen ist, besteht in dem späten präfinalen Auftreten einer EMH, so dass der Tod des Patienten vor der Entdeckung des EMH-Herdes eintritt. Der direkte kausale Zusammenhang zwischen Leberkarzinomentstehung und der extramedullären Hämatopoese ist jedoch noch zu untersuchen. Hierbei könnten retrospektive Untersuchungen an Autopsiematerial weitere Erkenntnisse bringen.

GARCIA-RIEGO et. al. (1998) vermuten auch einen direkten Zusammenhang zwischen dem Erscheinen einer EMH in Pleuraflüssigkeiten und Lungentumoren, da bei zwei von drei geschilderten Patientenfällen eine Pleura-EMH den ersten Hinweis auf Lungentumormetastasen gab bzw. daraufhin ein primärer Lungentumor gesucht wurde.

Abstoßungsreaktion nach Knochenmarktransplantation

Ein Beitrag von KAZAMA et al. (1996) lenkt die Untersuchung von Abstoßungsreaktionen nach allogener Knochenmarktransplantation auf die EMH, denn nach einer zunächst erfolgreichen Knochenmarktransplantation bei einem 7jährigen Jungen, begann nach vier Monaten ein paradoxes Absinken der BFU-E im Knochenmark trotz ziemlich gleichmäßigen Ansteigens der Zahl der kernhaltigen Zellen. Das bedeutet, dass die erythropoetischen Vorläuferzellen ihre Fähigkeit zur Differenzierung verloren haben. Die Autopsie zeigte, dass das Knochenmark durch eine diffuse Proliferation von CD68+ Makrophagenlinien besetzt war. Diese Proliferation von Makrophagen dürfte ein Ergebnis der Graft versus host reaction sein. Es wurde in der Milz eine EMH gefunden und angenommen, daß die hämatopoetischen Zellen ihren Ursprung in den Spenderzellen hatten. Unter anderem wird die EMH für die GVHR mit verantwortlich gemacht. Demzufolge wären weitere Untersuchungen zum Vorkommen und zur Bedeutung der EMH bei Patienten mit GVHR interessant.

7 Zusammenfassung und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Phänomen der extramedullären Hämatopoese hinsichtlich seiner Häufigkeit, dem klinischen Erscheinungsbild und Verhalten sowie hinsichtlich bestehender Zusammenhänge zu Grunderkrankung, Alter und Geschlecht zu untersuchen. Dazu wurde eine Literaturanalyse und eine retrospektive Auswertung von Biopsie- und Autopsiematerial des Klinikums Bad Saarow durchgeführt.

Die Auswertung der zugänglichen Fachliteratur ergab, dass die EMH ausschließlich mit einer eindeutig zuzuordnenden Grunderkrankung assoziiert ist. Bei Patienten unter dem 30igsten Lebensjahr war die β -Thalassämie bei beiden Geschlechtern dominierend. Bei Patienten ab dem 6. Lebensjahrzehnt kam die chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose auffallend häufig vor. Bei Patienten zwischen dem 30igsten und 60igsten Lebensjahr sind β -Thalassämie und CMGM gleichermaßen stark vertreten aber in über 60 % der Fälle waren andere Grunderkrankungen genannt, welche primär nicht das hämatologische System betrafen.

Die häufigste Lokalisation in den Fallberichten war die nicht-organgebundene (165 Nennungen). Darunter zählten die Blutbildungsherde, die paraspinal (106 Nennungen), präsakral (8 Nennungen) und retroperitoneal (5 Nennungen), im Becken (9 Nennungen), im Mediastinum (26 Nennungen), im Sinus sphenoidalis (1 Nennung), im Sinus maxillaris (2 Nennungen), in Peritoneum/Mesenterium (5 Nennungen) vorkamen. Weitere häufige EMH-Orte in absteigender Reihenfolge waren die Milz, Leber, Hirn, Haut und Lymphknoten.

Vermutlich sind die verschiedenen EMH-Lokalisationen mit einer bestimmten Grunderkrankung verbunden. Denn wurde eine EMH paraspinal gefunden, so war meist die β -Thalassämie die Grunderkrankung des Patienten. Rund die Hälfte der Patienten mit einer Milz- oder Leber-EMH hatten eine CMGM.

Einen signifikanten Geschlechtsunterschied ergab sich durch die Literaturrecherche bei der nicht-organgebunden Lokalisation der extramedullären Blutbildungsherde. Hier waren die männlichen Patienten unter 30 Jahren auffallend häufig betroffen. Befand sich ein Blutbildungsherd paraspinal, so war er meist in Höhe der Wirbelkörper 3 bis 11. Sehr selten waren Blutbildungsherde in der Nähe der Halswirbelkörper. Die EMH war nur gelegentlich zu Lendenwirbel und Kreuzbein benachbart.

Verbunden mit dem Manifestationsgipfel der CMGM um das 60. Lebensjahr werden wahrscheinlich mit steigendem Patientenalter die Gewebepredilektionsstellen von paraspinal zu den Organen wie Milz, Leber, Niere, Lymphknoten verlegt.

Eine besondere Rolle bezüglich der Genese und Ätiologie nehmen die Neugeborenen ein. In der Literatur waren 19 EMH-Fälle von Säuglingen beschrieben worden, wobei immer eine Grunderkrankung zugeordnet werden konnte. Angeborene Malformationen wie Down-Syndrom, Muskelreifungsstörung und angeborener Herzfehler sowie angeborene Infektionen (Syphilis, Hepatitis, Zytomegalie) waren die meistgenannten Grunderkrankungen. Die bevorzugten Orte der EMH bei den Säuglingen waren Lunge (5 Nennungen), Leber (4 Nennungen), Milz (3 Nennungen), Niere und Hirn (jeweils 2 Nennungen). In einzelnen Fällen waren Herz, Pleura, Auge, Haut und Skelettmuskel befallen. Ob diese klinisch beeindruckenden EMH-Herde wegen einer angeborenen Grunderkrankung persistieren und man sie physiologisch nennen soll, bleibt ungeklärt.

Die makroskopischen Befunde der EMH variierten je nach Lokalisation. In der Haut und den parenchymatösen Organen waren die EMH-Herde meist als Knötchen bzw. paravertebral als rund bis gelappt bezeichnet worden. Sie wechselten in ihrer Größe von wenigen Millimetern bis zu 15 Zentimeter. Alle extramedullären Hämatopoeseherde waren scharf umschrieben. Die Farbe der Befunde war rot bis braun. Histologisch waren die EMH-Herde durch Vorstufen der roten und weißen Blutreihe und daneben noch durch Plasmazellen, Makrophagen, Megakaryozyten bzw. atypische Megakaryozyten und Lymphozyten gekennzeichnet. In der nicht-organgebundenen Lokalisation war die Fibrosierung, die der dem Knochenmark ähnlich war, auffällig.

In der Literatur wurde pathogenetisch zwischen „extraossaler“ und „paraossaler extramedullärer Hämatopoese unterschieden (siehe Abbildung 7.1). Die „extraossale“ EMH entsteht, indem durch nicht näher beschriebene Ursachen schlafende Zellen (entsprechend der Induktions- und Migrationstheorie siehe Kapitel 2.2.4) aktiviert werden. Sie wird im Abdomen bzw. in Organen gefunden. Die „paraossale“ EMH wird durch Knochenmarkextrusion (entsprechend der Herniationstheorie) hervorgerufen und soll ausschließlich in der Nähe des Spinalkanals gefunden werden.

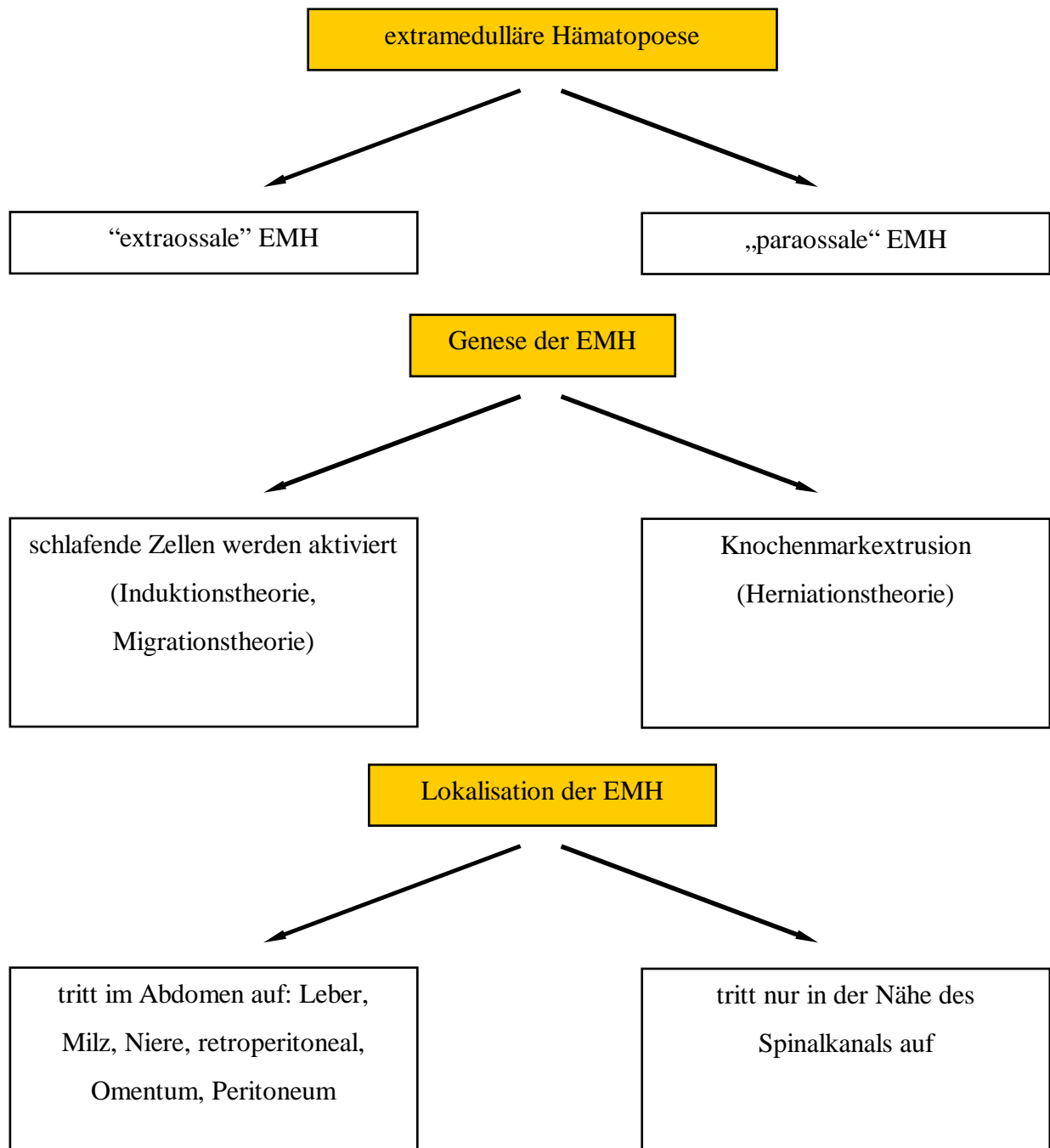


Abbildung 7.1: Zusammenfassung zur Pathogenese der extramedullären Hämatopoese (in Anlehnung an SHAWKER 1987)

Zur Ätiologie der EMH ergab die Literaturrecherche 2 Theorien. Auf der einen Seite soll eine EMH durch Kompensation eines insuffizienten Knochenmarks auf der anderen Seite induktiv durch nicht näher beschriebene Zytokine hervorgerufen werden (siehe Abbildung 7.2). Die EMH, welche durch Kompensation entsteht, ist in Organen, welche wahrscheinlich die hämatopoetische Potenz beibehalten, zu finden. Die neoplastische EMH tritt nach WARD and BLOCK (1971) in Nachbarschaft von Entzündung, Nekrose und Karzinomen auf.

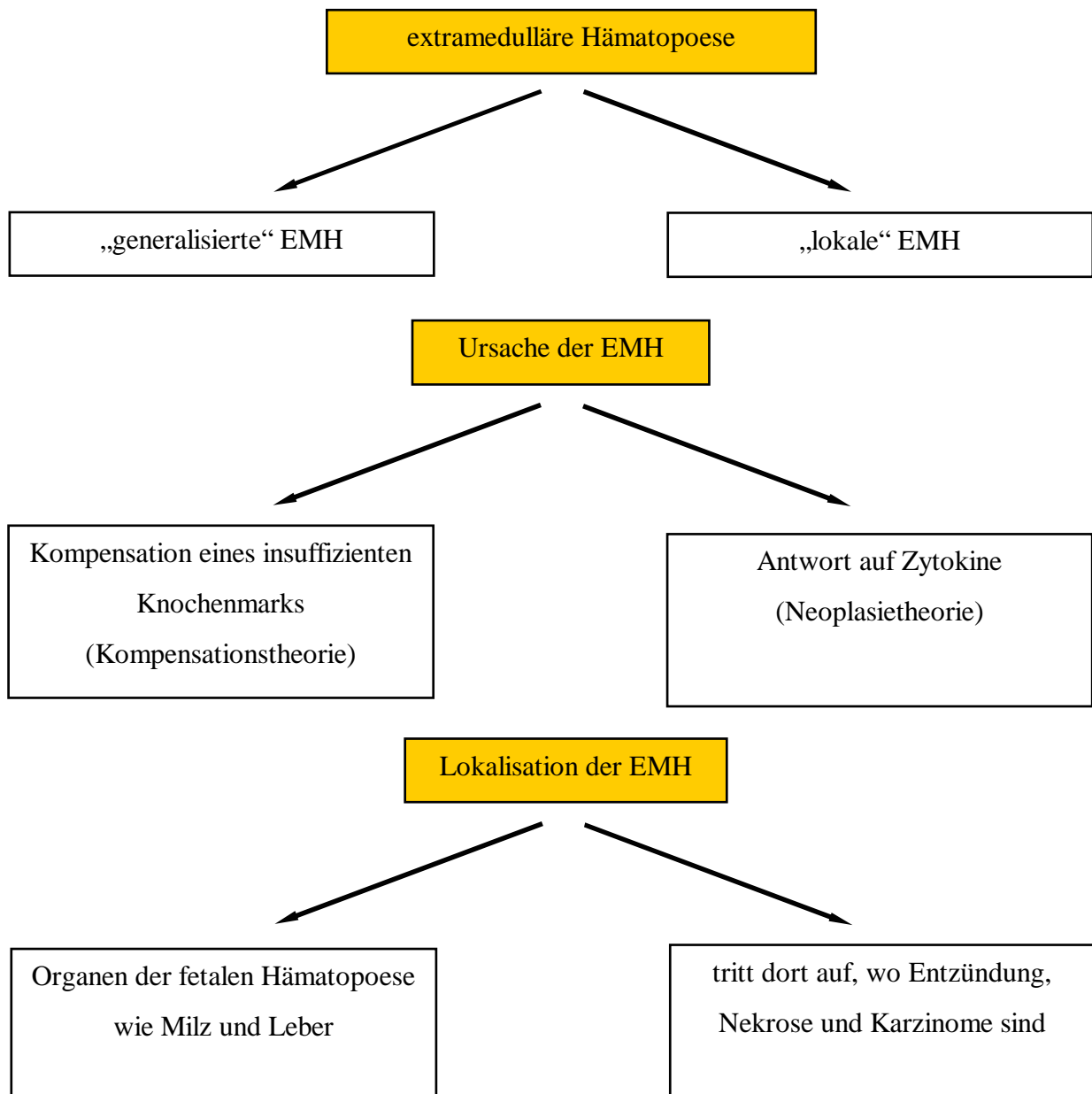


Abbildung 7.2: Zusammenfassung zur Ätiologie der extramedullären Hämatopoese (in Anlehnung an WARD und BLOCK 1971)

Es ist zu vermuten, dass je nach Möglichkeit der räumlichen Expansion bzw. der möglichen Verdrängung der Nachbarstrukturen, sich die Symptome einer EMH zeitlich verschieden schnell manifestieren. In einer knöchernen Umgebung, in welcher sich z.B. das Mittelohr befindet, wäre demnach bei angenommen gleicher Wachstumsgeschwindigkeit in allen Lokalisationen ein früheres Einsetzen der Symptome zu erwarten, als es beispielsweise im Bauchraum der Fall wäre. Diese Hypothese ist jedoch in klinischen Studien genauer zu untersuchen bzw. es bleibt zu überprüfen von welchen weiteren Faktoren das zeitliche Einsetzen der Symptome bestimmt wird. In der Literatur waren zur Beantwortung dieser Frage nur wenige dokumentierte Angaben enthalten.

Aus Literaturstudie und retrospektiver Studie sind folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Es konnte aus der Literaturstudie eine signifikante Geschlechtsbevorzugung der nicht-organgebundenen Lokalisation der extramedullären Blutbildung für das männliche Geschlecht gezeigt werden. Unter nicht-organgebundener Lokalisation sind die Angaben paravertebral, präsakral, im Beckenraum, mediastinal sowie retroperitoneal zu verstehen. Alle weiteren Orte der extramedullären Blutbildung scheinen geschlechtsunabhängig zu sein.
2. Für das symptomatische Auftreten der extramedullären Hämatopoese war ein Häufigkeitsgipfel für Patienten aus der Literaturstudie im Alter zwischen 30 und 60 Jahren bzw. für Patienten aus der retrospektiven Studie zwischen 50 und 69 Jahren ermittelt worden. Aus dem Vergleich beider Studien ist ein Häufigkeitsgipfel für das Auftreten der extramedullären Blutbildung für Patienten im Alter zwischen 50 und 60 Jahren zu vermuten. Dieses müsste jedoch in weiteren Studien überprüft werden.
3. Die extramedulläre Blutbildung ist kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern konnte fast ausnahmslos einer vorwiegenden chronischen myeloproliferativen Grunderkrankung zugeordnet werden.

In lediglich 2,2 % der Fälle in der Literaturstudie konnten keine eindeutigen Grundleiden ermittelt werden.

4. Es konnte wegen der geringen Fallzahl keine signifikante Korrelation zwischen der Grunderkrankung der Patienten und der Lokalisation der extramedullären Hämatopoese gezeigt werden. Es war jedoch tendenziell festzustellen, dass die paravertebrale Lage der extramedullären Blutbildung häufig mit einer β -Thalassämie und die Milz- und Leber-

Hämatopoese häufig mit einer chronischen megakaryozytär-granulozytären Myelose verbunden war.

5. Die EMH könnte durch die Verdrängung der medullären Blutbildung eine kompensatorische Funktion haben und kann ähnlich dem Knochenmark fibrosieren.
6. Die Morphologie der EMH-Herde ist bezüglich der verschiedenen Orte im menschlichen Körper und dem Grundleiden der Patienten nicht gleich. Sie unterscheiden sich hauptsächlich im Grad der Fibrosierung, in dem verschiedenen Dominieren der drei Blutzelllinien und in der Herdgröße.
7. Zur Unterscheidung einer neoplastischen von einer reaktiven EMH müsste in den zukünftigen histologischen Befunden besonders auf Kernatypien geachtet und diese dokumentiert werden. Zur Untermauerung der Diagnose einer extramedullären Blutbildung ist eine Biopsie des verdächtigen Gewebes unerlässlich. Beweisend für eine extramedulläre Hämatopoese ist der histologische Nachweis von Vorläuferzellen der roten und weißen Reihe.
8. Bei bekannten Grunderkrankungen wie den verschiedenen Formen der Thalassämie sowie bei myeloproliferativen Erkrankungen, z.B. bei der chronischen megakaryozytär-granulozytären Myelose ist bei der Differentialdiagnostik ein extramedullärer Blutbildungsherd immer in die Überlegungen einzubeziehen.
9. Die klinischen Manifestationen der EMH-Läsionen lassen sich durch die Kompression der umliegenden Gewebe, Blutung oder Obstruktion erklären (SWANSON et al. 1994, MEARA et al. 1998).

8 Literaturverzeichnis

Aarabi B, Haghshenas M, Rakeii V:

Visual failure caused by suprasellar extramedullary hematopoiesis in beta thalassemia: case report. *Neurosurgery*. 1998; 42(4): 922-6.

Abbassioun K, Amir-Jamshidi A:

Curable paraplegia due to extradural hemopoietic tissue in thalassemia. *Neurosurgery*. 1982; 11: 804-807.

Abbitt PL, Teates CD:

The sonographic appearance of extramedullary hematopoiesis in the liver. *J Clin Ultrasound*. 1989; 17: 280-2.

Abboud M, Morcos SK:

Haematopoiesis in the liver: the role of ⁹⁹Tcm. *The British Journal of Padiology*. 1991; 2: 564.

Abdel Dayem HM, Rosen G, El Zeftawy H, Naddaf S, Kumard M, Atay S, Cacavio A:

Fluorine-18 Fluodeoxyglucose splenic uptake from extramedullary hematopoiesis after granulocyte colony-stimulating factor stimulation. *Clin Nucl Med*. 1999; 24(5): 319-22.

Adams BK, Jacobs P, Byrne MJ, Bird AR, Boniaczuk J:

Fe-52 Imaging of Intrathoracic extramedullary hematopoiesis in a patient with β -thalassemia. *Clin Nucl Med*. 1995; 20(7): 619-22.

Adams BK, Smuts NA:

The detection of extramedullary hematopoiesis in a patient with osteopetrosis. *Eur J Nucl Med*. 1989;15: 803-04.

Adams LC, Tham KT, Ross PH, Flatter WD:

Significance of Megakaryocytes in pleural fluid.

Acta Cytologica. 1995; 39(3): 606-8.

Alam R, Padmanabhan K, Rao H:

Paravertebral mass in a patient with thalassemia intermedia.

Chest. 1997; 112(1): 265-7.

Aliberti B, Patrikiou A, Terentiou A, Frangatou S, Papadimitriou A:

Spinal cord compression due to extramedullary haematopoiesis in two patients with thalassaemia:

Complete regression with blood transfusion therapy.

J Neurol. 2001; 248(1): 18-22.

Amirjamshidi A, Abbasioun K, Ketabchi SE:

Spinal extradural hematopoiesis in adolescents with thalassemia. Report of two cases and review of the literature.

Child Nerv Syst. 1991; 7: 223-225.

Anderson C, Duggan C, Kealy WF:

Extramedullary haematopoiesis in the central nervous system: an unusual cause of epilepsy.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1987 May; 50(5): 640-1.

Angelucci E, Baronciani D:

Extramedullary bone marrow tumor in thalassemia.

Haematologica. 1994; 79: 393-394.

Anonymous:

Spinal cord compression in thalassaemia.

Lancet. 1982; 1: 664-665.

Applebaum EL, Frankel A:

Extramedullary hematopoiesis of the middle ear.

Am J Otolaryngol. 1989 Jul-Aug; 10(4): 287-90.

Arnold R, Calvo W, Heymer B, Schmeiser T, Heimpel H, Kubanek B:

Extramedullary haemopoiesis after bone marrow transplantation.

Scand J Haematol. 1985; 34: 9-12.

Ask-Upmark E:

Tumor simulated intrathoracic heterotopias of bone marrow.

Acta Radiol. 1945; 26: 425-439

Asakura S, Colby TV:

Agnogenic myeloid metaplasia with extramedullary hematopoiesis and fibrosis in the lung. Report of two cases.

Chest. 1994 Jun; 105(6): 1866-8.

Au WY, Kwong YL, Lie AK, Ma SK, Liang R:

Extramedullary relapse of leukemia following allogenic bone marrow transplantation.

Hematol Oncol. 1999; 17(2): 45-52.

Austin R, Melhem RE:

Pulmonary changes in congenital syphilis.

Pediatr Radiol. 1991; 21(6): 404-5.

Aydingöz Ü, Oto A, Cila A:

Spinal cord compression due to epidural extramedullary haematopoiesis in thalassaemia: MRI.

Neuroradiology. 1997; 39: 870-72.

Bacchi CE, Rocha N, Carcalho M, Schmitt D, Schmitt F, Franco M:

Immunohistochemical characterization of probable intravascular haematopoiesis in the vasa rectae of the renal medulla in acute tubular necrosis.

Pathol Res Pract. 1994 Nov; 190(11): 1066-70.

Bachleitner-Hofmann-T, Gisslinger H:

The role of interferon- alpha in the treatment of idiopathic myelofibrosis.

Ann Hematol. 1999; 78(12): 533-538.

Badon SJ, Ansell J, Smith TW, Coslovsky R, Gill L, Woda BA:

Diabetes insipidus caused by extramedullary hematopoiesis.

Am J Clin Pathol. 1985 Apr; 83(4): 509-12.

Bain BJ, Clark DM, Lampert IA, Koch S:

Knochenmarkpathologie.

Blackwell Wiss.-Verl., Berlin 2000.

Baker SBC:

Intravascular haematopoiesis in the renal medulla in shock.

J Pathol Bacteriol. 1958; 75: 421-428.

Balogh K, O`Hara CJ:

Myeloid metaplasia masquerading as a urethral caruncle.

J Urol. 1986 Apr; 135(4): 789-90.

Barnes HM, Prchal JT, Scott CW:

Extramedullary blast transformation in the central nervous system in idiopathic myelofibrosis.

Am J Hematol. 1981; 11: 305-308.

Barosi G:

Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines.

J Clin Oncol. 1999 Sep; 17(9): 2954-70.

Bartlett RP, Greipp PR, Tefferi A, Cupps RE, Mullan BP, Trastek VF:

Extramedullary hematopoiesis manifesting as a symptomatic pleural effusion.

Mayo Clin Pro. 1995 Dec; 70(12): 1161-4.

Bartziota EN, Oehrle JS:

Megakaryocytes in a hemorrhagic pleural effusion caused by anticoagulant overdose.

Acta Cytol. 1986; 30: 163-165.

Bastion Y, Coiffier B, Felman P, Assouline D, Tigaud JD, Espinouse D, Bryon PA:

Massive mediastinal extramedullary hematopoiesis in hereditary spherocytosis: a case report.

Am J Hematol. 1990; 35: 263-265.

Begemann H, Rastetter J:

Atlas der klinischen Hämatologie.

Springer-Verlag, Berlin 1987.

Begemann, Rastetter:

Klinische Hämatologie.

Georg Thieme Verlag 1992; 4. überarb. und erw. Aufl.

Ben Bassat I, Hertz M, Selzer G, Ramot B:

Extramedullary hematopoiesis with multiple tumor-simulating mediastinal masses in a patient with β -thalassemia intermedia.

Isr J Med. 1977; 13: 1206-10.

Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C:

Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes.

Br J Haematol 1982; 51: 189-199.

Berge T:

Extramedullary haemopoiesis and metastases in the spleen.

Acta Path Microbiol Scand. 1974; 82: 507-513.

Boley TJ, Popek EJ:

Parvovirus infection in pregnancy.

Semin Perinatol. 1993; 17(6): 410-419.

Borgies P, Ferrant A, Leners N, Michaux JL, Bol A, Michel C, Cogneau M, Sokal G:

Diagnosis of heterotopic bone marrow in the mediastinum using ^{52}Fe and positron emission tomography.

Eur J Nucl Med. 1989; 15: 761-763.

Bove KE, Ianaccone ST, Vogler C:

Intramuscular hematopoiesis in hypotonic infants with type 1 muscle fiber dysmaturation.

Arch Pathol Lab Med. 1986 Mar; 110(3): 207-11.

Bradford Cr, Smith SR, Wallis JP:

Pericardial extramedullary haemopoiesis in chronic myelomonocytic leukaemia.

J Clin Pathol. 1993 Jul; 46(7): 674-5.

Bradley MJ, Metreweli C:

Sonography of extramedullary hematopoiesis of the liver.

AJR. 1990; 154: 900-1.

Bradley MJ, Metreweli C:

Ultrasound appearances of extramedullary haematopoiesis in the liver and spleen.

The British Journal of Radiology. 1990; 63: 816-18.

Brannan D:

Extramedullary hematopoiesis in anemias.

Bull John Hopkins Hospital. 1927; 41: 104-35.

Brans B, Roland J, De Meyer P, Servais J, Van Goethem J, Scalliet P:

Generalized bone marrow metastases: High liver uptake on bone marrow immunoscintigraphy associated with extramedullary hematopoiesis.

Clin Nucl Med. 1996; 21(1): 40-42.

Bredahl J:

Vergleich von Ergebnissen der ärztlichen Leichenschau mit Ergebnissen der Obduktion-Retrospektive Untersuchung am Obduktionsmaterial des Instituts für Pathologie Bad Saarow.

Diss. Med. Fak. Charité. Berlin 2006.

Bronn LJ, Paquelet JR, Tetelman MR:

Intrathoracic extramedullary hematopoiesis: appearance on 99mTc sulfur colloid marrow scan.

AJR. 1980; 134: 1254-1255.

Brown J, Leon G:

Subdural hemorrhage secondary to extramedullary hematopoiesis in polycythemic myeloid metaplasia.

Neurosurgery. 1984; 14: 588.

Bublely G, Come P, MacDougall D, Thurer R, Goldberg J:

Pericardial tamponade associated with myeloid metaplasia

Am J Hematol. 1983; 14:185-188.

Buetow PC, Perry JJ, Geyer CA:

Gd-DTPA enhancement in CNS extramedullary hematopoiesis

AJNR. 1990; 11: 411.

Caluser C, Scott A, Macapinlac H, Yeh S, Rosenfelt N, Farid B, Abdel-Dayem HM, Larson SM, Kalaigian H:

Extramedullary hematopoiesis assessment in a patient with osteopetrosis.

Clin Nucl Med. 1995 Jan; 20(1): 75.

Camaschella C, Saglio G, Pich PG, Canavoso P, Ferraris R, Bianco G, Mazza U:

Thoracic extramedullary hematopoiesis in thalassemia intermedia during adult life: a report of 9 cases.

Haematologica. 1981 Oct; 66(5): 613-26.

Cameron WR, Ronnert M, Brun A:

Extramedullary hematopoiesis of CNS in polycythemic myeloid metaplasia.

N Engl J Med. 1981;305: 765.

Campbell WE Jr, Weinstein BJ:

Sonographic appearance of pelvic extramedullary hematopoiesis.

J Ultrasound Med. 1986 Feb; 5(2): 103-4.

Casciaro S, D'Elia P, Sessarego M, Rosa F, Ghio R, Boccaccio P:

Blast transformation in serosal cavities in idiopathic myelofibrosis.

Haematologica. 1988; 73: 403-5.

Catinella FP, Boyd AD, Spencer FC:

Intrathoracic extramedullary hematopoiesis simulating anterior mediastinal tumor.

J Thorac Cardiovasc Surg. 1985; 89: 580-4.

Cauthen JC, McLaurin LP, Foster MT, Roberts M:

Spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis in two brothers.

J Neurosurg. 1968; 29: 529-531.

Celsing F, Hast R, Stenke L, Hansson H, Pisa P:

Extramedullary progression of multiple myeloma following GM-CSF treatment - Grounds for caution?

Eur J Haematol. 1992;49(2): 108.

Ch`en IY, Lynch DA, Shroyer KR, Schwarz MI:

Gaucher`s disease. An unusual cause of intrathoracic extramedullary hematopoiesis.

Chest. 1993 Dec; 104(6): 1923-4.

Cha I, Cartwright D, Guis M, Miller TR, Ferrell LD:

Angiolipoma of the liver in fine-needle aspiration biopsies.

Cancer. 1999; 87(1): 25-30.

Chaljub G, Guinto FC, Crow WN, Kumar R:

MRI diagnosis of spinal cord compression in beta-thalassemia.
Spine. 1991;16(5): 583-4.

Chang CS; Li CY; Liang YH; Cha SS:

Clinical features and splenic pathologic changes in patients with autoimmune hemolytic anemia and congenital hemolytic anemia.
Mayo Clin Proc. 1993; 68(8): 757-762.

Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan:

Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases.
Am J Surg Pathol. 1990; 14: 415-438.

Chao PW, Farman J, Kapelner S:

CT features of presacral mass: an unusual focus of extramedullary hematopoiesis.
J Comput Assist Tomogr. 1986 Jul-Aug;10(4): 684-5.

Chu KA, Lai RS, Lee CH, Lu JY, Chang HC, Chiang HT:

Intrathoracic extramedullary haematopoiesis complicated by massive haemothorax in alpha-thalassemia.
Thorax. 1999; 54:466-68.

Cianciulli P, Sorrentino F, Morino L, Massa A, Sergiacomi GL, Donato V, Amadori S:

Radiotherapy combined with erythropoietin for the treatment of extramedullary hematopoiesis in an alloimmunized patient with thalassemia intermedia.
Ann Hematol. 1996; 72:379-381.

Close AS, Taira Y, Cleveland DA:

Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis.
Ann Intern Med. 1958; 48: 421-427.

Coates GG, Eisenberg B, Dail DH:

TC-99m sulfur colloid demonstration of diffuse pulmonary interstitial extramedullary hematopoiesis in a patient with myelofibrosis. A case report and review of literature.

Clin Nucl Med. 1994; 19(12): 1079-84.

Colavita N, Orazi C, Danza SM, Falappa PG, Fabbri R:

Premature epiphyseal fusion and extramedullary hematopoiesis in thalassemia.

Skeletal Radiol. 1987; 16: 533-538.

Condon WB, Safarik LR, Elzi EP:

Extramedullary hematopoiesis simulating intrathoracic tumor.

Arch Surg. 1965; 90: 643-648.

Cook G; Sharp RA:

Spinal cord compression due to extramedullary haemopoiesis in myelofibrosis.

J Clin Pathol. 1994 May; 47(5): 464-5.

Cornfield DB, Shipkin P, Alavi A, Becker J, Peyster R:

Intracranial myeloid metaplasia: diagnosis by CT and Fe52 scans and treatment by cranial irradiation.

Am J Hematol. 1983; 15: 273-8.

Coyne JD, Burton IE:

Interstitial pneumonitis due to extramedullary hematopoiesis (EMH) in agnogenic myeloid metaplasia.

Histopathology. 1999 Mar; 34(3): 275-6.

Cramer EM, Vainschenker W, Vinci G, Guichard J, Breton-Gorius J:

Gray platelet syndrome: Immunoelectron microscopic localization of fibrinogen and von Willebrand factor in platelets and megakaryocytes.

Blood. 1985; 66: 1309-1316.

Creagh TM, Bain BJ, Evans DJ, Reid CD, Young RH, Flanagan AM:

Endometrial extramedullary haemopoiesis.

J Pathol. 1995 May; 176(1): 99-104.

Creagh TM, Evans DJ, Flanagan AM:

Endometrial extramedullary haematopoiesis.

J Pathol. 1993; 170: 395.

Cridler S, Kroszer-Hamati A, Krishnan K:

Isolated pancreatic extramedullary hematopoiesis.

Acta Haematol. 1998; 99(1): 38-40.

Crosbie OM, Reynolds M, McEntee G, Traynor O, Hegarty JE, O'Farrelly C:

In vitro evidence for the presence of hematopoietic stem cells in the adult human liver.

Hepatology. 1999; 29(4): 1193-1198.

Cunningham JJ:

Lymphographic appearance of nodal extramedullary hematopoiesis simulating lymphoma.

Lymphology. 1977; 10: 216.

Da Costa JL, Loh YS, Hanam E:

Extramedullary hemopoiesis with tumor simulating mediastinal masses in hemoglobin E-thalassemia disease.

Chest. 1974; 65: 210-212.

Dameshek W:

Some speculations on the myeloproliferative syndromes.

Blood. 1951; 6: 372-375.

Danza FM, Falappa P, Leone G, Pincelli G:

Extramedullary hematopoiesis.

AJR. 1982 Oct; 139(4): 837-8.

Dardi LE; Marzano M; Froula E:

Fine needle aspiration cytologic diagnosis of focal intrahepatic extramedullary hematopoiesis.
Acta Cytol. 1990 Jul-Aug; 34(4): 567-9.

De Geeter F, Van Renterghem D:

Scintigraphic diagnosis of intrathoracic extramedullary hematopoiesis in alcohol-related macrocytosis.
Clin Nucl Med. 1996; 37(3): 473-475.

De Klippel N, Dehou MF, Bourgain C, Schots R, De Keyser J, Ebinger G:

Progressive paraparesis due to thoracic extramedullary hematopoiesis in myelofibrosis.
J Neurosurg. 1993; 79: 125-7.

De Montpreville VT, Dulmet EM, Chapelier AR, Dartevelle PG, Verley JM:

Extramedullary hematopoiesis of the posterior mediastinum related to asymptomatic refractory anemia.
Chest. 1993 Nov; 104(5): 1623-4.

De Morais JC, Spector N, Lavrado FP, Nobre LF, de Mattos JP, Pulcheri W, Nucci M, Novis S, de Oliveira HP:

Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis in the proliferative phase of polycythemia vera.
Acta Hematol. 1996; 96(4): 242-4.

De Morales JR, Velez D, Subiza JL:

Ehrlich tumor stimulates extramedullary hematopoiesis in mice without secreting identifiable colony-stimulating factors and without engagement of host cells.
Experimental Hematology. 1999; 27: 1757-1767.

DiBella NJ, Silverstein MN, Hoagland HC:

Effect of splenectomy on teardrop-shaped erythrocytes in agnogenic myeloid metaplasia.

Arch Intern Med. 1977 Mar; 137(3): 380-1.

Dilly SA, Sloane JP:

Cellular composition of the spleen after human allogeneic bone marrow transplantation.

J Pathol. 1988 Jun;155(2): 151-60.

Dodge OG, Evans DM:

Haematopoiesis in a presacral fatty tumor (myelolipoma).

J Path Bact. 1956; 72: 313-317.

Dokal IS, Deenmamode M, Lewis SM:

Radioisotope studies in monitoring of Gaucher's disease and its treatment.

Clin lab Haemat. 1989; 11: 91-6.

Dore F, Cianciulli P, Rovasio S, Oggiano L, Bonfigli S, Murineddu M, Pardini S, Simonetti G, Gualdi G, Papa G, Longinotti M:

Incidence and clinical study of ectopic erythropoiesis in adult patients with thalassemia intermedia.

Ann Ital Med Int. 1992; 7: 137-140.

Douay L, Laporte JP, Lefrancois G, Najman A, Dupuy-Montbrun MC, Lopez M, Giarratana MC, Gorin NC:

Blood and spleen haematopoiesis in patients with myelofibrosis.

Leukemia Research. 1987; 11(8): 725-30.

Drevet D, Champion M, Joffre P, Jakubowicz B:

Thorakale extramedulläre Hämatopoese.

Annales de Radiologie. 1991; 34(6-7): 393-7.

Dutra HS, Rossi MI, Azevedo SP, el Cheikh MC, Borojevic R:

Haemopoietic capacity of colony-forming cells mobilized in hepatic inflammatory reactions as compared to that of normal bone marrow cells.

Res Immunol. 1997 Sep; 148(7): 437-44.

Elbers H, Stadt JVD, Wagenaar SS:

Tumor-simulating thoracic extramedullary hematopoiesis.

Ann Thorac Surg. 1980; 30:584-7.

Elgin VE, Connolly ES, Millar WS, Feldstein NA, Dwork AJ:

Extramedullary hematopoiesis within a frontoethmoidal encephalocele in a newborn with holoprosencephaly.

Pediatr Dev Pathol. 2001;4(3): 289-297.

Facon T, Goudemand J, Caron C, Zandecki M, Estienne MH, Fenaux P, Cosson A:

Simultaneous occurrence of grey platelet syndrome and idiopathic pulmonary fibrosis: A role for abnormal megakaryocytes in the pathogenesis of pulmonary fibrosis?

Br J Haematol. 1990; 74: 542-543.

Falk S:

EMH in pilomatricomas.

Am J Dermatopathol. 1996 Apr; 18(2): 218-9.

Farhi DC, Ashfaq R:

Splenic pathology after traumatic injury.

Am J Clin Pathol. 1996 Apr; 105(4): 474-8.

Farolino DL, Rustagi PK, Currie MS, Doebelin TD, Logue GL.

Teardrop-shaped red cells in autoimmune hemolytic anemia.

Am J Hematol. 1986 Apr; 21(4):415-8.

Fassina A, Fedeli U, Borsato S:

Extramedullary hematopoiesis of the thyroid gland diagnosed by FNA cytology: A case report.
Acta Cytol. 1999;43(6): 1181-1183.

Fedeli G, Certom M, Cannizzaro O, Forti G, Perniola R, Manna, Gambassi G:

Extramedullary hematopoiesis involving the esophagus in myelofibrosis.
Am J Gastroenterol 1990 Nov; 85(11): 1512-4.

Fernbach SK, Feinstein KA:

Extramedullary hematopoiesis in the kidneys in infant siblings with myelofibrosis.
Pediatr Radiol. 1992; 22(3): 211-2.

Fielding JR, Owens M, Naimark A:

Intrathoracic extramedullary hematopoiesis secondary to B12 and folate deficiency: CT appearance.
J Comput Assist Tomogr. 1991;15: 308-10.

Fliedner TM, Nothdurft W, Calvo W:

Das Stammzellsystem der Hämatopoese: physiologische und pathophysiologische Grundlagen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 1990; 74: 1-18.

Fliedner TM, Wandl UB, Calvo W:

Medulläre und extramedulläre Hämatopoese im Hund nach Ganzkörperbestrahlung und Transfusion von aus dem Blut gewonnenen Stammzellen.
Schweiz Med Wochenschr. 1982; 112: 1423-1429.

Fraizer GC, Patmasirawat P, Zhang X, Saunders GF:

Expression of the tumor suppressor gene WT1 in both human and mouse bone marrow.
Blood. 1995; 86(12): 4704-6.

Freedman MH, Saunders EF:

Haematopoiesis in the human spleen.
Experientia. 1981; 41: 192-199.

Freeman RK, Howden FM, Gable PS, Bethel KJ:

Extramedullary hematopoiesis presenting as an intraatrial mass in a patient with chronic myelogenous leukemia.

J Thorac Cardiovasc Surg. 1995 Aug; 110(2): 552-4.

Fresen O:

Orthologie und Pathologie der heterotopen Hämpoese.

Ergeb allg Pathol path Anat. 1960; 40: 139-198.

Frey BM, Rafii S, Crystal RG, Moore MAS:

Adenovirale Langzeit-Expression von Thrombopoietin in vivo: Ein neues Modell für myeloproliferatives Syndrom und Osteomyelofibrose.

Schweiz Med Wochenschr. 1998 OCT 17; 128(42): 1587-1592.

Friedman HD, Sanderson SO, Stein CK, Shrimpton A, Gonchoroff NJ, Zamkoff KW, Loughran TP Jr:

Extramedullary granulopoiesis mimicking recurrent lymphoma after prolonged administration of human recombinant granulocyte colony-stimulating factor.

Ann Hematol. 1998; 77: 79-83.

Fucharoen S, Suthipongchai S, Pongvarin N, Ladpli S, Sonakul D, Wasi P:

Intracranial extramedullary hematopoiesis inducing epilepsy in a patient with beta-thalassemia-hemoglobin E.

Arch Intern Med. 1985; 145: 739-742.

Fucharoen S, Tunthanavatana C, Sonakul D, Wasi P:

Intracranial extramedullary hematopoiesis in beta-thalassemia/hemoglobin E Disease.

Am J Hematol. 1981; 10(1): 75-8.

Garcia-Riego A, Cuinas C, Vilanova JJ, Ibarrola R:

Extramedullary hematopoietic effusions.

Acta Cytol. 1998 Sep-Oct; 42(5): 1116-20.

Gellett LR, Williams MP, Vivian GC:

Focal intrasplenic extramedullary hematopoiesis mimicking lymphoma: diagnosis made using liver-spleen scintigraphy.

Clin Nucl Med. 2001 Feb; 26(2): 145-146.

Gemenis T, Philipou A, Gouliamos A, Kalovidouris A, Papavasiliou C, Panani A, Chalevelakis G, Papaharalambus X, Raptis S:

Atypical location of extramedullary hemopoietic masses in thalassemia.

Radiologe. 1989; 29: 295-296.

Gilbert-Barness EF, Kenison K, Giulian G, Chandra S:

Extramedullary hematopoiesis in the liver in sudden infant death syndrome.

Arch Pathol Lab Med. 1991 Mar; 115(3): 226-9.

Gilkeson RC; Basile V; Sands MJ; Hsu JT:

Chest case of the day. Extramedullary hematopoiesis (EMH).

AJR. 1997 Jul; 267,270-3.

Giltman LI, Kavanagh KT, Babin RW, Crocker RA, Maijub AG, Black JN Jr:

Extramedullary hematopoiesis within the hypotympanicum presenting as a glomus tympanicum.

The American Journal of Otology. 1986; 7(3)218-20.

Glaspy JA, Golde DW:

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF):Preclinical and clinical studies.

Semin Oncol. 1992; 19: 386.

Glew RH, Haese WH, McIntyre PA:

Myeloid metaplasia with myelofibrosis. The clinical spectrum of extramedullary hematopoiesis and tumor formation.

Johns Hopkins Med J. 1973 May; 132(5): 253-70.

Gomes AS, Harell GS:

Tumefactive extramedullary hematopoiesis of the stomach.

Gastrointest Radiol. 1976; 1: 163-165.

Goodman P, Kumar R, Alperin JB:

Diffuse intraabdominal lymphoma complicating idiopathic myelofibrosis: CT demonstration.

AJR. 1991;156: 1189-90.

Gordon JJ, Austin M, Kurtides ES:

Pseudothromboembolism in myeloid metaplasia.

Ann Intern Med. 1988; 108(6): 837-8.

Gouliamos A, Dardoufas C, Papailiou I, Kalovidouris A, Vlahos L, Papavasiliou C:

Low back pain due to extramedullary hemopoiesis.

Neuroradiology. 1991; 33(3): 284-5.

Green LK, Klima M, Burns TR:

Extramedullary hematopoiesis occurring in a hemangioma of the skin.

Arch Dermatol. 1988 Nov; 124(11): 1720-1.

Groark SP, Jampel RM:

Violaceous papules and macules in a newborn Dermal erythropoiesis associated with congenital cytomegalovirus infection.

Arch Dermatol. 1989 Jan;125(1): 114, 116-7.

Grüning T, Franke WG:

Bone marrow scan using Tc-99m-labeled anti-granulocyte antibody to evaluate hematopoiesis in osteomyelofibrosis.

Clin Nucl Med. 2000; 25(3): 222-223.

Gryspeerdt S, Oyen R, Van Hoe L, Baert AL, Boogaerts M:

Extramedullary hematopoiesis encasing the pelvicalyceal system: CT findings.

Ann Hematol. 1995 Jul; 71(1): 53-6.

Guermazi A, de Kerviler E, Cazals-Hatem D, Zagdanski AM, Frija J:

Imaging findings in patients with myelofibrosis.

Eur Radiol. 1999; 9(7): 1366-75.

Guermazi A, Miaux Y, Chiras J:

Imaging of spinal cord compression due to thoracic extramedullary haematopoiesis in myelofibrosis.

Neuroradiology. 1997; 39(10): 733-6.

Gumbs RV, Higginbotham Ford EA, Teal JS, Kletter GG, Castro O:

Thoracic extramedullary hematopoiesis in sickle cell disease.

AJR. 1987 Nov; 149(5): 889-93.

Haersdal C, Hasselbalch H, Devantier A, Saunamäki K:

Pericardial haematopoiesis with tamponade in myelofibrosis.

Scand J Haematol. 1985; 34: 270-273.

Harmening DM:

Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis.

F.A. Davis Company, Philadelphia 1992; 2. Auflage.

Harnsberger HR, Datz FL, Knochel JQ, Taylor AT:

Failure to detect extramedullary hematopoiesis during bone marrow imaging with Indium-111 or Technetium-99m sulfur colloid.

J Nucl Med. 1982; 23: 589-591.

Harten P, Euler HH, Wolf E, Delling G, Loffler H:

Disseminated histoplasmosis in a non-immunocompromised host.

Clin Invest. 1994; 72(11): (878-882).

Hennemann HH:

Hämatologie und internistisch-onkologische Zytologie. Lehrbuch und Atlas.

Schattauer Stuttgart, New York 1991.

Herman M, Rocek V, Rehulka M, Indrak K, Gumulec J, Dusek J:

Bilateral asymptomatic masses in posterior mediastinum.

Radiologie. 1995;35: 297-299.

Heuck G:

Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichen Blut-resp. Knochenmarksbefund.

Virchowes Archiv. 1879; 475-481.

Hiller E, Heim M, Munker R:

Klinische Hämatologie. Ein Leitfaden für Studierende und Ärzte.

Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart; 1994.

Hines GL:

Paravertebral extramedullary hematopoiesis (as a posterior mediastinal tumor) associated with congenital dyserythropoietic anemia.

J Thorac Cardiovasc Surg. 1993; 106: 760-1.

Hocking WG, Lazar GS, Lipsett JA, Busuttil RW:

Cutaneous extramedullary hematopoiesis following splenectomy for idiopathic myelofibrosis.

Am J Med. 1984; 76: 956-958.

Höhne FM:

Zum Vorkommen systemischer und superfizieller Mykosen im Obduktionsgut des Instituts für Pathologie Bad Saarow im Zeitraum von 1973 bis 2001.

Diss. Med. Fak. Charité. Berlin 2004.

Holt SG, Field P, Carmichale P, Mehta A, Jarmulowicz M, Clarke D, Hilson A, Burns A:

Extramedullary haematopoiesis in the renal parenchyma as a cause of acute renal failure in myelofibrosis.

Nephrol Dial Transplant. 1995; 10(8): 1438-40.

Horny HP, Kaiserling E, Sillaber C, Walchshofer S, Valent P:

Bone marrow mastocytosis associated with an undifferentiated extramedullary tumor of hemopoietic origin.

Arch Pathol Lab Med. 1997 Apr;121(4): 423-6.

Hoss DM, McNutt NS:

Cutaneous myelofibrosis.

J Cutaneous Pathol. 1992; 19(3): 221-225.

Hsu FI, Filippa DA, Castro-Malaspina H, Downwey RJ:

Extramedullary hematopoiesis mimicking metastatic lung carcinoma.

Ann Thorac Surg. 1998 Oct; 66(4): 1411-3.

Humphrey Pa, Vollmer RT:

Extramedullary hematopoiesis in the prostate.

Am J Surg Pathol. 1991 May;15(5): 486-90.

Huter AE, Russell NH:

Extramedullary haemopoiesis as a cause of mediastinal lymphadenopathy in chronic
Clin lab Haematol. 1990; 12: 465-9.

Huyhn A, Dommergues M, Izac B, Croisille L, Katz A, Vainchenker W, Coulombel L:

Characterization of hematopoietic progenitors from human yolk sacs and embryos.
Blood. 1995; 86(15): 4474-85.

Hyun MD, Gulati PhD, Ashton MD:

Color Atlas of Clinical Hematology.
Igaku-Shoin, Tokio 1986.

Ibrahim AW, Ibrahim EM, Mitry NM, Satir AA, Kuppa A:

Spinal cord compression due to intrathoracic extramedullary haematopoiesis in homozygous
thalassaemia.
J Neurol Neurosurg Psych. 1983; 46: 780-782.

Intragumtornachai T, Arjhansiri K, Posayachinda M, Kasantikul V:

Obstructive uropathy due to extramedullary haematopoiesis in beta thalassaemia/haemoglobin E.
Postgrad Med J. 1993 Jan; 69(807): 75-7.

Issaragrisil S, Pankijagum A, Wasi P:

Spinal cord compression due to extramedullary haemopoiesis in thalassaemia: longterm follow-up
after radiotherapy.
Surg Neurol. 1988; 29: 389-92.

Allaert J, Vercauysse J:

Radiological findings in an unusual focus of extramedullary haematopoiesis in Polycythemia vera.
Fortschr Röntgenstr. 1989; 151: 747-748.

Jackson A, Burton IE:

Retroperitoneal mass and spinal cord compression due to extramedullary haematopoiesis in polycythaemia rubra vera.

Br J Radiol. 1989; 62: 944-947.

Jackson DV, Randall ME, Richards F:

Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis in thalassemia: long-term follow-up after radiotherapy.

Surg Neurol. 1988;29: 389-92.

Jackson JD, Yan Y, Brunda MJ, Kelsey LS, Talmadge JE:

Interleukin-12 enhances peripheral hematopoiesis in vivo.

Blood. 1995 May 1; 85(9): 2371-6.

Jacob A, Rowlands DC, Patton N, Holmes JA:

Chronic granulocytic leukaemia presenting with an extramedullary T lymphoblastic crisis.

Br J Haematol. 1994; 88(2): 435-436.

Jacobs P, Wood L, Robson S:

Refractory ascites in the chronic myeloproliferative syndrome: a case report.

Am J Hematol. 1991; 37: 128-129.

Jacobson R, Salo A, Fialkow P:

Agnogenic myeloid metaplasia: A clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis.

Blood. 1978; 5: 189-94.

Jantunen E, Hanninen A, Naukkarinen A, Vornanen M, Lathinen R:

Gray platelet syndrome with splenomegaly and signs of extramedullary hematopoiesis: a case report with review of literature.

Am J Hematol. 1994 Jul; 46(3): 218-24.

Joseph M, Rajshekhar V, Chandy MJ:

Haematopoietic tissue presenting as a sphenoid sinus mass: case report.
Neuroradiology. 2000; 42: 153-154.

Jowitt SN, Burke DK, Leggat HM, Lewis PS, Cryer RJ:

Pleural effusion secondary to extramedullary haemopoiesis in a patient with idiopathic myelofibrosis responding to pleurodesis and hydroxyurea.
Clin Lab Haematol. 1997 Dec; 19(4): 283-5.

Kalina P, Zaheer W, Dehobl KE:

Cord compression by extramedullary hematopoiesis in polycythemia vera.
AJR. 1995; 164(4): 1027-8.

Kapadia SB, Kanbour AI:

Tumor-simulating retrorectal heterotopia of bone.
Am J Clin Pathol. 1979; 72: 486.

Karak P, Shoukri KC, Spencer RP, Chen HH, Vento JA:

Presacral hematopoietic tissue: correlation of radionuclide and MRI findings.
Clin Nucl Med. 198; 23(5): 330-1.

Karthaus M, Meran JG, Wilkens L, Soudah, Diedrich H, Krauter J, Ganser A, Heil G:

Fluorescence in situ hybridization and surface markers of fine needle aspiration specimen confirm extramedullary myeloblastoma in a patient with chronic myeloid leukemia.
Acta Haematol. 1998; 100(2): 91-3.

Katz DS:

Splenic extramedullary hematopoiesis: large focal lesion in a patient with thalassemia.
AJR 1999 Dec; 173(6): 1715-6.

Kaufmann T, Coleman M, Giardina P, Nisce LZ:

The role of radiation therapy in the management of hematopoietic neurologic complications in thalassemia.

Acta Haematol. 1991; 85(3): 156-9.

Kazama T, Miyazawa M, Tsuchiya S, Horii A:

Proliferation of macrophage-lineage cells in the bone marrow, severe thymic atrophy, and extramedullary hematopoiesis of possible donor origin in an autopsy case of post-transplantation graft-versus-host disease.

Bone Marrow Transplant. 1996 Aug; 18(2): 437-41.

Kew MC, Fisher JW:

Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma.

Cancer. 1986; 58: 2485-2488.

Khandelwal N, Malik N, Khosla VK:

Spinal cord compression due to epidural extramedullary hematopoiesis in thalassemia.

Pediatr Radiol. 1992; 22: 70-71.

King BF, Kopecky KK, Baker MK, Clark SA:

Extramedullary haematopoiesis in the adrenal gland: CT characteristics.

J Comput Assist Tomogr. 1987; 11: 342-343.

Knobel B, Melamud E, Virag I, Meytes D:

Ectopic medullary hematopoiesis as a cause of ascites in agnogenic myeloid metaplasia. Case report and review of the literature.

Acta Haematol. 1993; 89(2): 104-7.

Knowles DM:

Neoplastic Hematopathology.

Williams und Wilkins, Baltimore 1992.

Kobayashi A, Sugihara M, Kurosaki M, Ishida Y, Takayanagi N, Matsui O, Takashima T:

CT characteristics of intrahepatic, periportal, extramedullary hematopoiesis.

J Comput Assist Tomogr. 1989; 13(2): 354-6.

Koch BL, Bisset, GS 3rd, Bisset RR, Zimmer MB:

Intracranial extramedullary hematopoiesis: MR findings with pathologic correlation.

AJR. 1994 Jun; 162(6): 1419-20.

Konstantopoulos K, Androulaki A, Voskaridou E, Archontis E, Kosmopoulou O, Mantzourani M, Dosios T, Karakitsos P, Patsouris E, Loukopoulos:

Accelerated phase of chronic myeloid leukemia presenting as pericardial extramedullary hematopoiesis.

Ann Hematol. 1995; 70(1): 43-5.

Konstantopoulos K, Androulaki A, Voskaridou E, Archontis E, Kosmopoulou O, Mantzourani M, Dosios T, Karakitsos P, Patsouris E, Loukopoulos D:

Accelerated phase of chronic myeloid leukemia presenting as pericardial extramedullary hematopoiesis.

Ann Hematol. 1995 Jan; 70(1): 43-5.

Konstantopoulos K, Lymperi S:

Hydroxyurea treatment in thalassemia.

Br J Haematol. 1998; 103(2): 587.

Konstantopoulos K, Vagiopoulos G, Kantouini R, Lymperi S, Patriarcheas G, Georgakopoulos D, Fessas P:

A case of spinal cord compression by extramedullary hematopoiesis in a thalassemic patient: A putative role for hydroxyurea?

Haematologica. 1992; 77: 352-354.

Kopecky KK:

Intrahepatic extramedullary hematopoiesis.

AJR. 1988; 150: 1198-9.

Korsten J, Grossman H, Winchester PA:

Extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia anemia.

Radiology. 1970; 95: 257-63.

Koudieh MS, Afazal M, Rasul K, Baez Giangreco A:

Intrathoracic extramedullary hemopoietic tumor in hemoglobin C disease.

Arch Pathol Lab Med. 1996 May; 120(5): 504-6.

Kouraklis G, Dosios T:

Intrathoracic extramedullary hemopoiesis simulating tumor in a patient with sickle cell anemia.

Eur J Cardiothorac Surg. 1994; 8: 220-221.

Krause MW, Maire R:

Extensive intra-abdominal tumor masses in primary osteomyelofibrosis.

Schweiz Med Wochenschr. 1985; 115: 24.

Kuga T, Esato K, Kaneko J, Yamagata Y, Hoshii Y, Takahashi M:

Congenital cystic adenomatoid malformation with extramedullary hematopoiesis of the lung: A case report.

J Pediatr Surg 1997; 32(12): 1751-1753.

Kumar A, Aggarwal S, de Tilly LN:

Case of season.

Seminars of Roentgenolgy. 1995; 30(2): 99-100.

Kumar B, Naylor B:

Megakaryocytes in pleural and peritoneal fluids: prevalence significance, morphology, and cystohistological correlation.

Journal of Clinical Pathology. 1980; 33: 1153-1159.

Kumar P, Sotoodeh M, Beddayat GR:

Aspiration findings of extramedullary hematopoiesis presenting as an epidural mass.

Acta Cytol. 1991 Jan-Feb; 35(1): 146-7.

Kuo T, Uhlemann J, Reinhard EH:

Cutaneous extramedullary hematopoiesis.

Arch Dermatol. 1976; 112: 1302.

Kuo T:

Cutaneous extramedullary hematopoiesis presenting as leg ulcers.

Am Acad Dermatol. 1981; 4: 592-596.

Kupferschmid JP, Shahian DM, Villanueva AG:

Massive Haemothorax associated with intrathoracic extramedullary haemopoiesis involving the pleura.

Chest. 1993; 103: 974-975.

Landolfi R, Colosimo C Jr, De Candia E, Castellana MA, De Cristofaro R, Trodella L, Leone G:

Meningeal hematopoiesis causing exophthalmus and hemiparesis in myelofibrosis: effect of radiotherapy. A case report.

Cancer. 1988 Dec 1; 62(11): 2346-9.

Lang E, Uthman M:

Pseudo-Gaucher cells in peritoneal fluid: an uncommon manifestation of extramedullary hematopoiesis.

Diagn Cytopathol. 1999 Jun; 20(6): 379-81.

Lara JF, Rosen PP:

Extramedullary hematopoiesis in a bronchial carcinoid tumor. An unusual complication of agnogenic myeloid metaplasia.

Arch Pathol Lab Med. 1990 Dec; 114(12): 1283-5.

Laszlo J:

Myeloproliferative disorders (MPD): myelofibrosis myelosclerosis, extramedullary hematopoiesis, undifferentiated MDP and hemorrhagic thrombocytopenia.

Semin Hematol. 1975; 12: 409.

Lau SK, Chan CK, Chow YYN:

Cord compression due to extramedullary hematopoiesis in a patient with thalassemia.

Spine. 1994; 19(21): 2467-70.

Lawrence JB, Friedman BS, Travis WD, Chinchill VM, Metcalf DD:

Hematologic manifestations of systemic mast cell disease: a prospective study laboratory and morphologic features and their relation to prognosis.

Am J Med 1991; 91: 612-624.

Lawson JP, Ablow RC, Pearson HA:

The ribs in thalassemia. Part 1: the relationship to therapy, Part 2: the pathogenesis of the changes.

Radiology. 1981; 140: 663-79.

Lazzi S, Als C, Mazzucchelli L, Kraft R, Kappeler A, Laissue J:

Extensive extramedullary hematopoiesis in a thyroid nodule.

Mod Pathol. 1996 Nov; 9(11): 1062-5.

Lee AC, Chiu W, Tai KS, Wong V, Peh WC, Lau YL:

Hypertransfusion for spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis.

Pediatr Hematol Oncol. 1996 Jan-Feb; 13(1): 89-94.

Lemos LB, Baliga M, Benghuzzi HA, Cason Z:

Nodular hematopoiesis of the liver diagnosed by fine-needle aspiration cytology.

Diagn Cytopathol. 1997 Jan; 16(1): 51-4.

Leoni F, Fabbri R, Pascarella A, Marrani C, Nozzoli C, Ciolli S, Marchetti G, Rossi Ferrini P:

Extramedullary haematopoiesis in thyroid multinodular goitre preceding clinical evidence of agnogenic myeloid metaplasia.

Histopathology. 1996; 28(6): 559-61.

Levine LE, Pearson MG, Baron JM:

Extramedullary hematopoiesis [Letter].

Arch Dermatol. 1984; 120: 1282.

Lewis DJ, Moul JW, Williams SC, Sesterhenn IA, Colon E:

Perirenal liposarcoma containing extramedullary hematopoiesis associated with renal cell carcinoma.

Urology. 1994; 43(1): 106-9.

Lindemann A, Herrmann F, Mertelsmann R:

Splenic hematopoiesis following GM-CSF therapy in a patient with hairy cell leukemia.

Leukemia. 1990; 4: 606-607.

Litam PP; Friedman HD; Loughran TP Jr:

Splenic hematopoiesis in a patient receiving intermittently administered granulocyte colony-stimulating factor.

Ann Intern Med. 1993 Jun 15; 118(12): 954-5.

Löffler H; Rastetter J:

Atlas der klinischen Hämatologie.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1999; 4. Auflage

Loewy G, Mathew A, Distenfeld A:

Skin manifestation of agnogenic myeloid metaplasia.

Am J Hematol. 1994 Feb; 45(2): 167-70.

Loh CK, Alcorta C, McElhinney AJ:

Extramedullary hematopoiesis simulating posterior mediastinal tumors.
Ann Thorac Surg. 1996 Mar; 61(3): 1003-5.

Long JA, Doppman JL, Nienhuis AW:

Computed tomographic studies of thoracic extramedullary hematopoiesis.
J Comput Assist Tomogr. 1980; 4(1): 67-70.

Lopez-Guillermo A, Cervantes F, Bruguera M, Pereira A, Feliu E, Rozman C:

Liver Dysfunction following splenectomy in idiopathic myelofibrosis: a study of 10 patients.
Acta Haematol. 1991; 85: 184-8.

Luban NL, Alessi RM, Gold BG, Kapur S:

Cerebral spinal fluid pleocytosis with bone marrow contamination.
J Pediatr. 1984; 104: 254-255.

Luban NL, Kapur S, DePalma L:

Pericardial extramedullary hematopoiesis in a neonate with congenital heart disease. A case report.
Acta Cytol. 1993 Sep-Oct; 37(5): 729-31.

Lund RE, Aldridge NH:

Computed tomography of intracranial extramedullary hematopoiesis.
J Comput Assist Tomogr. 1984; 8: 788.

Lundh B, Brandt L, Cronqist S:

Intracranial myeloid metaplasia in myelofibrosis.
Scand J Haematol. 1982; 28: 91.

Luyendijk W, Went L, Schaad HDG:

Spinal cord compression due to thalassemia.
J Neurosurg. 1975; 42: 212-6.

Ma SK, Au WY:

Images in haematology. Hepatic haemopoiesis in beta-thalassaemia trait.

Br J Haematol. 1999 Oct;107(1): 1.

Ma Sk, Chan JC, Wong KF:

Diagnosis of spinal extramedullary haemopoiesis by magnetic resonance imaging.

Am J Med. 1993 Jul; 95(1): 11-2.

Ma TKF, Tse MK, Tsui WMS, Yuen KT:

Fine needle aspiration diagnosis of angiomyolipoma of the liver using a cell block with immunohistochemical study: A case report.

Acta Cytol. 1994; 38(2): 257-260.

Macumber C, Phan TG, Young GAR, Selby WS:

Myelofibrosis presenting as splenic tumor.

Dig Dis Sci. 1999; 44(9): 1817-1822.

Malberger E, Hazzani A, Lemberg S:

Extramedullary hematopoiesis in breast aspirates.

Acta Cytol. 1988;32: 835-837.

Mallouh AA; Sa'di AR:

Agnogenic myeloid metaplasia in children.

Am J Dis Child. 1992;146(8): 965-967.

Mancuso P, Zingale A, Basile L, Chiramonte I, Tropea R:

Cauda equina compression syndrome in a patient affected by thalassemia intermedia: complete

Child`s Nerv Syst. 1993; 9: 440-1.

Mann KS, Yue CP, Chan KH, Ma LT, Ngan H:

Paraplegia due to extramedullary hematopoiesis in thalassemia.

J Neurosurg. 1987; 66: 938-40.

Marley EF, Liapis H, Hess JL, Dehner LP:

Myocardial extramedullary hematopoiesis following myocardial infarction.
Cardiovasc Pathol. 1996; 5(6): 333-336.

Marshall JB, Burnett DA, Anderson JC, Zetterman RK:

Ascites progressing to an abdominal mass due to extramedullary hematopoiesis in a patient with agnogenic myeloid metaplasia (AMM).
Dig Dis Sci. 1983; 28: 912.

Martin J, Palacio A, Petit J, Martin C:

Fatty transformation of thoracic extramedullary hematopoiesis following splenectomy: CT features.
J Comput Assist Tomogr. 1990; 14: 477-478.

Massa LR, Stone MS:

An unusual hematopoietic proliferation seen in a nevus sebaceous.
J Am Acad Dermatol. 2000 May; 42(5 Pt 2): 881-2.

Massenkeil G; Wichmann W; Krummenacher F; Rhyner K:

Reversible spinal cord compression caused by extramedullary hematopoietic foci in thalassemia.
Dtsch Med Wochenschr. 1993 Jan 29; 118(4): 100-6.

McCallum PK, Newbould MC, Sambrook PS, Burton IE:

Extramedullary haemopoietic tumours complicating polycythaemia vera.
J Clin Pathol. 1988 Jun; 41(6): 609-14.

Meara JG, Potter C, Goodman M, Vernick D:

Extramedullary hematopoiesis of the middle ear in a patient with thalassemia.
Am J Otolaryngol. 1998 Jul-Aug; 19(4): 287-9.

Mesurole B, Sayag E, Meingan P, Lasser P, Duvillard P, Vanel D:

Retroperitoneal extramedullary hematopoiesis: sonographic, CT, and MR imaging appearance.
AJR. 1996 Nov; 167(5): 1139-40.

Mizoguchi M, Kawa Y, Minami T, Nakayama H, Mizoguchi H:

Cutaneous extramedullary hematopoiesis in myelofibrosis.

J Am Acad Dermatol. 1990 Feb; 22(2 Pt 2): 351-5.

Modebe O, Ifenu SA:

Growth retardation in homozygous sickle cell disease: role of calorie intake and possible gender-related differences.

Am J Hematol. 1993; 44: 149-154.

Monroy RL, Davis TA, Nielsen TB, Staton AJ:

Peripheral blood hematopoietic progenitor/stem cells proliferate to form colonies in liquid culture but require contact with vascular endothelial cells and GM-CSF.

Int J Cell Cloning. 1992 Mar; 10(2): 105-15.

Moritz KM, Gaik BL, Wintour EM:

Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis.

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 1997; 273(6): 42-6 (R1829-R1844).

Moskovitz B, Malberger E, Brenner, Gaitini D, Vardi Y, Bolkier M:

Renal extramedullary hematopoiesis simulating hypernephroma.

Eur Urol. 1991; 19(4): 343-5.

Müller-Lisse GU, Potscher C; Hundt C, Kirsch CM:

Rückenmarkskompression durch extramedulläre Hämatopoese bei Thalassemia major.

ROFO Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgebenden Verfahren. 1996; 165(5): 505-507.

Munn RK, Kramer CA, Arnold SM:

Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis in beta-thalassemia intermedia.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Oct 1; 42(3): 607-9.

Muthuswamy P, Shah P, Patel R, Ahujah J, Barker W:

Intrathoracic extramedullary haematopoiesis simulating posttraumatic intrathoracic haemorrhage.
Am J Med. 1989; 86: 358-360.

Nast CC, Barba L, Danovitch GM, Ettenger RB, Wilkinson A:

Intrarenal extramedullary erythropoiesis in renal allograft fine-needle aspirates.
Am J Kidney Dis. 1995; 25(1): 46-50.

Neiman RS:

Extramedullary hematopoiesis during therapy with granulocyte colony-stimulating factor.
Arch Pathol Lab med. 1995 Aug; 119(8): 679-80.

Nishino T, Hisha H, Nishino N, Adachi M, Ikehara S:

Hepatocyte growth factor as a hematopoietic regulator.
Blood. 1995; 85(11): 3093-3100.

Niskanen E, Olofsson T, Cline MJ:

Hemopoietic precursor cells in human peripheral blood.
Am J Hematol. 1979; 7: 201-206.

O'Connor JF; Levinthal GN; Sheets R; Mullen KD:

Spinal extramedullary hematopoiesis secondary to hepatocellular carcinoma. Case report and literature review.
J Clin Gastroenterol. 1997 Sep; 25(2): 466-9.

Oesterling JE, Keating JP, Leroy AJ, Earle JD, Farrow GM, McCarthy JT, Silverstein MN:

Idiopathic myelofibrosis with myeloid metaplasia involving the renal pelves, ureters and bladder.
J Urol. 1992 May; 147(5): 1360-2.

Ohtsubo M, Hayashi K, Fukushima T, Chiyoda S, Takahara O:

Case report: Intracranial extramedullary haematopoiesis in postpolycythemic myelofibrosis.
Br J Radiol. 1994; 67(795): 299-302.

O'Keane JC, Wolf BC, Neiman RS:

The pathogenesis of splenic extramedullary hematopoiesis in metastatic carcinoma.
Cancer. 1989; 63: 1539-43.

Onetto N:

Extra hematopoietic effect of colony-stimulating factors.
Blood. 1989 Sep; 74(4): 1446-7.

Oustwany MB, Kurtides ES, Christ M, Ciric G:

Spinal cord compression with paraplegia in myelofibrosis.
Arch Neurol. 1980; 37: 389-390.

Pagerols X, Curc N, Marti JM, Vives P:

Cutaneous extramedullary haematopoiesis associated with blast crisis in myelofibrosis.
Clin Exp Dermatol. 1998 Nov; 23(6): 296-7.

Palitzsch KD, Falk S, Muller H, Stutte HJ:

Splenic haematopoiesis in patients with cirrhosis of the liver.
Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1987; 411(2): 179-83.

Palmer GM, Shortsleeve MJ:

Gastric polyps due to extramedullary hematopoiesis.
AJR. 1998; 171(2): 531.

Pandey U, Aluwihare N, Light A, Hamilton M:

Extramedullary haemopoiesis in the cervix.
Histopathology. 1999 Jun; 34(6): 556-7.

Papavasiliou C, Gouliamos A, Deligiorgi E, Vlahos L, Cambouris T:

Masses of myeloidipose tissue: radiological and clinical considerations.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990; 19: 985-993.

Papavasiliou C, Gouliamos A, Vlahos L, Trakadas S, Kalovidouris A,

Pouliades G:

CT and MRI of symptomatic spinal involvement by extramedullary haemopoiesis.

Clin Radiol. 1990 Aug; 42(2): 91-2.

Papavasiliou C, Sfikakis P:

Tumour-simulating intrathoracic marrow heterotopia in thalassaemia major.

Thorax. 1964; 19: 121-124.

Papavasiliou C:

Clinical expressions of the expansion of the bone marrow in the chronic anemias: the role of radiotherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Feb 1; 28(3): 605-12.

Papavasiliou C, Sandilos P:

Effect of radiotherapy on symptoms due to heterotopic marrow in β -thalassaemia.

Lancet. 1987; 1: 13-14.

Parker LA, Vincent LM, Mauro MA, Perry JR:

Extramedullary hematopoiesis. Demonstration by transmission and emission computed tomography.

Clin Nucl Med. 1985 Jan; 11(1): 1-3.

Parsa K, Oreizy A:

Nonsurgical approach to paraparesis due to extramedullary hematopoiesis. Report of 2 cases.

J Neurosurg. 1995; 82: 657-660.

Patel BM, Su WPD, Perniciaro C, Gertz MA:

Cutaneous extramedullary hematopoiesis.

J Am Acad Dermatol. 1995; 32(5): 805-807.

Patton WN, Bunce CM, Larkins S, Brown G:

Defective erythropoiesis in primary myelofibrosis associated with a chromosome 11 abnormality.
Br J Cancer. 1991; 64(1): 128-131.

Perazella MA, Buller GK:

Nephrotic syndrome associated with agnogenic myeloid metaplasia.
Am J Nephrol. 1994; 14(3): 223-5.

Petit JJ, Estany C:

Case report: mediastinal extramedullary erythropoiesis in hereditary spherocytosis.
Clin Lab Haematol. 1987;9: 327-332.

Pietsch B, Sigmund G, Würtemberger G:

Kernspintomographische Befunde der kompensierten chronischen Hämolyse.
Aktuelle Radiol. 1993 Jul; 3(4): 266-9.

Pile Spellman J, Adelman L, Post KD:

Extramedullary hematopoiesis causing spinal cord compression.
Neurosurgery. 1981; 8: 728-731.

Pipoly GM, Rogers J:

Cardiac tamponade resulting from pericardial extramedullary hematopoiesis: a case report and review of the literature.
Cancer. 1979 Oct; 44(4): 1504-6.

Pistevou-Gompaki K, Skaragas G, Paraskevopoulos P, Kotsa K, Repanta E:

Extramedullary haematopoiesis in thalassemia: results of radiotherapy: a report of three patients.
Clin Oncol (R Coll Radiol). 1996; 8(2): 120-2.

Pitcock JA, Reinhard EH, Justus BW, Mendelsohn RS:

A clinical and pathological study of 70 cases of myelofibrosis.
Ann Intern Med. 1962; 57: 73-84.

Porcu P, Neiman R:

Splenectomy in agnogenic myeloid metaplasia.

Blood. 1999; 93(6): 2132-4.

Prader A:

Die frühembryonale Entwicklung der menschlichen Zwischenwirbelscheibe.

Acta Anat. 1947; 3: 68-83.

Pralle HB:

Checkliste Hämatologie.

Thieme, Stuttgart 1985.

Puig L, Garcia MP, Moragas JM:

Cutaneous extramedullary hematopoiesis in a patient with acute myelofibrosis.

Arch Dermatol. 1988; 124: 329-331.

Pulsoni A, Ferrazza G, Malagnino F, Maurillo L, Pescarmona E, Picardi A, Rendina EA, Amadori S:

Mediastinal extramedullary hematopoiesis as first manifestation of hereditary spherocytosis.

Ann Hematol. 1992 Oct; 65(4): 196-8.

Raab SS, Silverman JF, McLeod DL, Geisinger KR:

Fine-needle aspiration cytology of extramedullary hematopoiesis (myeloid metaplasia).

Diagn Cytopathol. 1993 Oct; 9(5): 522-6.

Rameshwar P, Chang VT, Thacker UF, Gascon-P:

Systemic transforming growth factor-beta in patients with bone marrow fibrosis - Pathophysiological implications.

Am J Hematol. 1998; 59(2): 133-142.

Rapezzi D, Racchi O, Ferraris AM:

Perirenal extramedullary hematopoiesis in agnogenic myeloid metaplasia: MR imaging findings.
AJR. 1997; 168: 1388-1389.

Redlin L, Francis RS, Orlando MM:

Renal abnormalities in agnogenic myeloid metaplasia.
Radiology. 1976; 121: 605.

Redmond J, Kantor RS, Auerbach HE, Spiritos MD, Moore JT.

Extramedullary hematopoiesis during therapy with granulocyte-colony stimulating factor.
Arch Pathol Lab Med. 1994; 118: 1014.

Reid CDL:

The significance of endogenous erythroid colonies in haematological disorders.
Blood Rev. 1987; 1: 133-140.

Reif J, Graf N:

Spinal space occupying lesions in thalassemia major.
Neurosurg Rev. 1989; 12:323-331.

Remmele W, Bleyl H, Löffler H:

Das Vorkommen unreiner Blutzellen im Leukozytenkonzentrat nach Kreislaufkollaps.
Schweiz Med Wochenschr. 1964; 94: 1336-1338.

Remstein ED, Kurtin PJ, Nascimento AG:

Sclerosing extramedullary hematopoietic tumor in chronic myeloproliferative disorders.
Am J Surg Pathol. 2000 Jan; 24(1): 51-5.

Rice G, Assis LJ, Barr RM, Ebers GC:

Extramedullary hematopoiesis and spinal cord compression complicating polycythemia rubra vera.
Ann Neurol. 1980; 7: 81.

Richter E:

Extramedulläre Blutbildung mit intraspinaler Ausdehnung bei Thalassämie.
Akt Radiol. 1993; 3: 320-322.

Robitaille GA, Eisenberg M, Lehman R:

Intracranial extramedullary hematopoiesis in polycythemia vera.
Conn Med. 1985 Mar; 49(3): 149-51.

Roder C; Dienemann H:

Die extramedulläre Blutbildung als Differentialdiagnose der mediastinalen Raumforderung.
Chirurg. 2000 Dec; 71(12): 1509-1512.

Rogers BB, Bloom SL, Buchanan GR:

Autosomal dominantly inherited Diamond-Blackfan anemia resulting in nonimmune hydrops.
Obstet Gynecol. 1997 May; 89(5 Pt 2): 805-7.

Ross P, Logan W:

Roentgen findings in extramedullary hematopoiesis.
AM J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1969; 106: 604-13.

Rossi F, Pincelli G:

Computed tomography diagnosis of spinal cord compression secondary to epidural extramedullary hematopoiesis.
Diagn Imag Clin Med. 1984; 53: 255.

Roupe G:

Kutane extramedulläre Hämatopoese bei Myelofibrose.
Hautarzt. 1987 Apr; 38(4): 230-1.

Rowe DW, Barest G:

Neuroradiology case of the day. Spinal cord compression caused by extramedullary hematopoiesis.

AJR. 1999; 173(3): 806, 810-2.

Ruberto, Espinola:

Idiopathic myelofibrosis with extramedullary hematopoiesis foci in the skin and testicles. Report of a case.

Sangre Barc. 1995; 40(2): 157-60.

Rubini G, Sabato V, D'Addabbo A:

Tc-99m Nanocolloid and MRI Evaluation of extramedullary hematopoiesis in thalassemia major.

Clin Nucl Med. 1998 Aug; 23(8): 545-6.

Russo D, Pileri S, Pileri S, Barbieri E, Bandini G, Zaccaria A, Benfenati D, Bernardi B, Trevisan C, Busacca M, Babini L, Tura S:

Spinal cord compression by extramedullary hematopoietic tissue in a thalassemic patient: prompt effect of radiotherapy.

Haematologica. 1989 Sep-Oct; 74(5): 495-8.

Sacchi S, Temperani P, Selleri L, Zucchini P, Morselli S, Vecchi A, Longo R, Torelli G, Emilia G, Torelli U:

Extramedullary pleural blast crisis in chronic myelogenous leukemia: cytogenetic and molecular study.

Acta Haematol. 1990; 83: 198-202.

Sachs L:

The Molecular Control of Blood Cell Development.

Science. 1987; 238: 1374-1379.

Saleeby ER:

Heterotopia of bone marrow without apparent cause.

Am J Pathol. 1925; 1: 69-76.

Salutari P, Sica S, Micciulli G, Rutella S, Di Mario A, Leone G:

Extramedullary relapse after allogenic bone marrow transplantation plus buffy-coat in two high risk patients.

Haematologica. 1996; 81(2): 182-5.

Sandoval C, Stringel G, Weißberger J, Jayabose S:

Failure of partial splenectomy to ameliorate the anemia of pyruvate kinase deficiency.

J Pediatr Surg. 1997 Apr; 32(4): 641-2.

Saracco SM, Farhi DC:

Splenic pathology in thrombotic thrombocytopenic purpura.

Am J Surg Pathol. 1990 Mar; 14(3):223-9.

Sarma DP:

Extramedullary hemaopoiesis of the skin.

Arch Dermatol. 1981; 117: 58-59.

Savader SJ, Otero RR, Savader BL:

MR imaging of intrathoracic extramedullary hematopoiesis.

J Comp Assist Tomogr 1988; 12: 878-880.

Saxon BR, Rees D, Olivieri NF:

Regression of extramedullary haemopoiesis and augmentation of fetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in beta thalassaemia.

Br J Haematol. 1998 Jun; 101(3): 416-9.

Schlitt HJ, Schafers S, Deiwick A, Eckardt KU, Pietsch T, Ebell W, Nashan B, Ringe B, Wonigeit K, Pichlmayr R:

Extramedullary erythropoiesis in human liver grafts.

Hepatology. 1995; 21: 689-696.

Schmid C., Beham A, Kratchovil P:

Haematopoiesis in a degenerating uterine leiomyoma.

Arch Gynecol Obstet. 1990; 248(2): 81-6.

Schmitt R, Obletter N, Thiel C, König H

Unklare paravertebrale Raumforderung.

Radiologe. 1994 Jul; 34(7): 411-3.

Schnuelle P, Waldherr R, Lehmann KJ, Woenckhaus J, Back W, Niemir Z, Van der Woude FJ:

Idiopathic myelofibrosis with extramedullary hematopoiesis in the kidneys.

Clin Nephrol. 1999; 52(4): 256-262.

Schofield JK, Shun JL, Cerio R, Grice K:

Cutaneous extramedullary hematopoiesis with a preponderance of atypical megakaryocytes in myelofibrosis.

J Am Acad Dermatol. 1990 Feb; 22(2 Pt 2): 334-7.

Schreibman D, Brenner B, Jacobs R, Ben-Arieh Y, Tatarsky I, Alroy G:

Small intestinal myeloid metaplasia.

JAMA. 1988; 259: 2580-2582.

Sebes JI, Massie JD, White TJ, Krans AP:

Pelvic extramedullary hematopoiesis.

J Nucl Med. 1984; 25: 209-10.

Seidler RC, Becker JA:

Intrathoracic extramedullary hematopoiesis.

Radiology. 1964; 83: 1057-1059.

Sharma AK:

Tumefactive Extramedullary Hematopoiesis of the Kidney in a Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.

AJR. 1996 Sep; 167(3): 795-6.

Shaver R, Clore F:

Extramedullary hematopoiesis in myeloid metaplasia.

Am J Roentgen. 1981; 137: 874.

Shawker TH, Hill M, Hill S, Garra B:

Ultrasound appearance of extramedullary hematopoiesis.

J Ultrasound Med. 1987 Jun; 6(6): 283-90.

Sheikha A, Kameswaran M, Okafor BC, al-Saigh AA:

Otological manifestations of thalassaemia intermedia: evidence of temporal bone involvement and report of a unique cholesteatoma-like lesion.

J Laryngol Otol. 1992 Apr; 106(4): 316-21.

Sherer DM, Abramowicz JS, Eggers PC, Metlay LA, Sinkin RA, Woods JR Jr:

Prenatal ultrasonographic diagnosis of intracranial teratoma and massive craniomegaly with associated high-output cardiac failure.

Am J Obstet Gynecol. 1993; 168(1): 97-99.

Shields JA, Shields CL, Eagle RC, De Potter P, Douglas CH:

Calcified intraocular abscess simulating retinoblastoma.

Am J Ophthalmol. 1992; 114(2): 227-229.

Shih LH, Lin FC, Kuo TT:

Cutaneous and pericardial extramedullary hematopoiesis with cardiac tamponade in chronic myeloid leukemia.

Am J Clin Pathol. 1988 May; 89(5): 693-7.

Shin KH, Sharma S, Gregoritch SJ, Lifeso RM, Bettigole R, Yoon SS:

Combined radiotherapeutic and surgical management of a spinal cord compression by extramedullary hematopoiesis in a patient with hemoglobin E beta-thalassemia.

Acta Haematol. 1994; 91(3): 154-7.

Shorey J, Weinberger MN, Frenkel ED, Falis BD:

Nodular regenerative hyperplasia of the liver in a case of myelofibrosis with extramedullary hematopoiesis and secondary portal venous hypertension.

Am J Pathol. 1979; 72: 122-5.

Siebert JD, Williams RP, Pulitzer DR:

Myxoid Liposarcoma with cartilaginous differentiation.

Mod Pathol. 1996; 9(3): 249-252.

Silverman JF:

Extramedullary hematopoietic ascitic fluid cytology in myelofibrosis.

Am J Pathol. 1985; 84: 125.

Silverstein MH, Wollaeger EE, Baggenstoss AH:

Gastrointestinal and abdominal manifestations of agnogenic myeloid metaplasia.

Arch Intern Med. 1973; 131: 532-537.

Singhal S, Sharma S, Dixit S, De S, Chander S, Rath GK, Mehta VS:

The role of radiation therapy in the management of spinal cord compression due to extramedullary haematopoiesis in thalassaemia.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992 Apr; 55(4): 310-2.

Singounas EG, Sakas DE, Hadley DM:

Paraplegia in a pregnant thalassemic woman due to extramedullary hematopoiesis: successful management with transfusions.

Surg Neurol. 1991; 36: 210-215.

Siniluoto TMJ; Hyvarinen SA; Paivansalo MJ; Alavaikko MJ; Suramo IJI:

Abdominal ultrasonography in myelofibrosis.

Acta Radiol. 1992; 33(4): 343-346.

Sitton JE, Reimund EL:

Extramedullary hematopoiesis of the cranial dura and anhidrotic ectodermal dysplasia.

Neuropediatrics. 1992 Apr; 23(2): 108-10.

Slater JP:

Extramedullary hematopoiesis in a subdural hematoma. Case report.

J Neurosurg. 1966 Aug; 25(2): 211-4.

Soler R, Pombo F, Rodriguez E, Cobas A, Lago CF, Torres JP:

MR findings in hereditary spherocytosis.

Comput Med Imaging Graph 1995 Mar-Apr; 19(2): 247-50.

Solez K, Kramer EC, Fox JA, Heptinstall RH:

Medullary plasma flow and intravascular leucocyte accumulation in renal failure.

Kidney Int. 1974; 6: 24-37.

Sorsdahl OS, Taylor PE, Noyes WD:

Extramedullary hematopoiesis, mediastinal masses, and spinal cord compression.

JAMA. 1964; 189: 343-347.

Sproat IA, Dobranowski J, Chen V, Ali M, Woods D:

Presacral extramedullary hematopoiesis in thalassemia intermedia.

Can Assoc Radiol J. 1991 Aug; 42(4): 278-82.

Stahl RL, Hoppstein L, Davidson TG:

Intraperitoneal chemotherapy with cytosine arabinoside in agnogenic myelofibrosis with myeloid metaplasia and ascites due to peritoneal extramedullary hematopoiesis.

Am J Hematol. 1993 Jun; 43(2): 156-7.

Steiner W, Denzlinger C, Weiss M:

Paravertebrale extramedulläre Blutbildung bei kongenitaler dyserythropoetischer Anämie Typ 2 (CDA II).

Röntgenpraxis 1995; 48:110-112.

Stephenson RW, Britt DA, Schumann GB:

Primary cytodagnosis of peritoneal extramedullary hematopoiesis.

Diagn Cytopathol. 1986; 2(3): 241-243.

Stokes GN, Thompson WC:

Intrathoracic extramedullary hematopoietic tumor in hemoglobin C disease.

Arch Pathol Lab Med. 1997 Apr; 121(4): 355.

Suga K, Kume N, Hirabayashi A, Kishimoto K, Matsunaga N:

Extrarenal collection of Tc-99m MAG3 mimicking a urinary leak in a patient who underwent partial nephrectomy.

Clin Nucl Med 1998 Aug; 23: 546.

Swanson PE, Gersell DJ:

Extramedullary hematopoiesis in the endometrium. Report of four cases and review of the literature.

Am J Clin Pathol. 1994 May; 101(5): 643-6.

Tamm EP, Rabushka LS, Fishman EK, Hruban RH, Diehl AM, Klein A:

Intrahepatic, extramedullary hematopoiesis mimicking hemangioma on Technetium-99m red blood cell SPECT examination.

Clinical Imaging. 1995; 19(2): 88-91.

Tanaka M, Kanamori H, Yamaji S, Mishima A, Yamazaki E, Taguchi J, Aoba M, Fujisawa S, Mohri H, Ishigatsubo Y:

Subcutaneous extramedullary hematopoiesis in a patient with secondary myelofibrosis following polycythemia vera.

Leuk Lymphoma. 2001; 40(3-4): 437-440.

Taylor CL, Maynard F, Liebman J, Hlavin ML:

Extramedullary hematopoiesis causing paraparesis in congenital cyanotic heart disease.

Neurology. 1998 Aug; 51(2): 636-7.

Tefferi A, Silverstein MN:

Current perspective in agnogenic myeloid metaplasia.

Leuk Lymphoma. 1996; 22(SUPPL. 1): 169-171.

Thiele J; Klein H; Falk S; Bertsch HP; Fischer R; Stutte HJ:

Splenic megakaryocytopoiesis in primary (idiopathic) osteomyelofibrosis.

Acta Haematol. 1992; 87(4): 176-180.

Thomas GW, Vaughn RY, Dunlap DB:

Subcutaneous masses with multiple myeloma.

Arch Dermatol. 1993; 129(10):1333.

Tokumitsu S, Tokumitsu K, Kohnoe K, Takeya M, Takeuchi T:

Extramedullary hematopoiesis presenting as mediastinal tumor.

Acta Pathol Jpn. 1980; 30(2): 315-322.

Travis WD, Li CY, Bergstralh Ej, Yam LT, Swee RG:

Systemic mast cell disease; analysis of 58 cases and literature review.
Medicine. 1988; 67: 345-361.

Tsao MS:

Hepatic sinusoidal fibrosis in agnogenic myeloid metaplasia.
Am J Clin Pathol. 1989 Mar; 91(3): 302-5.

Tsoi WC, To KF, Feng CS:

Splenic hematopoiesis after granulocytic-colony stimulating factor therapy in a lupus patient.
Am J Hematol. 1996 Dec; 53(4): 283-4.

Tsokos M:

Postmortale Sepsisdiagnostik.
Rechtsmedizin 2006; 4: 231-46.

Urman M, O`Sullivan RA, Nugent RA, Lentle BC:

Intracranial extramedullary hematopoiesis. CT and bone marrow scan findings.
Clin Nucl Med. 1991 Jun; 16(6): 431-4.

Valdes Dapena MA, Gillane MM, Ross D, Catherman R:

Extramedullary hematopoiesis in the liver in sudden infant death syndrome.
Arch Pathol Lab Med 1979 Sep; 103(10): 513-5.

Valent P, Spanblöchl E, Bankl HC:

Kit ligand/mast cell growth factor independent differentiation of mast cells in myelodysplasia and chronic myeloleukemia blast crisis.
Blood. 1994; 84: 4322-4332.

Vardareli E, Entok E, Ak I, Bayhan H:

An unusual localization of extramedullary hematopoiesis.
Clin Nucl Med. 1996 Mar; 21(3): 256-7.

Vargas H, Jennings TA, Galati LT:

Unusual paranasal sinus tumors in two patients with common nasal complaints.

Ear Nose Throat J. 2001 Oct; 80(10):724-6, 728-9.

Vasef MA, Neiman RS, Meletiou SD, Platz CE.

Marked granulocytic proliferation induced by granulocyte colony-stimulating factor in the spleen simulating a myeloid leukemic infiltrate.

Mod Pathol. 1998 Nov; 11(11): 1138-41.

Vega F, Diez S:

Extramedullary hematopoiesis in juvenile polyposis coli.

Gastrointest Endosc. 2000 Mar; 51(3): 330.

Venencie PY, Blanchet P, Mallet V, Chantome A, Quillard J, Croisille L,**Lavabre C, Tchernia G, Bouchard P, Benoit G:**

[Pachydermoperiostosis with extramedullary hematopoiesis without myelofibrosis.]

Ann Dermatol Venereol. 1998 Mar; 125(3):193-5.

Vilaseca J, Arnau JM, Tallada N:

Agnogenic myeloid metaplasia presenting as massive pericardial effusion due to extramedullary hematopoiesis.

Acta Haematol. 1985; 73: 239.

Vincent PC, Rutzen Loesevitz L, Tibken B, Heinze B, Hofer EP, Fliedner TM:

Relapse in chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: biomathematical modeling as a new approach to understanding pathogenesis.

Stem cells. 1999; 17(1): 9-17.

von Schweinitz D, Schmidt D, Fuchs J, Welte K, Pietsch T:

Extramedullary hematopoiesis and intratumoral production of cytokines in childhood hepatoblastoma.

Pediatr Res 1995 Oct; 38(4): 555-63.

Wajima T:

Agnogenic myeloid metaplasia and malignant pleural effusion caused by extramedullary hematopoiesis.

Chest. 1994 Jul; 106(1): 322-3.

Walker AN, Feldman PS, Walker GK:

Fine needle aspiration of thoracic extramedullary hematopoiesis.

Acta Cytol. 1983; 27: 170-172.

Ward HP, Block MH:

The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome.

Medicine. 1971; 50: 357.

Warshauer DM, Schiebler ML:

Intrahepatic extramedullary hematopoiesis: MR, CT, and sonographic appearance.

J Comput Assist Tomogr. 1991 Jul-Aug; 15(4): 683-5.

Wat NM, Tse KK, Can FL, Lam KS:

Adrenal extramedullary haemopoiesis: diagnosis by a non-invasive method.

Br J Haematol. 1998 Mar; 100(4): 725-7.

Weinstein IM:

Idiopathic myelofibrosis: Historical review, diagnosis and management.

Blood Rev. 1991; 5(2): 98-104.

Wheeler DA, Edmonson HA, Reynolds TB:

Spontaneous liver cell adenoma in children.

Am J Clin Pathol. 1986; 85: 6-12.

Wiener MD, Halvorsen RA, Vollmer RT, Foster WL, Roberts L:

Focal intrahepatic extramedullary hematopoiesis mimicking neoplasm.

AJR. 1987; 149: 1171-1172.

Wilkins BS, Green A, Wild AE, Jones DB:

Extramedullary haemopoiesis in fetal and adult human spleen: a quantitative immunohistological study.

Histopathology. 19994 Mar; 24(3): 241-7.

Wineman J, Moore K, Lemischka I, Müller-Sieburg C:

Functional heterogeneity of the hematopoietic microenvironment: Rare stromal elements maintain long-term repopulating stem cells.

Blood. 1996 May; 87(10): 4082-90.

Wolf BC, Banks PM, Mann RB, Neiman RS:

Splenic hematopoiesis in polycythemia vera. A morphologic and immunohistologic study.

Am J Clin Pathol. 1988 Jan; 89(1): 69-75.

Wolf BC, Luevano E, Neiman RS:

Evidence to suggest that the human spleen is not a hematopoietic organ.

Am J Clin Pathol. 1983; 80: 140-144.

Wolf BC, Neiman RS:

Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Pathophysiologic implications of the correlation between bone marrow changes and progression of splenomegaly.

Blood. 1985; 65: 803-809.

Wolf BC, Neiman RS:

Hypothesis: splenic filtration and the pathogenesis of extramedullary hematopoiesis in agnogenic myeloid metaplasia.

Hematol Pathol. 1987; 1(1): 77-80.

Wosick WF, Bedmutha S, Small B:

Radionuclide bone marrow scanning and computerized tomography in the diagnosis of extramedullary hematopoiesis presenting as an intrathoracic paravertebral mass.

Clin Nucl Med. 1984; 9: 419.

Wu JH, Shih LH, Kuo TT, Lan RS:

Intrathoracic extramedullary hemopoietic tumor in hemoglobin H disease.

Am J Hematol. 1992; 41: 284-288.

Wyatt JP, Sommers SC:

Chronic marrow failure, myelosclerosis and extramedullary hematopoiesis.

Blood. 1950; 5: 329-347.

Wyatt SH, Fishman EK:

Diffuse pulmonary extramedullary hematopoiesis in a patient with myelofibrosis: CT findings.

J Comput Assist Tomogr. 1994 Sept-Oct; 18(5): 815-7.

Yablonski Peretz T, Sulkes A, Polliack A:

Secondary myelofibrosis with metastatic breast cancer simulating agnogenic myeloid metaplasia: Report of a case and review of the literature.

Med Pediatr Oncol. 1985; 13: 92.

Yagihashi N, Watanabe K, Yagihashi S:

Transient abnormal myelopoiesis accompanied by hepatic fibrosis in two infants with Down syndrome.

J Clin Pathol. 1995; 48(10): 973-975.

Yamato M, Fuhrman CR:

Computed tomography of fatty replacement in extramedullary hematopoiesis.

J Comput Assist Tomogr. 1987 May-Jun; 11(3): 541-2.

Yusen RD, Kollef MH:

Acute respiratory failure due to extramedullary haematopoiesis.
Chest. 1995; 108(4): 1170-2.

Zec N, Cera P, Towitzghi J:

Extramedullary haematopoiesis in cerebellar haemangioblastoma.
Neurosurgery. 1991; 29:34-37.

Zenon C, Bouffieux B, Louis J:

[Blueberry muffin baby.]
Ann Dermatol Venereol. 1998 Mar; 125(3): 199-201.

Zuniga JR, Holmes HI, Page LH:

Myelofibrosis of the facial bones.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1983 Jul; 56(1): 32-8.

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 2.1: Embryogenese der Blutzellbildung (verändert nach FLIEDNER et al. 1990) | 10 |
| Abbildung 5.1: Verteilung der Grunderkrankungen für beide Geschlechter; Angabe in Zahl der Fälle | 40 |
| Abbildung 5.2: Verteilung der Grunderkrankungen für männliches Geschlecht; Angabe in absoluten Zahlen der Fälle | 42 |
| Abbildung 5.3: Verteilung der Grunderkrankungen für weibliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Fälle | 43 |
| Abbildung 5.4: Einteilung der häufigsten Grunderkrankungen mit nachgewiesener EMH nach Altersklassen für beide Geschlechter; Angabe in Prozent der Patientenfälle | 45 |
| Abbildung 5.5: Einteilung der häufigsten Grunderkrankungen mit nachgewiesener EMH nach Altersklassen für männliches Geschlecht; Angabe in Prozent der Patientenfälle | 46 |
| Abbildung 5.6: Einteilung der häufigsten Grunderkrankungen mit nachgewiesener EMH nach Altersklassen für weibliches Geschlecht; Angabe in Prozent der Patientenfälle | 46 |
| Abbildung 5.7: Verteilung der Lokalisationen der EMH für beide Geschlechter; Angabe in Zahl der Nennungen | 49 |
| Abbildung 5.8 Verteilung der Lokalisationen der EMH für männliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Nennungen | 51 |
| Abbildung 5.9: Verteilung der Lokalisationen der EMH für weibliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Nennungen | 52 |
| Abbildung 5.10: Lokalisationen der paraspinalen extramedullären Hämatopoese bezüglich der Wirbelkörper für beide Geschlechter; HW= Halswirbel, BW= Brustwirbel, LW= Lendenwirbel; Angabe in Zahl der Nennungen | 53 |
| Abbildung 5.11: Verteilung der häufigsten EMH-Lokalisationen bei häufigster Grunderkrankung mit EMH entsprechend der Altersklasse für beide Geschlechter; Angabe in Zahl der Nennungen | 55 |
| Abbildung 5.12: Verteilung der häufigsten EMH-Lokalisationen bei häufigster Grunderkrankung mit EMH entsprechend der Altersklasse für männliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Nennungen | 55 |

| | |
|--|-----------|
| Abbildung 5.13: Verteilung der häufigsten EMH-Lokalisationen bei häufigster Grunderkrankung mit EMH entsprechend der Altersklasse für weibliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Nennungen | 56 |
| Abbildung 5.14: Gesamtzahlen der Autopsien, getrennt nach Geschlecht, 1990 bis einschließlich 2001 des Instituts für Pathologie am Klinikum Bad Saarow | 58 |
| Abbildung 5.15: Gesamtzahlen der Autopsien, getrennt nach Alter, 1990 bis einschließlich 2001 des Instituts für Pathologie des Klinikums Bad Saarow | 59 |
| Abbildung 5.16: Verteilung der Grunderkrankungen mit EMH für beide Geschlechter; Angabe in Zahl der Befunde | 60 |
| Abbildung 5.17: Verteilung der Grunderkrankungen für männliches und weibliches Geschlecht bei Patienten mit EMH; Angabe in Zahl der Befunde..... | 61 |
| Abbildung 5.18: Verteilung der Lokalisationen für beide Geschlechter; Angabe in Zahl der Befunde | 65 |
| Abbildung 5.19: Verteilung der Lokalisationen der EMH für männliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Befunde | 66 |
| Abbildung 5.20: Verteilung der Lokalisationen der EMH für weibliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Befunde | 67 |
| Abbildung 5.21: Gesamtanzahl der Biopsieeingänge von 1990 bis 2000 (nach Geschlecht eingeteilt)..... | 68 |
| Abbildung 5.22: Gesamtanzahl der Biopsieeingänge von 1990 bis 2000 (nach Alter eingeteilt)..... | 69 |
| Abbildung 5.23: Verteilung der Grunderkrankungen bei EMH für beide Geschlechter; Angabe in Zahl der Befunde | 70 |
| Abbildung 5.24: Verteilung der Grunderkrankungen mit EMH für männliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Befunde | 71 |
| Abbildung 5.25: Verteilung der Grunderkrankungen mit EMH für weibliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Fälle | 72 |
| Abbildung 5.26: Grunderkrankungen bei EMH und Lokalisation im Knochenmark für männliches und weibliches Geschlecht; Angabe in Zahl der Befunde | 74 |
| Abbildung 7.1: Zusammenfassung zur Pathogenese der extramedullären Hämatopoese (in Anlehnung an SHAWKER 1987) | 91 |

| | |
|--|-----------|
| Abbildung 7.2: Zusammenfassung zur Ätiologie der extramedullären Hämatopoese (in Anlehnung an WARD und BLOCK 1971)..... | 92 |
|--|-----------|

10 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Tabelle 5.1: Zuordnung der Grunderkrankungen zu den Krankheitsklassen | 41 |
| Tabelle 5.2: Vorkommen von EMH-Herden. Lokalisation in Regionen von Organsystemen. Anzahl der Nennungen in absteigender Reihenfolge. | 47 |
| Tabelle 5.3: Vorkommen von EMH-Herden. Lokalisation in Einzelorganen mit Neoplasien; Anzahl der Nennungen; beide Geschlechter zusammen | 48 |
| Tabelle 5.4: Zuordnung der Sublokalisationen mit EMH zu den Organsystemen und Anzahl der Nennungen bei Neugeborenen mit EMH (für beide Geschlechter zusammen) | 57 |
| Tabelle 5.5: Vorkommen von EMH-Herden, Lokalisation in Regionen von Organsystemen, Anzahl der Befunde; beide Geschlechter zusammen | 64 |
| Tabelle 5.6: Grunderkrankungen bei Patienten mit EMH in der Biopsiediagnostik | 70 |
| Tabelle 5.7: Anzahl der Lokalisationen und Anzahl der Befunde von EMH für beide Geschlechter zusammen | 73 |
| Tabelle 5.8: Lokalisationen und die Anzahl der dokumentierten EMH-Fälle bei beiden Geschlechtern aus dem Biopsiegut..... | 75 |

11 Anhang

11.1 Danksagung

Für die Überlassung des Themas, das Vertrauen und die umfassende und unkomplizierte Unterstützung und Beratung möchte ich mich bei Herrn PD Dr. St. Koch sehr herzlich bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei der Mitarbeiterin des Instituts für Pathologie des HELIOS Klinikums Bad Saarow Frau Januschkewitz für die technische Ermittlung der Daten bedanken.

Für die ungezählten Stunden bei der Umsetzung meiner Layout-Vorstellungen am Computer danke ich meinem Mann allerherzlichst.

Erklärung

„Ich, Kerstin Schütze, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Morphologisches Bild, Häufigkeit und Lokalisation der extramedullären Hämatopoese Literaturübersicht und retrospektive Studie selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.“

12.06.2008

Kerstin Schütze

11.2 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.