

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. P. HUEBSCHMANN).

**Die Histologie der Erythroblastosen.
Chronische Erythroblastose (Typ Heilmeyer-Schöner).**

Von

Dozent Dr. OTTO FRESEN.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. November 1947.)

Während die Polycythämie seit der Beschreibung durch VAQUEZ im Jahre 1892 als reifzellige Hyperplasie der roten Blutzellreihe bekannt ist, wurden vornehmlich in den Jahren nach dem ersten Weltkrieg Krankheitsbilder des erythropoetischen Systems herausgestellt, bei denen neben einer vorwiegend normochromen Anämie mehr oder weniger zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen einschließlich weiterer Vorstufen im Blut auffallen. Diese Beobachtungen stammen vorwiegend aus den Ländern der nördlichen Mittelmeerküste und wurden zunächst mit dem Namen ihrer Entdecker belegt. Als später gleiche und ähnliche Bluterkrankungen sporadisch und dann häufiger auch in anderen Ländern Europas und in Nordamerika bekannt wurden, erweiterte sich die Nomenklatur, so daß heute eine Reihe paralleler Krankheitsbezeichnungen existieren, die ihrer Pathogenese zum Teil wesentlich nicht entsprechen. Außer der ätiologisch jetzt in der Konstellation des Gen-Faktors Rh erkannten fetalen Erythroblastose, wird das ungewöhnliche und unterschiedlich starke Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen bei der chronischen familiären Erythrämie (Mittelmeeraanämie, Erythroblastenanämie, COOLEYSche Anämie, Erythroleukämie), der akuten Erythrämie (Erythrämische Myelose-GUGLIELMO, Megaloblastenerythrämie) und der Anaemia leukoerythroblastica mit Myelosklerosis (VAUGHAN) beobachtet. Außerdem ist das Vorkommen kernhaltiger Roter bei den gewöhnlichen bekannten Leukosen im Sinne der problematischen Mischleukämien mehrfach beschrieben worden. Hinzu kam in den letzten Jahren die Mitteilung einer chronischen Erythroblastose des Erwachsenen durch HEILMEYER u. SCHÖNER. Die verwirrende Fülle dieser Krankheitsbezeichnungen ergab sich leider aus der nicht genügend berücksichtigten morphologischen Betrachtung des Gesamtbildes, auch deshalb, weil vielfach der Charakter der Erkrankungen im phänotypischen Erscheinungsbild allein gesehen wurde. Die Schwierigkeiten in der Er-

fassung des Wesens der Erythroblastämien, wie wir diese Erkrankungen ihrer Symptomatik nach vorerst bezeichnen wollen, wurden nicht geringer, als auch reaktive passagere Erythroblastämien vorkommen, und weil ferner die ätiologischen Momente echter leukämischer Blutzellvermehrung unsicher blieben. Die Trennung reaktiver Vorgänge von leukämischen Wucherungen kann daher nicht nur auf den vorzüglichen klinisch-hämatologischen Untersuchungsmethoden basieren, sondern muß unter Berücksichtigung auch des morphologischen Gesamtbildes durchgeführt werden, ebenso wie die Beachtung der Markraum-anatomie (WIENBECK) allein das Verhältnis nicht zu klären vermag. Wir werden auf die entsprechenden Einteilungsversuche zurückkommen. Hier soll zunächst die Histomorphologie der ätiologisch unsicheren Erythroblastämien auf Grund der seltenen Beobachtung einer chronischen Erythroblastose des Erwachsenen, der unter diesem Blickpunkt gesehenen Auswertung entsprechender Schriftumsangaben und eigener Blutgewebsstudien besprochen werden. Daher können die Erythrocytose mit dem vermehrten Auftreten reifer Erythrocyten im Sinne des Vaquez und die fetale Erythroblastose unberücksichtigt bleiben.

Eigene Beobachtung.

57 Jahre alter Schlossermeister ohne bedeutende familiäre Anamnese. Als Kind Masern; mit 17 Jahren konservativ behandelte Blinddarmreizung. Nach der aktiven Militärdienstzeit folgt beruflicher Auslandsaufenthalt in den USA. und Argentinien. Frontsoldat von 1914—1918. 1938 Operation eines perforierten Wurmfortsatzes, der einen Krankenhausaufenthalt von 5 Monaten erforderte. Seit ungefähr 2 Jahren sei er kraftlos geworden, habe Atemnot bei körperlichen Anstrengungen und an Gewicht von 80 kg auf 67,2 kg abgenommen. Er hat bis Juni 1945 gearbeitet. Anschließend war er 3 Monate in einem *Krankenhaus*, wo eine bis handbreit unter den Rippenbogen reichende glatte und harte Milz, eine stark vergrößerte Leber mit Ascites und Beinödeme festgestellt wurden. Solange er sich erinnern kann, will der Pat. eine große Milz und von Zeit zu Zeit auch Gelbsucht gehabt haben. Blutbild s. Tabelle 1. Während eines Aufenthaltes in einem *anderen Krankenhaus* im November und Dezember 1945 wurde ein BANTISCHES Syndrom angenommen; eine Sternalpunktion blieb zweimal erfolglos. Keine Temperaturen, Urin o. B., Urobilinogen nicht vermehrt; Serum nicht ikterisch. RR. 140/80. Blutbild s. Tabelle 1. Therapeutisch wurden Digitalis und Eisenpräparate verabreicht. Anfang Februar 1946 wurde er in unsere *I. Medizinische Klinik* (Prof. Dr. BODEN, dem ich für die lebenswürdige Überlassung der klinischen Befunde auch hier herzlich danke) eingewiesen. Hier keine Ödeme, keine Lymphknotenschwellung; blasses Hautkolorit; Herzaktion regelmäßig; nicht beschleunigt. Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen, während die Milz jetzt bis zum Becken als derber Tumor reicht. Oberarm- und Unterschenkelknochen röntgenologisch o. B. Erst gegen Ende der Erkrankung langsames Ansteigen der Temperaturen bis auf 38,9° am Tage vor dem Tode (8. 3. 46). Takata-Ara stark positiv; Bilirubin indirekt 2,6 mg-%. Leicht hyperacider Magensaft, erst nach Histamin freie Säure. Urin bis auf die positive Aldehydprobe ohne krankhafte Befunde. Wa.R. negativ. BSG. wechselte zwischen 58/97 und 45/74. Die *Therapie* bestand in erfolglosen Gaben von Campolon und

Eisen. Ein Tag vor dem Tode nach Milzpunktion geringfügige Transfusion gruppengleichen Blutes (Gruppe 0); danach Leibschmerzen, besonders in der Milzgegend, nach 15 Min. Schüttelfrost und Kollaps. 7 Stunden nach der Transfusion Exitus (Tabelle 1).

Die Obduktion wurde wenige Stunden nach dem Tode vorgenommen (S.-Nr. 228/46). *Auszug aus dem Sektionsprotokoll:* Haut und sichtbare Schleimhäute blaß. Wenig ausgedehnte blaßrote Totenflecke. Kleiner Narbenbruch im re. Unterbauch. Die Skleren zeigen einen ganz leichten gelblichen Farbton. Ein haselnußgroßer grauweißer Knoten unterhalb des li. Tentoriums an der Hinterfläche des Felsenbeines erweist sich histologisch als ein typisches *Neurinom des Nervus acusticus*. Totale Syncretio pericardii. Sehr schlaffes dilatiertes

Tabelle 1.

	Blutbefunde						Milzpunktat	
	1945				1946		1946	
	12. 6.	30. 9.	7. 11.	5. 12.	6. 2.	7. 3.	19. 2.	4. 3.
Erythrocyten . .	4,9	3,8	3,7	3,8	2,4	1,5		
Hämoglobin . .	95	80	68	78	54	38		
Färbeindex . .	0,96	1,1	0,9	1,0	1,1	1,2		
Kernhaltige Blutzellen . .					2400	1900		
Leukocyten . .	21000	6200	10800	5800	1700			
Myelocyten . .			1	1	2		1	1
Jugendliche . .			1	3				
Stabkernige . .	3	3	14	13	2			1
Segmentkernige	73	77	59	61	61		2	2
Eosinophile . .			1		2			
Basophile . . .			1	1	1		1	
Lymphocyten . .	23	18	14	12	24		21	15
Monocyten . .	1	2	9	9	8		4	1
Lymphoide Retikulum- zellen							27	25
Plasmazellen . .			1				2	1
Kernhaltige Rote					40 ¹	100%	43	54
Proerythro- blasten					8		7	12
Erythroblasten (Makroblasten)	einige				12		25	23
Normoblasten .					20		11	19
Retikulocyten .				*	32 ^{0/00} **	55 ^{0/00}		

* Anisocytose, Poikilocytose, Kernhaltige Rote.

** Starke Anisocytose, Polychromasie.

¹ Auf 100 Leukocyten.

Price-Jones	8,1	Blutungszeit	4 Min.
Thrombocyten	84000	Hämolyse beginnt bei 0,5, endet bei	
Gerinnungszeit	4,5 Min.	0,35 NaCl	

Trotz zweimaligen Versuches, auch mit Einspritzung physiologischer Kochsalzlösung, kann kein *Sternalmark* gewonnen werden.

blasses Herz (650 g). In den Herzhöhlen nur wenig blaßrotes Gerinnsel. Älteres mäßiges *Lungenödem*. Leichte chronische katarrhalische Bronchitis. *Bauchfell* glatt und spiegelnd. Das Netz ist mit der *Milz* stellenweise verwachsen, die die ganze li. Bauchseite einnimmt und bis ins Becken reicht. Sie ist 5000 g schwer, dunkelblaurot, fest und zeigt eine glatte kaum verdickte Kapsel. Ihre Schnittfläche ist dunkelrot ohne jegliche Zeichnung, Pulpa ist nicht abstreichbar. An ihrem unteren Pol findet sich eine faustgroße *Nebennilz* von gleicher Beschaffenheit. — In der Bauchhöhle 800 ccm dunklen flüssigen Blutes, als Sickerblutung nach der letzten Milzpunktion. — Die *Leber* ist 3800 g schwer, überragt handbreit den re. Rippenbogen und füllt das ganze Epigastrium aus. Sie ist ziemlich fest, ockerfarben und zeigt auf den Schnittflächen eine recht deutliche Läppchenzeichnung. — Die *Nieren* (350 g) sind blaßrot ohne makroskopisch erkennbare krankhafte Veränderung. Im spärlichen Hilusfettgewebe der li. Niere sitzt ein gut walnußgroßer, auf dem Schnitt blutig gefärbter, mäßig scharf begrenzter Gewebeknoten. — Die *Gaumenmandeln* sind klein, glatt, blaß. Alle äußeren und inneren *Lymphknoten* einschließlich der Hilus- und Bifurkationslymphknoten und der mesenterialen Lymphknoten sind nicht vergrößert, blaß, weich. Nur die portalen Lymphknoten am Leberhilus sind walnußgroß, blaß, weich, ohne besondere Schnittzeichnung. — Das *Knochenmark* des Femur ist intensiv dunkelrot, weich und nicht strukturiert. Die gleichen Verhältnisse zeigen sich im *Sternum*. Auch die Sägeflächen der *Schädelkalotte*, der Lenden- und Brustwirbelkörper sind rot, markhaltig, sonst unauffällig. — Alle übrigen Organe und Gewebe einschließlich des Gehirns und der Drüsen mit innerer Sekretion zeigen makroskopisch ein gewöhnliches Verhalten.

Das makroskopische Ergebnis der Sektion konnte somit wohl die von der Klinik zusammen mit dem Konsiliarius, Prof. HEILMEYER, gestellte *Diagnose* auf *Erythroblastose* stützen. Bisher ist überhaupt nur 1 Fall einer derartigen chronischen Erythroblastose des Erwachsenen durch HEILMEYER u. SCHÖNER bekannt geworden. Da bei ihm aus äußeren technischen Gründen und wegen der späten Vornahme der Sektion (42 Stunden p. m.) eine ausreichende feingewebliche Erforschung leider nicht möglich war, mußte die Histologie einer derartigen Erkrankung von besonderer Wichtigkeit werden, gerade auch im Hinblick auf die oben erwähnten Schwierigkeiten in der Deutung der Pathogenese erythroblastotischer Veränderungen und weiter bezüglich der Frage eines leukämieparallelen Prozesses, mit den schwebenden Fragen der postfetalen extramedullären Hämoopoese.

Zur *histologischen Untersuchung* kamen alle Organe und Gewebe des Körpers. Fixierung in Formalin; Gefrier- und Paraffinschnitte, Färbung mit Hämatoxylin van Gieson, Hämatoxylin-Eosin, Sudan, May-Grünwald-Giemsa, Percydxase- und Eisenreaktion und Silberimprägnation.

Knochenmark (Femur). Zellreich, ziemlich zahlreiche Knochenmarksriesenzellen, die zum Teil mehrere auch bizarr geformte Kerne aufweisen. Um die Gefäße herum, aber auch sonst im Mark selbst trifft man auf ziemlich zahlreiche dicht liegende und zuweilen auch durch Plasmabrücken in Verbindung stehende Zellinseln, deren Zellen kleine, vorwiegend rundliche, aber auch gelpappte Kerne zeigen. Diese Zellinseln, deren kleinere Formen offenbar den Normoblasten entsprechen, weisen häufig in ihrem Zentrum größere plasmareichere Zellen auf, die einen grundsätzlich locker gebauten, wenig chromatinreichen Kern enthalten, der eine deutliche Kernmembran zeigt. Zwischen diesen einzelnen Haufen wieder

ganz ähnliche kleine oder größere Zellen von eben beschriebenem Bau und auch reife Erythrocyten. Auch mit der Eosinfärbung kann man ganz deutlich jüngere und ältere schon hämoglobintragende kernhaltige Entwicklungsstufen der Erythrocytenreihe erkennen. Derartige Zellen finden sich auch in den Sinusoiden des Knochenmarkes und den eigentlichen Gefäßen, während hier die Knochenmarksriesenzellen nicht angetroffen werden. Bei Anwendung der Peroxydase-reaktion bleiben die Knochenmarksriesenzellen, die offenbar andere Zellelemente des Markes phagocytiert haben, ohne Granula. Daneben zeigen sich im Mark verschiedene ältere Entwicklungsstadien der Granulocyten und reife gelapptkernige Leukocyten. Außerdem und zunächst schwer zu unterscheiden nehmen auch zahlreiche kernhaltige Zellen der oben näher beschriebenen Zellinseln einen

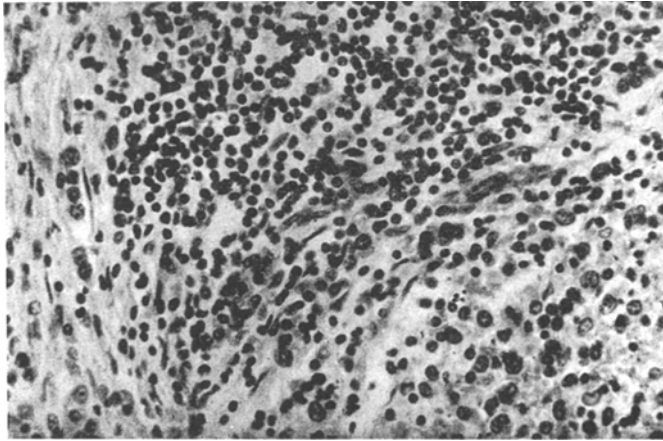


Abb. 1. Knochenmark (Femur). Hämatoxylin-Eosin 360 \times . Dichtzellige herdförmige Erythropoese bei eingeschränkter Myelopoese.

mehr diffusen gelblich bräunlichen Farbton an, wie er auch sonst in hämoglobinhaltigen reifen Erythrocyten bei der Oxydasereaktion eigen ist. Keine Fettgewebszellen; keine Fetttröpfchen in den Knochenmarkszellen, auch keine nennenswerte Hämosiderose (Abb. 1).

Milz. Zellreich, ohne die übliche Struktur. Trabekel deutlich. Die Follikel sind bis auf wenige einzelne Reste völlig aufgelöst. Die ganze Pulpa ist von Zellen durchsetzt, wie sie beim Knochenmark schon näher beschrieben wurden. Auch hier besteht die mehr oder weniger deutliche nestartige Anordnung der kernhaltigen Entwicklungsstufen der roten Blutkörperchen. Daneben treten die Retikulumzellen deutlicher als im Knochenmark hervor. Nicht zu selten trifft man auf megakaryocytenähnliche Zellgebilde, die nicht so auffallen wie im Knochenmark; auch in ihrem Plasma deutliche Phagocytose einer und auch mehrerer Kerne, die ihrerseits dem Kern eines Erythroblasten stark ähneln. In den Bluträumen der Pulpa sieht man zahlreiche kernhaltige rote Blutelemente, unter ihnen auch solche, die schon hämoglobinhaltig bzw. schwach hämoglobinhaltig einen verhältnismäßig großen im Chromatin locker gebauten Kern besitzen. Auch in der Milz verhältnismäßig zahlreiche oxydasepositive Granulocyten, während die Megakaryocyten oxydasenegativ sind. An einem trabekulären Gefäß ist hier sehr schön zu erkennen, wie die Blutbildungsherde sich auch in den subendothelialen Schichten ausbreiten. — Nur leichte Hämosiderose weniger Retikulumzellen. Keinerlei Verfettung (Abb. 2a und b).

Leber. Erhaltene Struktur. Das periportale Gewebe ist im allgemeinen unauffällig, Gefäße und Gallengänge ohne Besonderheiten. Auch finden sich hier kaum die sonst häufiger anzutreffenden Lymphocytenansammlungen. Im Gegensatz hierzu sind die Lebersinusoiden ziemlich zellreich. Abgesehen von den hier wieder anzutreffenden megakaryocytenähnlichen Zellen finden sich hier

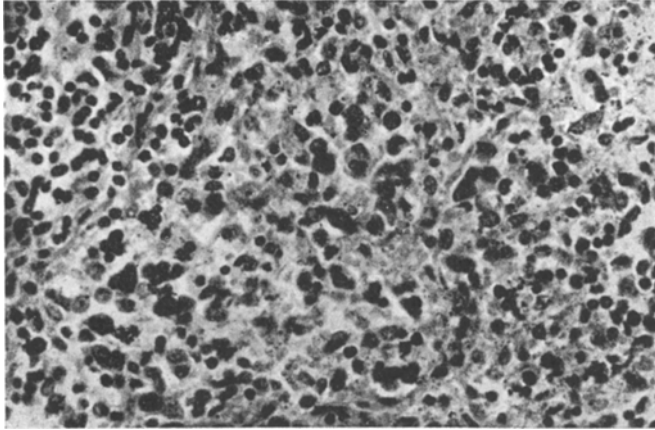


Abb. 2a. *Milz.* Hämatoxylin-van Gieson 450 \times . Anfüllung der Sinusoide mit wuchernden Erythroblasten in verschiedenen Teilungsstadien.

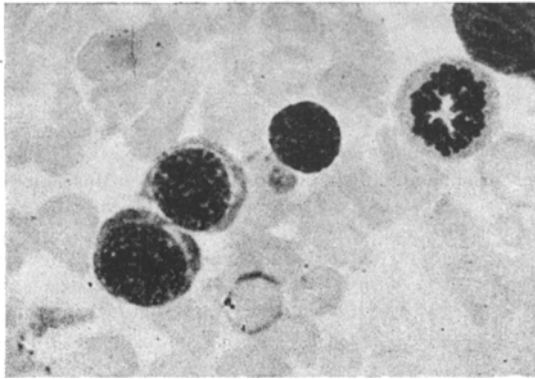


Abb. 2b. *Milzpunktat.* May-Grünwald-Giemsa 1000 \times . Junge basophile Erythroblasten einer davon in Teilung.

zahlreiche kernhaltige Entwicklungsstufen der Erythrocyten, darunter auch wieder jene größerkernigen Zellformen, deren Plasma teils einen mehr basophilen Farbton, teils schon einen mehr blaurötlichen aufweist. Die Sternzellen sind flach, andererseits aber auch wieder ziemlich imponierend, wobei dann Phagocytosen von kernhaltigen Zellen, insbesondere der roten Reihe auftreten. Die Oxydasereaktion ergibt auch hier negative Riesenzellen und positive Granulocyten in mäßiger Anzahl, während die Vorstufen der Erythrocyten und diese selbst einen mehr diffusen gelblichen Farbton annehmen. Hierbei sind die Läppchenzentren etwas bevorzugt. In den Leberzellen, vor allem in den zentral gelegenen,

ziemlich braunes Abnutzungspigment. Sonst zeigen nur einzelne Leberzellen spärliche kleine Fetttropfchen. Spärliche Hämosiderose der Sternzellen (Abb. 3).

Lymphknoten (Portaler Lymphknoten). Die Grenzen des Lymphknotens sind gewahrt. In der bindegewebigen Kapsel einige Lymphocyten und einzelne kleine Haufen kernhaltiger Erythrocyten. Sie kommen hier untermischt mit größeren Zellen vor, die einen mehr länglichen, auch bohnenförmig gestalteten hellen Kern besitzen. Das eigentliche lymphatische Gewebe ist weitgehend reduziert. Die Follikel sind zum Teil nicht mehr zu erkennen. Auch der Randsinus ist zellig angefüllt. Es finden sich hier die gleichen Zellen, wie sie im Knochenmark, Milz und Leber beschrieben wurden, nur treten hier die Retikulumzellen

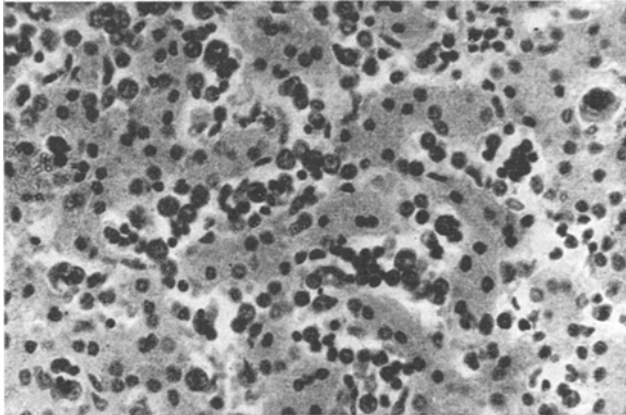


Abb. 3. Leber. Hämatoxylin-Eosin 360 \times . Anfüllung der Sinusoide mit Erythroblasten; vereinzelte myeloische Zellen.

und die größeren lockerkernigen Elemente noch deutlicher hervor. Auch mehrkernige plasmareiche Zellen werden in geringerer Zahl als im Knochenmark angetroffen. Die beschriebenen Zellen sind nicht nur in den Maschen des Retikulums zu beobachten, sondern auch in den Blutgefäßen jeglichen Kalibers, deren Endothelien auch hier überall flach und unauffällig bleiben. Nur vereinzelte oxydase-positive Leukocyten, während alle anderen Zellelemente einschließlich der als Erythroblasten angesprochenen bis auf den erwähnten leichten gelblichen Farbton oxydasenegativ sind. Nur spärliche Hämosiderose einzelner Retikulumzellen (Abb. 4).

Mesenterialer Lymphknoten. Unauffällig, keine Hämosiderose, Gefäßendothelien flach; nur spärliche Aktivierung der Retikulumzellen, Randsinus gut zu erkennen. In den bluthaltigen Gefäßen vereinzelte kernhaltige rote Blutkörperchen und eine Riesenzelle. An anderer Stelle stößt man aber doch auf kleine Zellnester, die in allem durchaus die Erscheinungen der oben beschriebenen Zellgruppen aufweisen. Keine Hämosiderose, negative Oxydasereaktion. Auch hier nimmt das Plasma einzelner Zellen der erwähnten Häufchen bei der Oxydasereaktion einen gelbbraunlichen Farbton an, der auch hier stets diffus bleibt und niemals eine körnige Struktur zeigt. — Bifurkationslymphknoten der Trachea und weitere Lymphknoten zeigen regelrechte Verhältnisse.

Linker Nierenhilus. Wenig fettgewebshaltig mit kleinen Blutungen. Sonst finden sich ziemlich zahlreiche kleine, vorwiegend isoliert stehende Zellinseln, die die gleiche zellige Zusammensetzung haben, wie sie oben schon mehrfach beschrieben wurde. Da die Zellen weniger zahlreich sind und weniger dicht liegen,

als an den anderen beschriebenen Orten, können hier die verschiedenen Entwicklungsstadien der roten kernhaltigen Blutzellen bis zu den hämoglobinhaltigen Erythroblasten verfolgt werden. Dabei sind auch basophil tingierte Erythroblasten zu unterscheiden. Außer diesen Erythroblastenherden auch einige oxydasepositive Leukocyten (Abb. 5).

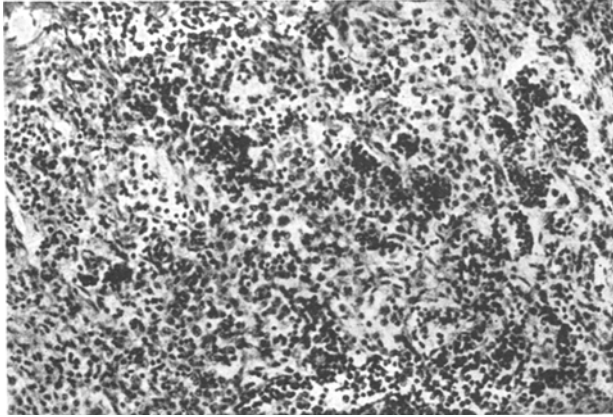


Abb. 4. *Portaler Lymphknoten*. Hämatoxylin-van Gieson 200 \times . Herdförmige Wucherung der Erythroblasten im Retikulum.

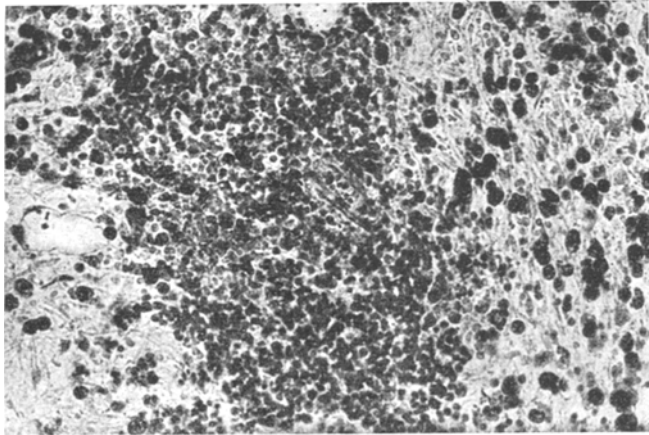


Abb. 5. *Hilusfettgewebe der linken Niere*. Peroxydase 200 \times . Peroxydasenegative Erythroblastenherde, daneben einzelne jüngere Granulocyten.

Lunge. Alveolen lufthaltig. Leichte Hämosiderose einzelner Alveolarphagocyten und Septumzellen. Alveolarsepten zellarm. Dagegen sieht man in den größeren Septen vorwiegend perivaskulär und perikapillär angeordnete kleinere Zellinfiltrate, die die gleichen Charakteristika aufweisen, wie sie bei den anderen Organen oben beschrieben sind (Abb. 6).

Nieren, Gaumenmandeln, weitere Lymphknoten, Magenwand, Dünndarm, Herz, Hypophyse, Epiphyse, Schilddrüse, Pankreas, Nebenniere und Hoden zeigen in

dem untersuchten Zusammenhange keine Veränderungen. Über die Natur der Herzbeutelverwachsungen läßt sich auch histologisch keine Aussage mehr machen.

Zusammenfassung der klinischen und anatomischen Befunde.

Es handelt sich bei einem 57 Jahre alten, sonst stets gesunden Mann um eine Anämie mit einem Färbeindex um 1, deren subjektive Symptome sich 2 Jahre zurückverfolgen lassen. Objektiv bestanden eine maximale Vergrößerung der derben Milz, deren sich der Patient seit vielen Jahren bewußt sein will, und eine erhebliche Schwellung

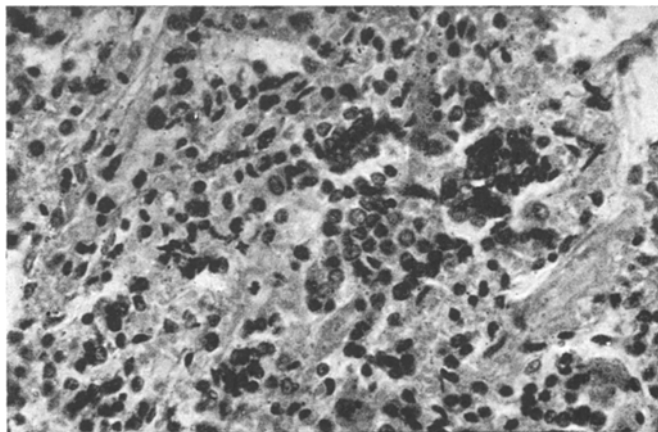


Abb. 6. Lunge. Hämatoxylin-van Gieson 360 \times . Einzelne Erythroblastenherde perivascular in den größeren Septen.

der Leber bei negativem Lymphknotenbefund (Blutbefund s. Tabelle 1). Sternalmark konnte trotz mehrfacher Versuche nicht gewonnen werden. Skelet röntgenologisch und anatomisch ohne Besonderheiten. Das gehäufte Auftreten von kernhaltigen Entwicklungsstufen der roten Blutzellreihe führte im Zusammenhang mit den cytologischen Ergebnissen der Milzpunktate (Tabelle 1) zu der Diagnose einer *chronischen Erythroblastose*. Die *histologische Untersuchung* ergab, abgesehen von den kernhaltigen Vorstufen der roten Blutzellen in den Gefäßen der untersuchten Organe und Gewebe, eine rote Umwandlung des gesamten Knochenmarkes, die durch eine Wucherung der Erythroblasten hervorgerufen ist. Gleichartige oxydasenegative Zellinfiltrate durchsetzen die Milz, die Leber, die portalen Lymphknoten und knötchenförmig die mesenterialen Lymphknoten, während das übrige lymphatische Gewebe des Körpers weder solche Veränderungen noch besondere Vorgänge an seinem Retikulum zeigt. Nur in der Milz wird eine geringe Hämosiderose festgestellt. Im Hilusfettgewebe der linken Niere finden sich kleine umschriebene Infiltrate aus Erythro-

blasten, die hier, wie auch an anderen Stellen, mit einigen jüngeren und ausgereiften Granulocyten vergesellschaftet sind, deren Auftreten zufolge ihrer reifzelligen Zusammensetzung und geringen Zahl aber nicht als Ausdruck einer Myelose gewertet werden kann.

Wenn wir vom klinischen Erscheinungsbilde her die *differential-diagnostische Einordnung* dieser Erkrankung versuchen, dann wären die Erythroblastenanämie (COOLEY), die Anaemia leuko-erythroblastica (Typ Vaughan), die chronische reine Erythroblastose des Erwachsenen (Typ Heilmeyer-Schöner), die Erythroleukämien als Mischleukämien und gewisse reaktive Erythroblastosen, die aber nur einen vorübergehenden Charakter tragen, zu nennen. Die akute Erythrämie (GUGLIELMO), die bis auf einzelne Beobachtungen bei Kindern (GUGLIELMO, PINKERTON, TECILAZIO) in typischer Weise vorwiegend Erwachsene befällt, scheidet wegen ihres akuten Verlaufes aus. Selbstverständlich bleibt die fetale Erythroblastose außer Betracht, wie auch die Erythroblastenanämie (COOLEY); letztere wegen des jugendlichen Alters der Erkrankten, einer gewissen familiären Heredität, typischer Skeletveränderungen (z. B. Bürstenschädel) und der heute nicht mehr exakt zu bestimmenden geographischen Begrenzung ihres Auftretens. Ferner liegen in unserer Beobachtung keine Veränderungen vor im Sinne der Erythroleukämien nach Art der problematischen Mischleukämien. Wir werden noch auf diese Frage im Zusammenhang mit der Besprechung der diagnostisch für unseren Fall gleichfalls abzulehnenden reaktiven Erythrämien zurückkommen müssen. Ob die Anaemia leuko-erythroblastica, die sich in einer Anämie und dem Auftreten eines geringeren Prozentsatzes kernhaltiger roter Blutkörperchen (STORTI, VAUGHAN, HEWER, LINDEBOOM Fall 3, VAUGHAN u. HARRISON, FORCONI (Erythrocyten 3,1, 8% kernhaltige Rote bei 16950 kernhaltigen Blutzellen) und einer gelegentlichen Leukocytose (49000 bei VAUGHAN u. HARRISON) bei gleichzeitiger Sklerosierung des Markes äußert, überhaupt ein selbständiges Krankheitsbild darstellt, soll später erwogen werden. Jedenfalls kann sie nicht in unsere differentialdiagnostische Betrachtung einbezogen werden. Auf Grund des klinischen Erscheinungsbildes, des chronischen Verlaufes, der hämatologischen Befunde aus den Blut- und den Milzpunktaten war daher die besprochene Erkrankung als chronische Erythroblastose zu bezeichnen. Nach der Beobachtung von HEILMEYER u. SCHÖNER im Jahre 1940 ist dies die *zweite*, autoptisch gesicherte *Mitteilung einer chronischen Erythroblastose des Erwachsenen* überhaupt. Eine ältere Mitteilung von BENEDETTI bleibt unsicher. Die Arbeit von GUGLIELMO und QUATTRIN war uns nicht zugänglich.

Der Histologie des Berichtsfallles kann daher eine gewisse Bedeutung nicht aberkannt werden; handelt es sich doch bei der

Tabelle 2.

		Alter Geschlecht	Erythrocyten	Hämoglobin	Kernhaltige Blutzellen	Myeloblasten	Myeloocyten	Stabkernige	Segment- kernige	Eosinophile	Basophile
Chronische familiäre											
1	JERVEL	2,5 Jahre ♂	3,1	52	121 600	29,5	20		12,5	1	0,5
2	FLAXS und WALDSTEIN	1 Jahr ♀	2,0	42		2,1			37	0,87	0,5
Akute											
1	PARADISO und RETTANO	10 Jahre ♂	0,94	32	9 100				18		
2	QUATTRIN	44 Jahre ♀	1,29	25	12 480	0,2	1,4			1,2	
3	GENTILI	3,5 Monate ♂	2,2	36	23 200		7,3		20,5	4,5	1,5
4	STODTMEISTER	37 Jahre ♀	0,94	25	9 000		10	16	63		
5	SCAPATICCI und LELLI	11 Monate	1,25	18	13 071		7		22		
6	PINKERTON	7,5 Jahre ♂	2,45	45	11 000		1		9		
Chronische											
1	HEILMEYER und SCHÖNER	75 Jahre ♂	1,2	25	4 000	2	32	4		2	4
2	RAILLET und GINSBOURG	49 Jahre ♂	3,2	64	7 000						
In normaler											

chronischen Erythroblastose um eine, nicht so sehr der Zahl als dem Wesen nach, leukämische Ausschüttung kernhaltiger roter Blutzellen in die Blutbahn, die anatomisch auf eine vermehrte ortsgewöhnliche Erythropoese des Knochenmarkes zurückgeführt werden kann, zu der gleichartige extramedulläre Herde hinzukommen. Im allgemeinen geringgradig bleibende prozentuale Veränderungen im Aufbau der myeloischen Reihe beeinträchtigen nicht das Wesen dieser Erkrankung.

Blut.

Lymphocyten	Histiocyten	Monocyten	Plasmazellen	Kernhaltige Rote	Proerythroblasten	Erythroblasten	Makroblasten	Megaloblasten	Normoblasten	Retikulocyten	Sektion
Erythroblastose											
27,5		3	6								Erythropoese in Knochenm., Mi., Le. (lymphocytenähnliche Zellen)
8,2		19,07						2,1	14,9		Erythropoese in Knochenm., Mi., Le.
Erythroblastose											
74		10	1	2 500		29					Erythropoese in Knochenm., Mi., Ly., Le., Lu., Ni., Hyperplasie des RES.
	4,2	0,4			53	39,4					Erythropoese in Knochenm. und Mi. mit Aktivierung des RES.
53,5	4	8	1	223 ¹							Keine Sektion (s. Milzpunktat)
8		3		1 800			15		9		Erythro- und Myelopoese in Knochenm., Erythropoese in Mi. (Le. ?)
65	6					53 ¹					Erythropoese in Knochenm. und extramedullär
90 atypisch					subleukämisch						Erythropoese in Knochenm., Mi., Le., Ly., Ni.
Erythroblastose											
56	1,76 ²			53,98 ²	16	36		70	40 ⁰ / ₀₀		Erythropoese in Knochenm., Mi., Le., Aktivierung des RES.
Zusammensetzung					aleukämisch						Keine Sektion (s. Milzpunktat)

¹ Auf 100 Leukocyten. ² Aller Kernhaltigen.

Bei den typischen echten Erythroblastämien, von denen einige zur besseren Übersicht der Blut-, Knochenmarks- und Organbefunde in den Tabellen 2, 3 und 4 zusammengestellt wurden, steht, von einzelnen Schwankungen abgesehen, ebenso wie in dem vorliegenden eigenen Fall im Vordergrund die relative und absolute Vermehrung der kernhaltigen Vorstufen der roten Blutzellreihe in Blut und

Ta-

		Alter Geschlecht	Erythrocyten	Hämoglobin	Leukocyten	Hämoctoblasten	Myeloblasten	Promyelocyten	Myelocyten	Stabkernige	Segmentkernige	Eosinophile	Basophile	Lymphocyten	Ster-
Chronische familiäre															
1	SIGNORELLI	15 J. ♂	2,5	30	6300										
Akute Erythro-															
1	QUATTRIN	44 J. ♀				2,2	0,4	0,4	0,2		0,9	0,7	0,3	0,6	
2	GENTILI	3,5 M. ♂				0,1	4	0,1	5,4			0,7			
3	STODTMEISTER	37 J. ♀					0,8	29,5	42	13,2	12,4	1,2		1	
4	SCAPATICCI u. LELLI	11 M.							0,33		0,80				
5	PINKERTON	7,5 J. ♂													
Chronische															
1	HEILMEYER u. SCHÖNER	75 J. ♂			36000				40	40					
2	RAILLET u. GINSBOURG	49 J. ♂													etwa in normaler Zusammen-

Knochenmark. Außerdem wurde bei den autopsisch untersuchten Erythramien eine zum Teil sehr ausgedehnte extramedulläre Erythropoese — mit gelegentlicher Myelopoese (STODTMEISTER, DUESBERG, PACHIOLI u. a.) — festgestellt (Tabelle 2, 3, 4). Bei der Durchsicht der einschlägigen anatomischen Befunde kehrt nun die Bemerkung einer Aktivierung oder Hyperplasie einzelner Provinzen oder des gesamten retikuloendothelialen Systems in auffälliger Weise wieder (PARADISO und REITANO, QUATTRIN, HEILMEYER und SCHÖNER, GUGLIELMO, PITTALUGA u. a.). Diese zunächst als Parallelvorgang aufzufassende Aktivierung oder Hyperplasie des retikuloendothelialen Systems wird bei der Beobachtung von VAHLQUIST sogar zu einer mit der Erythroblastämie (87% aller Kernhaltigen) gekoppelten anatomisch belegten Retikulo-These. Diese sich wiederholenden Angaben erwecken im Zusammenhang mit unserer Beobachtung auch deshalb die Aufmerksamkeit, weil es sich bei den angeführten Autoren um Mitteilungen der

belle 3.

num													
Histiocyten	Monocyten	Plasmazellen	Kernhaltige Rote	Proerythroblasten	Basophile Erythroblasten	Erythroblasten	Polychrome Erythroblasten	Orthochrome Erythroblasten	Megaloblasten	Normoblasten	Retikulocyten	Megakaryocyten	Undifferenzierte Zellen
Erythroblastose													
									ein- zelne	75			
blastose													
4,3	0,3	0,3		44,5	38		6,4						0,5 Lym- phoc. o. Ery- throbl.
0,1	0,1			0,6		2,9	28,1	60,6					Hiatus ery- thrae- micus
					39,4 Makro.		3,8			34,6			
6,6				8,6	38		11,3	4,6	0,66				Mitosen 10%
			80% ²										
Erythroblastose													
13,38 ²			34,05% ²	4,9		30,9 Makro.				64,2			
setzung													
									20 ¹	10 ¹			

¹ Auf 100 Leukocyten. ² Aller Kernhaltigen.

letzten 10 Jahre handelt, in denen sich unsere Erkenntnisse der krankhaften Vorgänge des als ein zweites Parenchym der Organe (RÖSSLE) aufzufassenden retikuloendothelialen Systems wesentlich vertieft und erweitert haben. In diesem Zusammenhange darf an die Klärung der Histogenese des Retothelsarkoms (ROULET, OLIVEIRA, AHLSTRÖM) und der Retikuloase als einer Systemhyperplasie bzw. zunächst benignen Wucherung der Retikulumzellen (FRESÉN) erinnert werden. Auch haben neue experimentelle Untersuchungen den Anteil, den die sog. endothelialen Zellen an den umschriebenen oder generalisierten Veränderungen des retikuloendothelialen Systems haben, geklärt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen dürfen deshalb Erwähnung finden, weil in hämatologischer Hinsicht hier viele Berührungspunkte mit dem Problem der Stammzellen der Blutzellreihen gegeben scheinen.

Ta-												
Organ-												
		Alter Geschlecht	Erythrocyten	Hämoglobin	Leukocyten	Hämocyto- blasten	Myeloblasten	Promyelo- cyten	Myelo- cyten	Stabkernige	Segmentkernige	Eosinophile
Akute Erythro-												
1	GENTILI (Milz)	3,5 M. ♂				0,6	0,3	0,7	0,6		5	1
Chronische												
1	HEILMEYER u. SCHÖNER (Milz)	75 J. ♂							8	4	4	
	HEILMEYER u. SCHÖNER (Leber)	75 J. ♂							18	24	10	
2	RAILLET u. GINSBOURG (Milz)	49 J. ♂							16			

Bei den geläufigen Leukämieformen der myeloischen und lymphatischen Reihe ist uns das anatomische Substrat seit der mit VIRCHOW, NEUMANN, NAEGELI, PAPPENHEIM, SCHRIDDE, M. B. SCHMIDT, SCHILLING u. a. einsetzenden Leukoseforschung bekannt geworden. Die Diskussion darüber, ob die leukämische, an den Blutweg sich haltende Infiltration vorwiegend jener Organe mit embryonaler Blutzellbildung auf eine hämatogene Einschleppung leukämischer Zellen aus dem Knochenmark als dem Ort physiologischer Blutzellbildung oder auf eine lokale, d. h. autochthone Zellbildung zurückzuführen sei, ist mit APITZ grundsätzlich dahingehend zu beantworten, daß bei den chronischen Verlaufsformen eine ortsungewöhnliche Blutzellbildung in genetischer Beziehung nicht zu beobachten ist. Ihre scheinbare Systematisierung kann nur als der lokalisatorische Ausdruck einer sich gleichbleibenden, zunächst nicht erklärbaren Absiedelung verstanden werden, wobei an noch unbekannte Milieuverhältnisse zu denken ist. Damit scheint zunächst die von NAEGELI, SCHRIDDE, M. B. SCHMIDT u. a. vertretene Beteiligung des retikuloendothelialen Systems zu entfallen. Sie wurde vordem auch aus dem Grunde postuliert, weil diese stetig wiederkehrende Ausbreitung vorwiegend jene Organe betrifft, die erhebliche Teile des retikuloendothelialen Systems beherbergen, und in denen die fetal-retikulumzellige Hämpoese (MAXIMOW, MOLLIER) gesichert ist. Bis auf einzelne abweichende Beobachtungen gilt diese Regel auch für die fast ausschließlich chronisch verlaufende lymphatische Leukämie, die akute Myelose auch in ihrer primär malignen Form der Chloroleukämie und weiter für jene akute Leukämie, die

belle 4.

Punktate												
Basophile Lymphocyten	Histiocyten	Monocyten	Plasmazellen	Kernhaltige Rote	Proerythroblasten	Basophile Erythroblasten	Polychrome Erythroblasten	Orthochrome Erythroblasten	Megaloblasten	Makroblasten	Normoblasten	Megakaryocyten
blastose												
11,3	6	2	0,3		4,3	38	25	4,3				0,3
Erythroblastose												
84	33 ²			56,60 ¹	27					34,5	38,5	
40	22,6 ²	6		68,35 ¹	12,5					23,2	64,3	
								6	40		22	

¹ Auf 100 Leukocyten. ² Aller Kernhaltigen.

als monocytoide Paramyeloblastenleukämie (Typus *Naegeli*) vor allem im amerikanischen Schrifttum ihre Bearbeitung gefunden hat. Diese monocytoide Paramyeloblastenleukämie ist auch nach eigenen Untersuchungen entgegen HITTMAIR nicht in genetische Beziehungen zu dem retikuloendothelialen System zu bringen, wie es für die echte Monocytose zutrifft. Bevor aber auf die problematische *Koppelung* allgemein *leukämischer Vorgänge* mit einzelnen Provinzen des *retikuloendothelialen Systems* oder dem Gesamtsystem eingegangen werden kann, darf zum besseren Verständnis der weiteren Ausführungen auf die Ergebnisse neuerer histologischer Untersuchungen dieses Systems kurz hingewiesen werden.

Gewisse vom Herkömmlichen abweichende Befunde bei einer gaucherähnlichen sonst typischen Speicherungsretikulose und einer generalisierten Retikulose veranlaßten uns zu der von ASCHOFF aufgeworfenen Frage Stellung zu nehmen, ob es überhaupt in morphologischer Hinsicht berechtigt sei, scheinbar heterogene Gewebsstrukturen im retikuloendothelialen System zu vereinen. Dazu kam, daß die Umgrenzung dieses Systems durch die Hereinnahme des allgemeinen Gefäßendothels, der gewöhnlichen Fibrocyten, der Glomerulusdeckzellen, ja sogar gewisser Parenchymzellen weitgehend unklar wurde. Bei kritischer Berücksichtigung anatomischer Forschungsergebnisse und der neuen Literatur, der Auswertung umfangreicher Speicherungsversuche sowie Folgerungen aus Gewebekulturen konnte als gemeinsames

Strukturmerkmal des retikuloendothelialen Systems der grundsätzlich vorhandene Aufbau aus Retikulumzellen und einem argyrophilen Fasernetz herausgestellt werden. Auf Grund der in verschiedener Richtung angesetzten Speicherungsversuche und feingeweblicher Studien der systembezogenen Erkrankungen, glauben wir weiter gezeigt zu haben, daß auch die vordem als echte endotheliale Komponente aufgefaßten Abschnitte des retikuloendothelialen Systems den gleichen Aufbau eines Retikulums besitzen. Diese Uferzellen (SIEGMUND) begrenzen in ihrer Eigenschaft zunächst fixer Retikulumzellen (bzw. Histiozyten) als lokal zeitlich und endothelartig gelagerter Verband gewisse Blut- und Lymphstromabschnitte, denen ein spezifischer Capillar- oder Gefäßwandbau nicht zukommt. Sie sind daher sowohl aus gestaltlicher Betrachtung als auch ihrer Funktion nach vom allgemeinen Gefäßendothel abzugrenzen, was in der vorgeschlagenen Bezeichnung als *Sinusoid* (der Milz, Leber, des Knochenmarkes und der Lymphknoten) ausgedrückt sein soll. Die bedarfsweise Entstehung von Gewebshistiozyten, als dem primär beweglichen Teil des Systems, aus primitiv-mesenchymalen, vorwiegend adventitiellen, aber auch subendothelialen und subendokardialen Zellagern, ist ebenso wie die Ausbildung retikulumzelliger Gewebsstrukturen bei entsprechender Differenzierung zu erkennen und daher nur als autochthone Zellbildung befriedigend zu erklären. Hierzu gehören auch die Alveolarphagozyten. Wir haben an anderer Stelle mit ausführlicher Begründung auf experimenteller Basis und vergleichenden Untersuchungen in bezug auf Struktur und Funktion das echte Gefäß- und Capillarendothel entgegen KİYONO, GOORMAGHTIGH und TÖRÖ aus dem retikuloendothelialen Systems ausschließen müssen. Bei experimenteller Erhöhung der Capillarpermeabilität unter Speicherungsversuchen war die propagierte Endothelzellspeicherung als Fehldeutung zu erklären, die bei Berücksichtigung der unverhältnismäßig hoch getriebenen Speicherung und der Benutzung grobmolekularer, leicht ausflockender Stoffe im Rahmen der älteren Versuche wohl anzunehmen gewesen war.

Die Charakterisierung des retikuloendothelialen Systems als eines fakultativ und obligat mobilen *retikulären Gewebsverbandes* konnte nicht ohne Einfluß bleiben auf die Klärung der *Beziehungen zwischen dem retikuloendothelialen System* und den relativ seltenen *monocytär-leukämischen Veränderungen*. Im Rahmen dieser Arbeit kann auf die normale Monocytengenese im einzelnen nicht eingegangen werden. Die Untersuchungen von MAXIMOW, ASCHOFF, RESCHAD und SCHILLING, STERNBERG, KELLUM und FORKNER, MALLORY sowie HOLLER, SHIOMI, SATO, LANG und die parallele Auswertung der peripheren und inneren Blutbilder mit den Gewebsschnitten bei gespeicherten Tieren unserer Versuche konnten die physiologische retikuläre Genese

der Blutmonocyten im Sinne mobilisierter Retikulumzellen bzw. eingewanderter Gewebshistiocyten nicht nur am menschlichen Untersuchungsmaterial, sondern auch im Experiment sichern. Der überbrückte Unitarismus sieht in der fetalen Mesenchymzelle und postfetal in den primitiven Adventitialzellen (HERZOG) sowie in den subendothelialen Zellagern (SIEGMUND) fakultative hämopoetische Tendenzen verwirklicht. Die begründete retikuläre Monocytopoese findet ihre, auch in eigener Beobachtung festgestellte Parallele in der *monocytär-leukämisch verlaufenden Retikuloze*. Diese Vorgänge innerhalb des retikuloendothelialen Systems sind im erörterten Sinne als eine bleibende Teilfunktion der fetal allgemein retikulumzelligen Hämpoese anzusehen. Damit aber war die Forderung der Hämatologen nach *beweisenden Übergangsbildern* aus den Stammzellen wenigstens für die Monocytenleukämie erfüllt. Für ihre Deutung war ein wesentliches Hilfsmittel die schon von ROULET und OLIVEIRA beobachtete Tatsache, daß der gekennzeichnete feingewebliche Charakter des retikuloendothelialen Systems selbst in seiner bösartigen anaplastischen Wucherung, dem Retothelsarkom, verwirklicht bleibt.

Während so aus morphologischen Befunden die physiologische und pathologische retikuläre Monocytenogenese gezeigt werden konnte, haben jüngst BAKALOS und THADDEA wieder die myeloische Entwicklung des Monocyten vertreten. Sie stützen sich dabei auf Zellformen, die bei einer autoptisch gesicherten Chloroleukämie auftraten. Danach soll der Myeloblast die Stammzelle des Monocyten sein, während die eigentliche myeloische Reihe auch bei der akuten Myelose auf dem Myelocyten basiere. Aus den oben dargelegten und weiteren histohämatologischen Gründen, die für eine grundsätzliche retikuläre Entwicklung der Monocyten sprechen, und der Tatsache, daß bei den anaplastischen Entwicklungstendenzen bösartiger Wucherungen, wie sie z. B. auch bei der Chloroleukämie vorliegen, völlig atypische Zellformen zur Entwicklung kommen, können wir auch diese weitere Hypothese einer myeloischen Monocytenogenese ebenso nicht vertreten, wie wir die retikuläre Genese für die monocytoiden Zellformen der Myelose (Typus *Naegeli*) abgelehnt haben.

Für das Ausmaß des leukämischen Blutbildes ist der gewebliche Charakter der leukämischen Wucherung maßgebend, derart, daß bei einem typischen Gewebsverbande, wie er der monocytär-leukämischen Retikuloze eigen ist, die Mobilisierung und Ausschwemmung von Zellen erschwert ist oder unmöglich wird. Dieses gewebliche Verhalten darf bei der aus diesem Grunde meist aleukämisch verlaufenden Retikuloze nicht zu der Überlegung führen, daß allgemein die Retikuloze als die aleukämische Form der Monocytoze aufzufassen wäre. Die spärliche Charakteristik auch der mobilisierten Retikulumzellen (Bluthistiocyten) läßt zuweilen selbst eine gewisse monocytäre Differenzierung der Retikulumzellen im Rahmen der Retikuloze nicht sicher erkennen. Dies war ein wesentlicher Grund mit zur Aufstellung der verschiedenen Hypothesen der Monocytenogenese. In der mangelnden

Differenzierung schon der gewöhnlichen Blutmonocyten kennzeichnen sich die postfetal anders gelagerten, von der Hämpoese abrückenden Funktionen des retikuloendothelialen Systems, die normalerweise nur noch geringe hämpoetische Möglichkeiten erlauben, eben im Sinne der musterhaften geringgradigen Monocytengnese.

Die Anschauung der selbständigen myeloischen und lymphatischen Zellbildung im Rahmen der gewöhnlichen Leukämien, kann aber offenbar nicht grundsätzlich verallgemeinert werden. Abgesehen von der Kombination einer typischen myeloischen Leukämie mit mehr lokalen Retikulumzellveränderungen (RESCHAD und SCHILLING), finden sich im hämatologischen und morphologischen Schrifttum unter Darstellung des Retikulums Angaben, die einen genetischen Zusammenhang zwischen einer Retikulumzellveränderung oder auch einer Retikulo- und einer Myelose bzw. Lymphadenose aufzeigen. Es sind das Vorgänge, wie sie bei den gewöhnlichen Leukosen nicht vorkommen. Wir haben diese kritisch im Original nachgesehenen Befunde von EWALD, BYKOWA, GITTINS und HAWSKLEY, BRASS und JAKOBSEN im Gegensatz zu der nicht genetischen Koppelung von Retikulo- und Myelose, die BENECKE als *Myeloretikulo- und Myelose* beschrieb, als *retikuläre Myelose* bezeichnet. Dabei ist zu berücksichtigen, daß gelegentlich in derartigen Mitteilungen von Promonocyten gesprochen wird, für die wir von der monocytär-leukämischen Retikulo- und Myelose her keine gestaltliche Charakterisierung kennen, und die, wie die Linksverschiebung der granulocytären Blutzellreihe zeigt, infolge der Wucherung als fehdifferenzierte myeloische Elemente zu werten sind.

Mit der Erwähnung der genetischen Beziehungen zwischen Retikulo- und Myelose sind offenbar noch nicht alle Möglichkeiten der Äußerungen des retikuloendothelialen Systems in pathohämpoetischer Beziehung erschöpft. Während LOESCH und APITZ über parallel und selbständig verlaufende sog. *Lymphoretikulosen* berichten, konnten UNGAR, SEMSROTH und vor allem STASNEY und DOWNEY genetisch gekoppelte, von uns als *retikuläre Lymphadenosen* bezeichnete Erkrankungen mitteilen, die phänotypisch ein vorwiegend lymphatisch-leukämisches Blutbild zeigen. Darüber hinaus nehmen ROULET, OLIVEIRA und auch AHLSTRÖM selbst beim Retothelsarkom einen Zusammenhang der in den Tumormaschen vorhandenen Lymphocyten mit den gewucherten Retikulumzellen an. RITCHIE und MEYER sowie HOLLE treten für eine retikulumzellige Abkunft der Plasmazellen ein, die OLIVEIRA auch innerhalb des Retothelsarkoms beobachtet haben will. Extrem unitaristisch in dieser Hinsicht führt LÜBBERS bei einer leukämisch-polyblastischen Retotheliose die den verschiedenen Blutzellreihen zugehörigen Zellen auf eine gemeinsame retikuläre Stammzelle zurück.

Wenn wir auf die verschiedenen genetischen Kombinationen einzelner Blutzellreihen mit Retikulumzellveränderungen unter krankhaften Bedingungen kurz hinweisen durften, so wollen wir damit bei der Frage nach den leukämischen Stammzellen nicht in jedem Falle für eine pathologisch-retikulumzellige Genese vorbehaltlos eintreten, die postfetal zunächst als eine pathologische Möglichkeit angesehen werden muß. Denn als Stammzelle der akuten Myelose ist uns seit NÄGELI der Myeloblast bekannt, während die ausgereifteren Zellformen der chronischen Myelose auf einer Wucherung der Myelocyten beruhen. Bei der Lymphadenose kennen wir eine eigene Stammzelle vorerst nicht. Wahrscheinlich ist sie auch nicht vorhanden, weil feingeweblich gesehen offenbar reife Zellformen zur Entwicklung kommen, die aus einer Teilung der Lymphocyten resultieren. Die wenig charakteristische Prägung des Lymphocyten gestattet auch nicht, selbst die bösartige Zelle des sog. Lymphosarkoms vom normalen Lymphocyten zu unterscheiden. Aber auch RÖSSLE sieht in der Symbiose des lymphoretikulär-leukämischen Gewebes mehr als nur die Wiederholung des musterhaften Bauprinzips, und ALBERTINI und ASADA konnten gegenüber GRÉGOIRE unter gleichen Bedingungen eine Neubildung der Lymphocyten im ortsständigen Retikulum betonen. SIEGMUND, v. MÖLLENDORFF, BATTAGLIA, MALYSCHEW und MALLORY sind unter verschiedenen Bedingungen des Experimentes für eine auch extramedullär-retikulumzellige myeloische Blutzellbildung auch des Erwachsenen eingetreten. Für die Beurteilung der außerhalb der physiologischen Monocyto-genese liegenden Problematik der hämopoetischen Fähigkeiten des postfetalen retikuloendothelialen Systems ist zunächst gar nicht ausschlaggebend, ob möglicherweise entsprechende Nachuntersuchungen (GERLACH, BÜNGELER und WALD, APITZ) nicht zu gleichen Ergebnissen kamen, da bei der absoluten Unkenntnis der hierfür erforderlichen kausalen Bedingungen eine hämopoetische Differenzierung der Zellen des retikuloendothelialen Systems gesetzmäßig nicht hervorgerufen werden kann. Dies zeigen deutlich die Ergebnisse der experimentellen Leukoseforschung, bei der nicht in jedem Falle vorauszubestimmen ist, ob die verschieden ausgelösten Wucherungen zu leukämischen Bildern oder zu umschriebenen Geschwülsten aus zum Teil anders strukturierten Zellen führen. Daher dürfen die abweichenden Beobachtungen nicht als strikter Gegenbeweis einer möglichen retikulumzelligen Hämpoese gewertet werden. Der allgemeine Vorgang einer für den einzelnen Fall stets erneut histologisch zu sichernden retikulären Hämpoese ist als Rückschlag in die embryonale primitiv-mesenchymale Blutzellbildung zu werten, die ihrerseits, wenn auch in frühen Stadien im Embryo ubiquitär, so doch auch hier spätfetal sich besonders in den Organen und Geweben

abspielt, die wesentliche Abschnitte des retikuloendothelialen Systems beherbergen und postfetal bei den Leukämien wiederum eine entsprechend differenzierte Hämatopoese erkennen lassen. Hierbei mögen stoffwechselbedingte Milieuverhältnisse (retikuloendotheliales System?) und eben in gewissen Fällen autochthone, ortsgebundene genetische Zellkombinationen verantwortlich sein.

OBERLING und GUÉRIN haben vor allem auf experimenteller Basis die erörterten retikulär-leukämischen Beziehungen als Reticuloses associées bezeichnet. Darunter fällt auch die Hühnerleukämie, die als eine Erythroblastose zu charakterisieren ist. Und hier glauben wir eine wesentliche Verbindung zu dem Versuch der Erklärung der Pathogenese der menschlichen Erythramien zu sehen, soweit es sich um die echten Erythroblastosen, also die COOLEYSche Anämie, die akute Erythramie GUGLIELMOS' und die chronische reine Erythroblastose des Erwachsenen handelt. Im Schrifttum der Erythroblastosen fällt auf, daß sich die Angaben über eine verschieden ausgedehnte und starke Beteiligung des retikuloendothelialen Systems mehrfach wiederholen. Auch HEILMEYER weist in der mit SCHÖNER gemeinsamen ersten Veröffentlichung einer chronischen reinen Erythroblastose des Erwachsenen auf diese Tatsache hin. Er stützt sich allerdings vorwiegend auf das morphologische Bild des Sternal- und Milzpunktates, weil die postmortale feingewebliche Auswertung aus äußeren Gründen nicht so möglich wurde, wie es im Interesse der Erforschung der „leukämischen“ intra- und extramedullären Erythropoese wünschenswert gewesen wäre. Hier nun vermag unser Fall eine Lücke im Gesamtbild der Erythroblastosen auszufüllen. Durch histologische Leukämiestudien aufmerksam geworden, haben wir sowohl das Knochenmark als auch die verschiedenen extramedullären erythropoetischen Herde mit einer modifizierten Silberimprägnationsmethode untersucht im Hinblick auf die im Schrifttum bei den anderen Erythroblastosen vermuteten Beziehungen zu ortsständigen Retikulumzellen. Die feinen Verhältnisse der Silberbilder setzen in der Beurteilung solcher Beziehungen eine gewisse Erfahrung voraus. Aber auch dem weniger geübten Morphologen werden die engen Beziehungen zwischen Retikulumzellen und -fasern und den verschiedenen kernhaltigen Entwicklungsstufen der roten Blutkörperchen im *Knochenmark* ohne weiteres deutlich. Bei der Silberimprägnation sieht man überall ein gegenüber der Norm außerordentlich dichtes engmaschiges Fasernetzwerk, mit dem die größeren Zellen der oben beschriebenen Zellinseln im plasmatischen Zusammenhang stehen, so daß die Zellen den Fasern wie Knospen aufsitzen oder von diesen Fasern durchzogen und allseitig umgeben werden. An den aufgelockerten Stellen des Markes sind Ablösungsstadien der Zellen aus dem Faserverband zu verfolgen,

wobei die in Ablösung befindlichen Zellen histomorphologisch den in den Retikulummaschen befindlichen Elementen gleichen bzw. stark ähnlich sind (Abb. 7). Wir bestätigen damit von morphologischer Seite die bei HEILMEYER und SCHÖNER aus dem Sternalpunktat zeichnerisch farbig wiedergegebene enge Beziehung zwischen zentral gelegenen Retikulumzellen und den um diese sich gruppierenden Erythroblasten. Die Beurteilung dieser feingeweblichen Bilder wird gerade hier bei der Erythropoese ähnlich wie bei der Monocytenogenese dadurch erleichtert, daß die jugendlichen Erythrocyten gerne einen kleinen

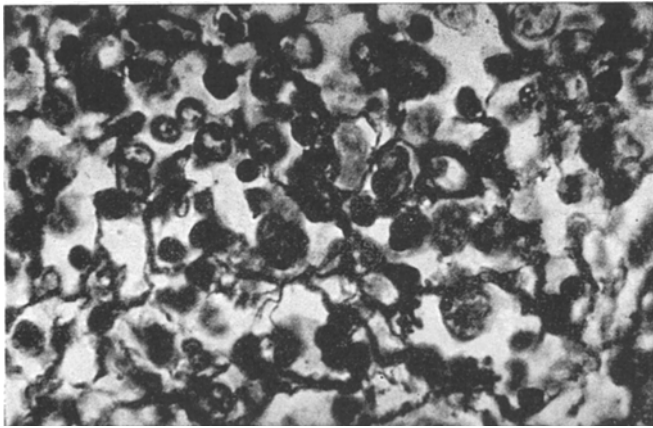
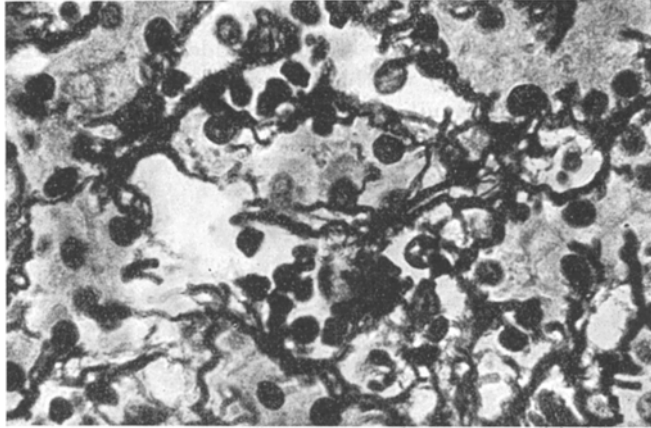


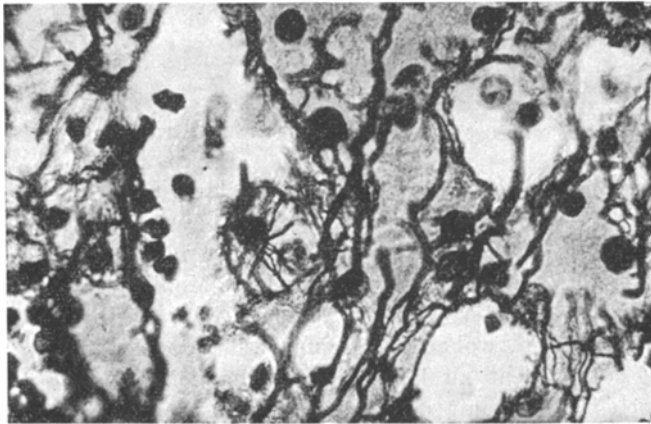
Abb. 7. Knochenmark. Versilberung 800 \times . Retikuläre Erythropoese.

Gewebsverband in Form eines Häufchens bilden, während die Verhältnisse bei der Granulocytopoese wegen des primären Auseinanderstrebens der myeloischen Zellen sich nicht so übersichtlich gestalten. Auch in den *Lebersinusoiden* kann man eine Mobilisierung der retikulären Sternzellen unter dem früher beschriebenen Bilde des Faser- aufbruches ablesen, wobei, ohne eine besondere Vorsicht in der Beurteilung außer acht zu lassen, eine erhebliche Ähnlichkeit dieser mobilisierten Zellen mit den sonst in den Sinusoiden befindlichen kernhaltigen Entwicklungsstufen der Erythrocyten nicht zu übersehen ist. Die Mobilisierung der spezifisch differenzierten Uferzellen ist besonders deutlich an den pseudopodienartigen Plasmafortsätzen zu erkennen. Zuweilen besteht nur noch eine einzelne dünne Faser- verbindung zwischen mobilisierter Zelle und Gitterrohr (Abb. 8a, 8b). In der dicht infiltrierten *Milz* sind diese auch hier grundsätzlich gleichbleibenden Verhältnisse nicht so klar wiederzugeben (Abb. 9). Dagegen aber sind die Vorgänge der Mobilisierung in Differenzierung befindlicher Retikulumzellen in den weniger dichtzelligen Infiltraten der portalen und mesenterialen *Lymphknoten* (Abb. 10) sowie innerhalb der

Erythroblastenherde im *linken Nierenhilus* wieder deutlich zu erkennen. Damit glauben wir jedenfalls für unsere Beobachtung den Nachweis einer fallweise möglichen *retikulären intra- und extramedullären Erythropoese* unter den zweifellos abwegigen, uns noch unbekannten Bedingungen



a



b

Abb. 8a u. b. Leber. Versilberung 800 \times . Faseraufbruch des Gitterrohres bei Mobilisierung der differenzierten Sternzellen unter dem Bilde des „Endocyten“.

einer leukämieartigen *Erythroblastose* erbracht zu haben. Hierbei sind echte Gefäßendothelien völlig unbeteiligt im Gegensatz zur Aktivierung der endothelial gelagerten Retikulumzellen (Uferzellen) der Sinusoide, eine weitere Tatsache zur oben bereits anderweitig begründeten Ausschließung des echten Gefäßendothels aus dem retikuloendothelialen System. Die autochthone differenzierte Zellbildung im Sinne einer retikulären Genese wird weiterhin deutlich durch die Feststellung,

daß gleichzeitige Infiltrate wie oben beschrieben besonders perivascular (auch in der Milz und den Lungensepten) und auch subendothelial (Milz) auftreten. Es sind das jene mesenchymalen Keimlager und Indifferenzonen, die durch die sonst hier erfolgende Ent-

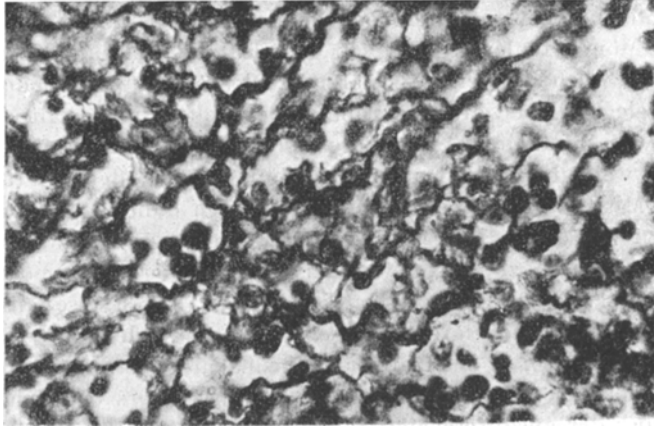


Abb. 9. *Milz.* Versilberung 800 \times . Aus dem Retikulum sich ablösende zum Teil syncytial gewucherte Erythroblasten.

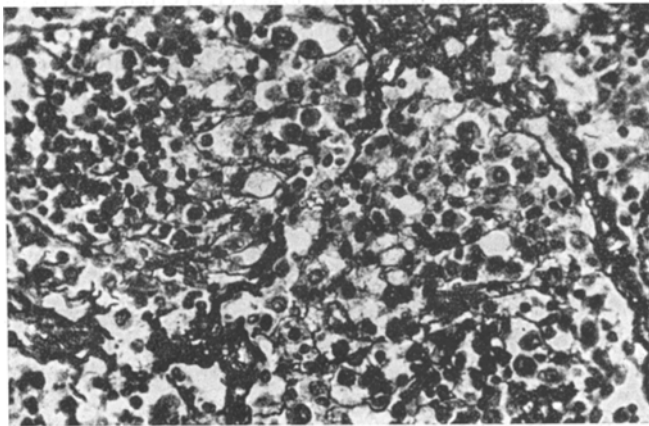


Abb. 10. *Lymphknoten.* Versilberung 360 \times . Aus dem Retikulum sich ablösende zum Teil syncytial gewucherte Erythroblasten.

stehung von Gewebshistiocyten im weiteren Sinne zum retikuloendothelialen System gehören. Dadurch bekommen auch die älteren in dieser Richtung gemachten Angaben von VAHLQUIST, GUGLIELMO, PARADISO und REITANO noch eine nachträgliche Bedeutung für die Frage nach der leukämischen Erythropoese und ihrer (*retikulären*) Stammzelle. *Zu der fallweise retikulären Myelose und Lymphadenose und der retikulären Monocytose tritt somit die retikuläre Erythroblastose*

zunächst einer Beobachtung. Inwieweit diese Vorgänge auch unter krankhaften Veränderungen nicht leukämischer Art, z. B. für die Zellulation des Granulationsgewebes eintreten, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. Hinweise dafür liegen vor.

Die Aktivierung des retikuloendothelialen Systems, die, wie wir nochmals betonen möchten, bei den Leukämien, mit Ausnahme der echten Monocytenleukämie, nicht grundsätzlich vorhanden sein muß, zeigt sich auch bei den retikulären Myelosen und Lymphadenosen in einer gelegentlichen Mobilisierung seiner Zellen in Gestalt der Bluthistiocyten und Monocyten, deren prozentualer Anteil am differenzierten weißen Blutbild unter Umständen sehr deutlich ansteigen kann. Mit einer gewissen Vorsicht läßt sich daher aus dem zahlenmäßigen Verhalten dieser Blutzellen auf eine allerdings durchaus nicht immer genetisch zu wertende Aktivierung des retikuloendothelialen Systems schließen. Wir haben auf diese Verhältnisse an anderer Stelle für die retikuläre Myelose und Lymphadenose aufmerksam gemacht und können das hier für die beobachtete retikuläre chronische Erythroblastose wiederholen. Dies wird besonders deutlich bei Betrachtung der ausdifferenzierten Sternal- und Organpunktate im Fall HEILMEYER und SCHÖNER und in der eigenen Beobachtung. Es ist noch nicht sicher, ob auch bei den anderen Verlaufsformen der Erythroblastose eine vielleicht genetisch zu wertende Retikulumzellveränderung besteht. Wir können bei diesen zuweilen gleichfalls erhöhte Mono- bzw. Histiocytenzahlen in Blut und Sternum beobachten und vorerst nur die dabei von den Autoren betonte Aktivierung des retikuloendothelialen Systems vermerken (vgl. Tabelle 2). Solche Beziehungen können in Zukunft allein durch eingehende histologische Untersuchungen besonders der retikulären Gewebsformationen geklärt werden. Daß im Verlaufe der histologisch gesicherten retikulär-leukämischen Vorgänge die Anzahl der vom retikuloendothelialen System mobilisierten Bluthistiocyten und anders differenzierten Zellen gegen Ende der Erkrankung sinkt, ist auf die zunehmende Tendenz in Richtung undifferenzierten geschwulstartigen Wachstums zurückzuführen.

Die in ihrer Häufigkeit jetzt noch nicht zu übersehende fallweise mögliche auch extramedulläre retikulumzellige und deshalb autochthone Erythropoese findet ihr Vorbild in der frühfetalen Hämpoese (MOLLIER, JOLLY, JACOBSEN und PLUM u. a.), bei der die Differenzierung in die Stammzellen der einzelnen Blutzellreihen noch nicht deutlich geworden ist. Wie wir von der Durchbrechung des Gesetzes der Knochenmarkssperre für unreife Blutzellen bei den verschiedenen Leukämien wissen, kann sich dieser gewebliche Vorgang in einem erythrämischen, genauer erythroblastämischen Blutbild äußern, wobei

die Anzahl der kernhaltigen Vorstufen der Erythrocyten die Mehrzahl aller kernhaltigen Blutzellen bildet. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß der gewebliche Charakter einer leukämischen Wucherung maßgebend ist für das hämatologische Erscheinungsbild. Das läßt sich auch aus den Zahlen der akuten Myelose ablesen, die, im Gegensatz zu der den physiologischen Vorgängen näherstehenden chronischen Myelose, feingeweblich gesehen mehr dem Bilde einer eigentlichen Geschwulstwucherung entspricht. Dieses anaplastische Zurückgreifen behindert bis zu einem gewissen Grade die leukämische Mobilisierung. Bei den Erythroblastosen lassen sich in dieser Beziehung noch keine sicheren Aussagen machen, da noch nicht genügend histologisch gesicherte Vergleichsfälle vorliegen. Immerhin glauben wir, daß solche Bedingungen auch bei den Erythroblastosen vorliegen können; denn bei der zum Teil erheblichen, auch extramedullären Ausbreitung erythropoetischer Herde machen die im Blut erscheinenden Erythroblasten in den meisten Fällen nur einen, wenn auch gewiß großen Prozentsatz aller kernhaltigen Blutzellen aus, der einmal relativ und absolut auch die Leukocytenzahlen überschreitet, absolut aber im Vergleich zu der Erythrocytenzahl überhaupt und gegenüber den leukämischen Bildern der Leukosen klein bleibt (maximal bis 250 000 bei der akuten Erythroblastose). Diese Erscheinung kann wohl in Zusammenhang mit der Neigung der Erythroblasten, in geweblichen Haufen zu wuchern, gebracht werden. Wir weisen in diesem Rahmen auf die Blut- und Sternalmarkbefunde der akuten Erythroblastose von PINKERTON hin, wo bei geringem Prozentsatz kernhaltiger Roter im Blute im Knochenmark 80% kernhaltige Zellen aus Vorstufen der Erythrocyten bestanden, so daß man bei diesem autoptisch gesicherten Fall wohl von einer *subleukämischen akuten Erythroblastose* sprechen darf. Ob eine solche, wenigstens anfänglich sub- bzw. aleukämische Verlaufsform sich auch bei der chronischen Erythroblastose, die in Analogie zu anderen chronischen Leukämieformen den physiologischen Ausschwemmungsverhältnissen nähersteht, findet, ist vorläufig nicht gesichert, wird aber bei Betrachtung der Mitteilung einer erythroblastischen chronischen Milzschwellung von RAILLET und GINSBOURG und von Erythromyelomen wahrscheinlich; leider ist diese Beobachtung bis auf die Milz anatomisch nicht untersucht (vgl. Tabelle 3 u. 4).

Bei den Erythroblastosen gelangt zunächst auch weiterhin ein größerer Prozentsatz der jugendlichen Roten zur Reife. Das Verhältnis der wenigstens morphologisch ausgereift erscheinenden Zellen zu den Erythroblasten des strömenden Blutes bleibt hier im Gegensatz zu den Zellverhältnissen der eigentlichen Leukämien groß. Allerdings steigen im Ablauf der Erythroblastosen, auch der chronischen, die Retikulocyten im peripheren Blutbild an (bis auf 40% bei HELMEYER und 55% in unserer Beobachtung). Diese zunehmende Reifungshemmung, die mit einem weiteren Anstieg auch der Erythroblasten

verbunden ist, beruht auf der laufend zunehmenden Entdifferenzierung der wuchernden Blutzellen. Aber offenbar sind auch die morphologisch ausgereift erscheinenden Erythrocyten keine vollwertigen Blutzellen, da sie eine zum Teil deutliche Resistenzminderung gegenüber der Kochsalzhämolyse zeigen (Subikterus, Urobilinogenvermehrung).

Ein weiterer Punkt für die Auffassung der Erythroblastosen als ein leukämischer Prozeß, liegt in der kontinuierlichen Entwicklungsreihe der Erythrocyten bei der chronischen Erythroblastose. Der gleiche Vorgang ist charakteristisch für die Zellbildung bei der chronischen Myelose. Dagegen beschrieb GUGLIELMO bei der akuten Erythroblastose eine Reifungshemmung der roten Blutzellreihe, die er als *Hiatus erythraemicus* bezeichnete. Wir kennen diesen Hiatus in der Entwicklung der akuten Myelose und wissen, daß er zuweilen mit einer nicht nur klinisch, sondern auch geweblich anaplastischen, d. h. bösartigen Entartung der gewucherten Leukämiezellen einhergeht. Die Frage der geweblichen Bösartigkeit ist daher für die Erythroblastosen und besonders für ihre akute Verlaufsform zu stellen, zumal auch Berichte über (aleukämische) sog. Erythromyelome (FROBOESE, ARNHOLDT, GRÖGLER) vorliegen. In dem daraufhin durchgesehenen, zur Zeit verfügbaren Schrifttum sind keine Angaben einer auch nur lokal bösartigen Erythroblastenwucherung anzutreffen gewesen. Ein solcher Vorgang ist aber theoretisch denkbar, insbesondere wenn der Verlauf der Blutbilder selbst der chronischen Erythroblastose des Erwachsenen gegen Schluß der Erkrankung eine ähnliche Tendenz annimmt, wie sie beim maligne zu wertenden Myeloblastenschub der chronischen Myelose eintritt. Sowohl in der Beobachtung von HEILMEYER und SCHÖNER als auch im eigenen Fall verschwinden die Granulocyten im Blut- und Organpunktat, während die Erythroblasten aller Stufen das absolute Übergewicht bekommen, so daß in unserer Mitteilung die ein Tag vor dem Tode gezählten kernhaltigen Blutzellen nur noch als Vorstufen der Erythrocyten zu differenzieren waren. Aus dieser fortschreitenden Verdrängung der medullären Myelopoese kann ein agranulocytäres Symptomenbild erwachsen (s. PARADISO und REITANO, PINKERTON). Im Rahmen der terminal zunehmenden anaplastischen Tendenzen leukämischer Zellwucherungen geht die noch vorhandene Differenzierungsmöglichkeit weiter zurück. Hieraus resultieren einmal die progrediente Anämie mit dem beim akuten Verlauf eintretenden Hiatus, zum anderen aber kann diese Fehldifferenzierung eine diagnostische Einordnung der leukämischen Zellen unmöglich machen. Diese Schwierigkeiten sind von der Bestimmung besonders des Hämozytoblasten und der Myeloblastengruppe her bekannt. Gleiche Schwierigkeiten der Zellklassifizierung ergeben sich im *terminalen Erythroblastenschub* unserer Erythroblastose mit vermehrten und atypischen Mitosen der Roten, wie sie besonders im Milzpunktat auftraten (vgl.

Blutbild vom 7. 3.). Der basophile große Proerythroblast (Paraerythroblast) kann dem Myeloblasten kaum unterscheidbar ähnlich werden, wie HEILMEYER selbst sich uns gegenüber bei Betrachtung der Blut- und Milzpunktatbilder des Berichtsfalles äußerte (vgl. MOESCHLIN und ROHR, BERTONI und SPECIE). Es wird so auch verständlich, daß andere Autoren besonders bei der überstürzten Blutzellbildung der akuten Erythroblastose das Auftreten „lymphoider“ Zellen beschreiben, und die Unmöglichkeit, Proerythroblasten von Megaloblasten bzw. diese von Makroblasten zu unterscheiden, betonen (QUATTRIN, LENAZ, JORDAN, JERVELL). Aus dieser heute erkannten Fehldeutung heraus glaubte JORDAN (Fall 2), eine lymphocytäre Erythropoese annehmen zu dürfen, wie es auch FURTH bei der Hühnerleukämie tat.

Hier aber treffen wir, wie es uns scheinen will, auf einen unsicheren Punkt in der Beurteilung der Erythroblastosen allgemein. Es handelt sich um die zuweilen beobachtete gleichzeitige Vermehrung der Leukozyten im Blutbild, manchmal auch im Knochenmarkspunktat, in seltenen Fällen sogar auch in den Organpunktaten (KRAUS und SCHILLER, WEBER, PARKES und BODE, SAVAGNONE, MUSANTE, SEGA, ROSENBLUM und KRIEMER, MASSOBRIO und GIACCHERO, STRANZKY und QUINTOS, BERTONI und SPECIE, DUESBERG Fall 3). Die gleichzeitige Anwesenheit von myeloischen und erythroblastischen Herden mußte noch bei Fehlen anatomischer Unterlagen zu der Aufstellung des Begriffes der *Mischleukämien* im Sinne der Erythroleukämie führen, eine Frage, die das Schrifttum schon früher bei der Kombination lymphatischer und myeloischer leukämoider Blutbilder beschäftigt hat. So hat noch kürzlich KOPAC über eine myeloische Megakaryocytenleukämie als Mischleukämie berichtet. Diese Riesenzellbildung ist aber nur als eine Variante der hämatologischen Äußerung der Myelosen aufzufassen, da selbst bei chronischen Myelosen auch extramedulläre Riesenzellbildungen vorkommen, die aus der Kolonisierung leukämischer Knochenmarkszellen zu erklären sind; ihre autochthone Genese (BARTH, KÖRNER, ESBACH, GÜTTNER) ist auch nach eigenen Beobachtungen nicht bewiesen. Sofern es sich in den extramedullären erythropoetischen Herden nicht um eine wesentliche Beteiligung von sonst nur markständigen Myeloblasten handelt, muß selbst bei einer erhöhten Granulocytose ein leukämischer Prozeß und damit die Bezeichnung Erythroleukämie, besser Erythromyeloze, abgelehnt werden im Gegensatz zu den gerade auf diesem Gebiet sehr zahlreichen Schrifttumsangaben (MOESCHLIN und ROHR, BERTONI und SPECIE, MASSOBRIO und GIACCHERO, MUSANTE, ROSENBLUM und KRIEMER [Fall 2], SEGA u. a.). Seit den ersten Untersuchungen generalisierter Osteosklerosen durch ASSMANN und ASKANAZY ist die auch beim Erwachsenen einsetzende vikariierende extramedulläre Hämopoese

bekannt, die bei der myeloischen Reihe ihren auch knochenmarks-eigenen Ausgang vom Myelocyten nimmt, also einer Zelle, die bei reaktiver Linksverschiebung des peripheren Blutbildes auch sonst im strömenden Blut auftritt. Bekannt sind ferner gleichzellige extramedulläre leukämoide Reaktionen, wie wir sie selbst mehrfach bei hochinfektiösen Prozessen (z. B. lobäre Pneumonie) gesehen haben. Wir glauben daher auch mit NÄGELI und HEILMEYER in der gelegentlichen Kombination von Erythropoese und Myelopoese nur eine wechselnd einseitige reaktive Hämopoese sehen zu dürfen, deren Histogenese als nicht retikulär im Sinne der Kolonisation noch zu klären ist. Diesen Vorgängen liegt bei KLIMA, MARSHALL, CHAMBON und BRETON, LONGO und anderen Autoren eine durch Verdrängung bedingte, den osteosklerotischen Verhältnissen parallele extramedulläre Erythropoese auch reifer Erythrocyten zugrunde bei einer sich erst terminal enthüllenden Myelose. Daß umgekehrt bei einer leukämieartigen, auch extramedullären Erythroblastose bei Einschränkung und Ausfall der markeigenen Myelopoese eine reaktive Myelopoese auftreten kann, darf, eine gesicherte histologische Allgemeinuntersuchung vorausgesetzt, gleichfalls nicht als Mischleukämie im Sinne einer Erythroleukämie aufgefaßt werden, wie die Histologie unseres Falles belegt. Nun berichtet allerdings ROMHANYI über den halbjährigen Krankheitsverlauf eines 39 Jahre alten Mannes mit progredienter Anämie und Leukocytenzahlen bis 41000. Dabei waren im Blutbilde neben 48 % kernhaltigen Roten 18 % Myeloblasten und 5 % Myelocyten vorhanden. Die Obduktion und mikroskopische Durchuntersuchung zeigten im Knochenmark ein Überwiegen proerythroblastischer Zellen neben Myeloblastenherden. Beide Zellwucherungen unreifen Charakters wurden auch in Milz und Leber gefunden. Es ist daher unter Vorbehalt weiterer gleichartiger Befunde an das Vorliegen einer echten leukämischen *Erythromyelose* zu denken. KLIMA hat auch eine anfänglich polycythämisch imponierende Myelose mitgeteilt. Die echte Polycythämie (VAQUEZ) selbst gehört im weiteren Sinne auch zu der Gruppe der Erythrämien, nur daß hier eine reifzellige Vermehrung der roten Blutkörperchen vorliegt. Für die histologische Abgrenzung erythrämischer Krankheitsbilder muß hier betont werden, daß auch bei der echten Polycythämie in einigen Fällen erythroblastische Neubildungsherde in der Milz, also extramedullär, beobachtet worden sind (HIRSCHFELD, HUTCHINSON, HAMILTON, VASATURO). Sie sind nur kolonisatorisch zu deuten. Gelegentlich treten im Blute auch kernhaltige Vorstufen auf. Im Zusammenhang mit der hier durchgeführten Betrachtung der postfetal möglichen, auch extramedullären retikulumzelligen Hämopoese muß für die Pathogenese der Polycythämie auf eine Arbeit von PASTEUR, BOUSSER, FATOU und WOLF-

ROMM hingewiesen werden, die ihre Beobachtung als VAQUEZsche Erkrankung mit Ausgang in eine akute Retikuloze bezeichneten. Bei einem 56 Jahre alten Mann bestand seit 11 Jahren das typische Bild der Polycythämie, das 5 Wochen vor dem Tode in eine Anämie mit Thrombocytopenie überging. Im Blut fanden sich eine Leukopenie mit Zellen vermutlich retikulären Ursprungs und zahlreiche Erythroblasten. Die Sektion enthüllte das Bild einer die Myelopoese erdrückenden Retikuloze, bei der gleichzeitig in Leber und Milz eine erythromyeloische Reaktion vorhanden war. Die knochenmarksbeschränkten reaktiven Polycythämien (OTTO) stehen feingeweblich gesehen in naher Verwandtschaft zu den reaktiven passageren Erythroblastämien, wie sie bei Knochenmetastasen von Carcinomen (ROBIN, SIMARRO und VINALS), bei schweren Infektionen (CATTAN und LAUR, — Streptokokkenendokarditis, RUDOLF und RAMSAY — Impfmalaria, CAVALARO, HAGIO — Miliartuberkulose, SPYROPOULOS — Leishmaniose, WEIL und PERLÈS), gelegentlich auch bei Herzfehlern (FRANK und HARTMANN, PARADISO) und bei Leukämien vorkommen. Diese letzte Kombination wurde schon bei der kritischen Erörterung der Erythroleukämie als Mischleukämie erwähnt. Damit aber kommen wir auf das Problem der *physiologischen Stammzelle der roten Blutzellreihe*, eine Frage, die vorerst hier nicht zu beantworten ist, wenn auch LENAZ, JOLLY und FURTH neben MOLLIER jedenfalls bei der fetalen Erythropoese für einen retikulumzelligen Ursprung eintreten.

Verhältnismäßig spät trat im Jahre 1936 zu den Erythroblastosen eine Erkrankung, die durch eine Splenomegalie, eine Anämie mit kernhaltigen Roten und hoher Retikulozytenzahl, eine Leukocytose mit Myeloblasten und eine Osteosklerose besonders der langen Röhrenknochen charakterisiert sein soll. Sie wurde von VAUGHAN als Anaemia leuko-erythroblastica mit Myelosklerosis bezeichnet. Die Literaturangaben zu dieser neuen Erkrankung sind spärlich, doch gibt es zum Teil ältere Beobachtungen, welche die gleichen Symptome und Veränderungen aufweisen. Wir fanden solche in den Mitteilungen von STORTI (1936), HEWER (1937), LINDEBOOM (1938, Fall 2), VAUGHAN und HARRISON (1939) und FORCONI (1940). Histologisch besteht in Milz und Knochenmark eine hochgradige Fibrose; ferner kommen auch extramedulläre Blutbildungsherde mit myeloischen und erythropoetischen Herden vor. Die anatomischen Veränderungen sowie die klinische Symptomatik dieses neuen Krankheitsbildes stimmen aber grundsätzlich weitgehend mit den älteren Mitteilungen von ASKANAZY, ASSMANN, M. B. SCHMIDT u. a. überein, die derartige Befunde bei der extramedullären Hämpoese als Folge osteosklerotischer Vorgänge erheben konnten. Bei den Osteosklerosen, der reaktiven, auch extramedullären Hämpoese verschiedenster Differenzierung, ja auch bei

der Polycythämie können kernhaltige Vorstufen der Erythrocyten im strömenden Blute auftreten. Auch muß bei den Beobachtungen von VAUGHAN, LINDEBOOM (Fall 2), VAUGHAN und HARRISON und FORCONI unter Berücksichtigung der Blut-, Sternalmark- und vor allem der Sektionsbefunde an eine Myelose mit reaktiver zum Teil extramedullärer Erythropoese gedacht werden, eine Konstellation, wie sie schon bei den scheinbaren Mischleukämien erörtert wurde. Wenn dazu ferner berücksichtigt werden muß, daß wucherndes, partiell nekrotisches Markgewebe und Markblutungen durch Bindegewebe ersetzt werden, die Markhöhle also sklerosiert, wie das nach v. BAUMGARTEN in neuerer Zeit noch ARNHOLDT für myelomartige Knochenmarkshyperplasien bei Polycythämie beschreiben konnte, dann erscheint uns die Herausstellung eines neuen Krankheitsbildes auf einer derartig heterologen anatomischen Unterlage nicht begründet. Wir müssen daher die Blutbild- und Organveränderungen dieser sog. *Anaemia leuko-erythroblastica in das Gebiet der reaktiven extramedullären Hämo-poesen* einreihen, die zwar ätiologisch verschieden, doch gleicher Pathogenese sein können.

Wenn wir somit die Erythroblastose in ihrer verschiedenen Verlaufsform auch auf Grund ihrer morphologischen Veränderungen als leukämieartige Erkrankung der roten Blutzellreihe werten können, dann besteht für ihre *Ätiologie* die gleiche Unsicherheit, wie sie bei den anderen Leukämien vorliegt. Soweit infektiöse Prozesse (z. B. CHOREMIS und SPILIOPOULOS bei Malaria) für das klinische Bild einer Erythroblastämie verantwortlich gemacht werden, kann es sich eigentlich nur um die bekannten vielfältigen reaktiven Hämo-poesen handeln, besonders dann, wenn vom Verschwinden des leukämischen Bildes als Folge einer spezifischen Behandlung berichtet wird. Diese Vorgänge sind ja grundsätzlich von den reaktiven passageren Erythroblastämien und den symptomatischen Polycythämien her bekannt und histologisch nicht als eine autonome leukämische Wucherung anzusprechen. Die nicht absolut genaue geographische Begrenzung des Verbreitungsgebietes der Erythroblastenanämie als chronische familiäre juvenile Erythroblastose ist kein Beweis für eine infektiöse Theorie, da wir geographisch begrenztes Geschwulstwachstum z. B. von den Schilddrüsenkröpfen her kennen, und weitere nicht faßbare konstitutionelle Faktoren von der Leukoseforschung her durchaus bekannt sind. Im Rahmen der Leukoseexperimente konnte LANZA durch Benzpyrenpinselung bei Tauben eine leukämische Erythroblastose hervorrufen. Während die Erythroblastenhühnerleukämie zellfrei übertragbar ist, gelang ERNANDEZ nicht die positive Verimpfung des Blutes einer Erythroblastenanämie (COOLEY) auf junge Hühner. Deshalb aber die Theorie vom filtrierbaren Virus zu verwerfen, halten wir aus einer

negativen Beobachtung heraus für nicht begründet, wurde doch von OBERLING und GUÉRIN auf die Möglichkeit der Mutationen des Virus hingewiesen, die durch verschiedene thermische und chemische Einwirkungen hervorgerufen werden konnten. Da ein induziertes Tumorstadium nicht bewiesen ist, und erfahrene Experimentatoren (KREBS, THORDARSEN und HARBO) leukämische Veränderungen nur auftreten sahen bei Verimpfung eines Komplexes von wenigstens 10000 Zellen, erscheint es uns im Gegensatz zu FURTH und KAHN, die von der erfolgreichen Verimpfung einer einzelnen Leukämiezelle berichtet haben, auch für die cellulär gebundene Mäuseleukämie möglich, daß ein noch unbekanntes, an die leukämische Zelle selbst gebundenes Agens vorliegen könnte, als eines der vielen vom Tierversuch her bekannten ätiologischen Momente.

Auf Grund der durchgeführten kritischen Betrachtung der Morphologie der Erythroblastosen im Sinne leukämieartiger Erscheinungsbilder kommen wir abschließend zu einer anderen *Einteilung*, als sie LEHNDORFF und KIENLE derzeit geben konnten. Die wesentliche Vermehrung der roten Blutzellen aus autonomer Wucherung heraus möchten wir als *Erythrose*, die reaktive als *Erythrämie* bezeichnen. Zu den Erythrosen gehören somit die *Erythroblastosen*: Chronische amiliäre juvenile Erythroblastose (COOLEY), akute Erythroblastose (GUGLIELMO) und die chronische Erythroblastose des Erwachsenen (HEILMEYER-SCHÖNER bei oben begründetem Ausschluß der Anaemia leuco-erythroblastica) und die *Erythrocytose* im Sinne der Polycythaemia vera (VAQUEZ). Die Gruppe der reaktiven (symptomatischen)

I. Erythrose		II. Erythrämie	
autonome	Erythropoese	reaktive	
A. Erythroblastose		A. Erythroblastämie	
		bei	
Chronische juvenile Erythroblastose		kongenitaler hämolytischer Anämie	
Akute Erythroblastose		Knochenmetastasen	
Chronische Erythroblastose des		Leukämien	
Erwachsenen		schweren Infektionen	
		Herzfehlern	
B. Erythrocytose		B. Symptomatische Erythrocytose	
		bei	
Polycythaemia vera		Perniciosa	
		hämolytischem Ikterus	
		Leukämien	
		Milzerkrankungen	
		Hyperthyreosen	
		Sauerstoffmangel	
		gastrogen	
		zentrogen	

Erythrämien umfaßt die *Erythroblastämien* einschließlich des sog. mischleukämischen Bildes und der sog. fetalen Erythroblastose und die symptomatischen Erythrocytosen (Polycythämien). Die sog. fetale Erythroblastose wird von einer durch Anti-Rh-Körper bedingten Hämolyse hervorgerufen; sie ist reaktiv nicht als Blastose zu verstehen und daher besser als kongenitale hämolytische Anämie zu bezeichnen.

Auch dieser Versuch einer Klassifizierung basiert auf morphologischen und ätiologischen Momenten. Wir hoffen allerdings, daß die Ursachen des vorläufig als autonom angesehenen tumorartigen Wachstums späterhin auch einmal geklärt werden, und daß dann auf Grund der erkannten Beziehung zwischen Ätiologie und Pathogenese eine kausale Therapie der Leukämie schlechthin möglich sein wird.

Zusammenfassung.

Nach dem *Bericht einer zweiten autopsisch gesicherten chronischen Erythroblastose des Erwachsenen* wird auf die Morphologie der Erythroblastosen (chronische juvenile Erythroblastose, akute Erythroblastose, chronische Erythroblastose des Erwachsenen) eingegangen. Bei diesen Erkrankungen liegt eine primär autonome intra- und extramedulläre Erythropoese vor, deren geschwulstmäßig anaplastische Tendenzen besonders bei der überstürzten Zellbildung und Ausschwemmung im Rahmen der akuten Erythroblastose und als terminaler Erythroblastenschub bei der chronischen Erythroblastose des Erwachsenen in einer Reifungshemmung mit Ausschwemmung kernhaltiger Roter, einem Hiatus erythraemicus, einem ansteigenden Prozentsatz von Retikuloeyten und einer leichteren Hämolyse der unreifen Zellen zu erkennen sind. Die zunehmende Ausdehnung der leukämieartigen Erythropoese führt zur normochromen Anämie und zur Granulocytopenie, die von agranulocytären Symptomen gefolgt sein kann. Im terminalen Erythroblastenschub der chronischen Erythroblastose überwiegen absolut die kernhaltigen Roten die Zahl der Leukocyten, so daß diese im peripheren Blutbild fehlen können. Auf Grund der klinischen Symptomatik und der eingehend dargestellten Morphologie müssen die Erythroblastosen verschiedener Verlaufsformen als leukämieparallele Prozesse beurteilt werden. Im Anschluß an die *Charakterisierung des retikuloendothelialen Systems als eines auch im sog. endothelialen Anteil grundsätzlich retikulären Gewebes*, wird die Histogenese der Erythroblastosen behandelt. Während bei den gewöhnlichen Myelosen und Lymphadenosen die Stammzellen als Myeloblasten bzw. Lymphocyten bekannt sind, wird auf die genetische Koppelung hyperplastischer Veränderungen des retikuloendothelialen Systems mit der Monocytenleukämie hingewiesen. Eine solche genetische Verbindung ist auch für einzelne myeloische und lymphatische

Leukämien im Sinne der retikulären Myelose und Lymphadenose histologisch gesichert, bei denen es zu einer ortsungewöhnlichen *retikulogenen Hämpoese* entsprechender Differenzierung kommt. Für die nicht retikuläre ortsständige Genese der gewöhnlichen Leukämien ist die Kolonisation der jeweiligen Stammzellen verantwortlich zu machen. Im Zusammenhang mit der Histomorphologie der Hühnerleukämie als Erythroblastose und der bei den Erythroblastosen des Menschen beobachteten Aktivierung des retikuloendothelialen Systems wird wenigstens für den vorliegenden Berichtsfall einer chronischen Erythroblastose des Erwachsenen erstmalig auch die *retikulumzellige intra- und extramedulläre autochthone Erythropoese histologisch gesichert*. Neben die *grundsätzlich retikuläre Monocyto-genese* und die *fallweise zu bestimmende retikuläre Myelose und Lymphadenose tritt die retikuläre Erythropoese unter den krankhaften Bedingungen der leukämieartigen Erythroblastose*. Bei diesen Vorgängen handelt es sich um eine autochthone Entwicklung markfernen Blutgewebes aus ortsständigen Zellen in Form der Retikulumzellen und primitiver Adventitialzellen im Sinne der mesenchymalen Indifferenz-zonen als anaplastische Nachahmung der frühembryonalen Hämpoese. Für das hämatologische Erscheinungsbild kann die gewebliche Struktur der leukämischen Wucherung verantwortlich gemacht werden, derart, daß bei einem Gewebsverband, wie er bei der verschieden differenzierten retikulären Wucherung und dem geweblichen Bilde der auch histologisch maligne zu wertenden akuten Leukämien vorliegt, die Mobilisierung der Zellen erschwert oder unmöglich wird, wodurch unter geschwulstmäßig bedingter abnehmender Differenzierung die Reifungshemmung zunimmt und im extremen Fall aleukämische Bilder resultieren; diese sind für weitere Beobachtungen der Erythroblastosen zu erwarten. Inwieweit eine autochthone extramedulläre Hämpoese auch unter nicht krankhaft hämatologischen Bedingungen auftreten kann, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. Unter Würdigung der klinischen Symptomatik schlagen wir auf Grund der behandelten Histogenese vor, die autonome Erythropoese als *Erythro-se* zu bezeichnen und sie von der als *Erythrämie* gekennzeichneten reaktiven Erythropoese abzugrenzen.

Literatur.

- APITZ: Virchows Arch. **289**, 46 (1933); **304**, 65 (1939). — ARNHOLDT: Frankf. Z. Path. **57**, 1 (1943). — ASADA: Verh. jap. path. Ges. **1918**, 108. — ASKANAZY: Verh. dtsch. path. Ges. **1904**, 58. — ASSMANN: Beitr. path. Anat. **41**, 565 (1907). — BAKALOS u. THADDEA: Fol. haemat. (A.) **64**, 70 (1940). — BATTAGLIA: Virchows Arch. **275**, 305 (1929). — BENECKE: Virchows Arch. **306**, 491 (1940). — BENEDETTI: Haematologica (It.) **19**, 229 (1938). — BERTONI et SPECIE: Arch. Anat. path. **4**, 289 (1942). — BRASS: Frankf. Z. Path. **55**, 132 (1941). — BÜNGELER u. WALD: Virchows Arch. **270**, 150 (1928). — BYKOWA: Virchows Arch. **273**,

- 255 (1929). — CATTAN et LAUR: Sang 3, 161 (1929). — CAVALLARO: Haematologica (It.) 13, 385 (1932). — DUESBERG: Klin. Wschr. 1940, 417. — ERNANDEZ: Riv. Clin. pediatr. 36, 252 (1938). — EWALD: Dtsch. Arch. klin. Med. 142, 222 (1923). — FLAXS et WALDSTEIN: Arch. Med. Enf. 41, 346 (1938). — FORCONI: Riv. Clin. med. 40, 497 (1940). — FRANK u. HARTMANN: Klin. Wschr. 1931, 195. — FRESSEN: Zbl. Path. 83, 65 (1945). — Zur normalen und pathologischen Histologie des retikuloendothelialen Systems, Retikuloose-Monocytenleukämie. Habil.-Schr., Düsseldorf 1945. — Klin. Wschr. 1946, 100. — Dtsch. med. Wschr. 1947, 483. — FURTH: Arch. Path. (Am.) 12, 1 (1931). — FURTH and KAHN: Amer. J. Canc. 31, 276 (1937). — GENTILI: Pediatria Riv. 48, 401 (1940). — GERLACH: Virchows Arch. 270, 205 (1928). — GITTINS and HAWSKLEY: J. Path. a. Bacter. 36, 115 (1933). — GRÉGOIRE: Virchows Arch. 303, 457 (1939). — GRÖGLER: Frankf. Z. Path. 43, 96 (1932). — GÜTTNER: Frankf. Z. Path. 55, 498 (1941). — GUGLIELMO: Haematologica (It.) 9, 301 (1928); 19, 341 (1938). — Rev. belge Sci. méd. 10, 200 (1938). — GUGLIELMO e QUATTRIN: Haematologica (It.) 24, 1 (1942). — HAGIO: Acta Scholae med. Kyoto 23, 63 (1939). — HAMILTON and MORSE: Bost. med. J. 1912, 963. — HEILMEYER u. SCHÖNER: Dtsch. Arch. klin. Med. 187, 225 (1941). — HERZOG, G.: Klin. Wschr. 1923, 684. — HEWER: J. Path. a. Bacter. 45, 383 (1937). — HIRSCHFELD: Krankheiten des Blutes, Bd. II, Berlin 1925. — HITTMAYER: Fol. haemat. (A.) 66, 1 (1942). — HUTCHINSON: Lancet 1906. — JACOBSEN: Acta med. scand. (Schwd.) 111, 30 (1942). — JAKOBSEN u. PLUM: Fol. haemat. (D.) 66, 164 (1942). — JERVELL: Norsk. Mag. Laegevidensk. (Norw.) 83, 434 (1922). — JOLLY: C. r. Soc. Biol. 87, 434 (1922). — JORDAN: Arch. Path. (Am.) 18, 1 (1934). — KELLUM u. FORKNER: Fol. haemat. (D.) 38, 198 (1929). — KIENLE: Med. Klin. 1942, 101. — KIYONO: Vitale Karminspeicherung. Jena 1914. — KLIMA: Wien. Arch. inn. Med. 26, 277, 391 (1935). — KRAUS u. SCHILLER: Fol. haemat. (D.) 46, 410 (1932). — KREBS, THORDARSON u. HARBO: Acta radiol. (Schwd.), Suppl. 44 (1942). — LANG: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 4, 417 (1926). — LANZA: Sperimentale 95, 141 (1941). — LAZZARO: Haematologica (It.) 14, 483 (1933). — LEHNDORFF: Erg. inn. Med. 50, 568 (1936). — LENAZ: Beitr. path. Anat. 71, 316 (1923). — LINDEBOOM: Acta med. scand. (Schwd.) 95, 388 (1938). — LOESCH: Frankf. Z. Path. 44, 351 (1933). — LONGO: Haematologica (It.) 22, 779 (1940). — LÜBBERS: Virchows Arch. 303, 21 (1939). — MALLORY: J. exper. Med. (Am.) 3, 611 (1898). — MALYSCHEW: Beitr. path. Anat. 78, 1 (1927). — MARCHALL, CHAMBON et BRETON: Bull. Soc. méd. Par. 56, 651 (1940). — MASSOBRIO u. GIACCHERO: Scritti in onore Ceconi 1936, 316. — MAXIMOW: Handbuch mikroskopische Anatomie des Menschen, Bd. II/I, S. 232. — MÖLLENDORFF, v.: Erg. Physiol. 18, 141 (1920). — MOESCHLIN u. ROHR: Erg. inn. Med. 57, 523 (1929). — MOLLIER: S.ber. Ges. Morph. u. Physiol. Münch. 29, 14 (1913). — MUSANTE: Ann. Ist. Maragliano, Genova 10, 234 (1923). — OBERLING et GUÉRIN: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. 23, 38 (1934). — OTTO: Dtsch. Arch. klin. Med. 178, 453 (1936). — PACHIOLO: Clin. pediatr. 22, 233, 286, 333, 397 (1940). — PARADISO: Arch. ital. Pediatr. 1, 405 (1933). — PARADISO e REITANO: Haematologica (It.) 20, 497 (1939). — PASTEUR, BOUSSER, FATOU et WOLFROMM: Bull. Soc. méd. Hôp. Par. 58, 343 (1942). — PINKERTON: Arch. Path. a. Bacter 7, 567 (1929). — PITTALUGA, LOEPER, LEMAIRE et MALLARMÉ: Ann. Méd. 46, 368 (1940). — PONTONI: Fol. haemat. (D.) 67, 4 (1943). — QUATTRIN: Atti Soc. med.-chir. Padova 17, 243 (1939). — RAILLIET et GINSBOURG: Sang 12, 333 (1938). — RESCHAD u. SCHILLINGS: Münch. med. Wschr. 1913, 1981. — ROBIN: Guy's Hosp. Rep. Lond. 85, 163 (1935). — RÖSSLE: Beitr. path. Anat. 103, 385 (1939). — ROMHANYI: Zbl. Path. 1944, H. 5/6. — ROSENBLUM u. KRIEMER: Fol. haemat. (D.) 41, 484 (1930). — ROULET: Virchows Arch. 286, 702 (1932). — RUDOLF and RAMSAY: Ann. trop. Med. 19, 419 (1925). — SATO: Kongr. zbl. inn.

Med. 51, 775 (1928). — SAVAGNONE: Clin. 7, 178 (1941). — SCAPATICCI u. LELLI: Pathologica (It.) 34, 310 (1942). — SEGA: Bull. Sci. med. 4, 252 (1926). — SEMSROTH: Fol. haemat. (D.) 52, 132 (1934). — SHIOMI: Virchows Arch. 257, 714 (1925). — SIEGMUND: Z. exper. Med. 50, 73 (1926). — SIGNORELLI: Boll. Soc. med.-chir. Catania. 5, 450 (1937). — SIMARRO y VINALS: Rev. Clin. españ. 5, 264 (1945). — SPYROPOULOS: Rev. franç. Pédiatr. 12, 504 (1936). — STASNEY and DOWNEY: Amer. J. Path. 11, 113 (1935). — STERNBERG: Erg. Path. 30, 1 (1936). — STODTMEISTER: Klin. Wschr. 1941, 444. — STORTI: Zbl. inn. Med. 1936, 985. — STORTI, FILIPPI: Med. contemp. (It.) 2, 225 (1936). — STRANSKY and QUINTOS: Amer. J. Dis. Childr. 62, 577 (1941). — TECILAZIC: Z. Kinderhk. 59, 141 (1937). — TÖRÖ: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 52, 552 (1942). — UNGAR: Beitr. path. Anat. 91, 59 (1933). — VAHLQUIST: Nord. Med. 1942, 3479. — VASATURO: Fol. med. (It.) 16, 1525 (1930). — VAUGHAN: J. Path. a. Bacter. 42, 541 (1936). — VAUGHAN and HARRISON: J. Path. a. Bacter. 48, 339 (1939). — WEBER, PARKES u. BODE: Klin. Wschr. 1930, 2244. — WEIL et PERLÈS: Ann. Méd. 43, 5 (1938). — WIENBECK: Leukämien. Jena 1943.
