

Aus dem Pathologischen und Bakteriologischen Institut der Hauptstadt Hannover
(Leitender Arzt: Prof. Dr. med. M. NORDMANN)

Fetale Erythroblastose und ihre Grenzfälle

Von

WOLFGANG THOENES

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 28. Januar 1958)

Das klinische Bild und die pathologische Anatomie der fetalen Erythroblastose bzw. des Morbus haemolyticus neonatorum haben heute als derart umrissen zu gelten, daß die Diagnose der Erkrankung in den typischen und ausgeprägten Fällen keine Schwierigkeiten bereitet. Anders steht es mit den leichteren Formen, die im Zeichen der Blutgruppenforschung heute in höherem Maße erfaßt werden als vor dieser Ära, jedenfalls soweit es sich um Erythroblastosen handelt, die mit Blutgruppenunverträglichkeiten in Zusammenhang stehen. Auf der anderen Seite ist genugsam bekannt, daß nicht so selten Diskrepanzen zwischen dem Nachweis der Antikörper im mütterlichen Blut, auf Grund deren eine Schädigung des Kindes erwartet werden müßte, und dem tatsächlichen Zustand des Neugeborenen beobachtet werden. Hierher gehören einerseits die sog. „anamnestische Reaktion“, andererseits Fälle mit tatsächlich bestehender Blutgruppenunverträglichkeit und eindeutigem Antikörpertiteranstieg bei der Mutter, ohne daß das aus einer solchen Schwangerschaft hervorgehende Kind klinisch Zeichen eines Morbus haemolyticus neonatorum erkennen ließe. Stirbt ein solches Kind nach der Geburt, so tritt die Frage an den Pathologischen Anatomen heran, zu entscheiden, ob eine fetale Erythroblastose vorlag oder nicht. Er wird dabei nur in Schwierigkeiten geraten bei leichten oder Grenzfällen der Erkrankung.

So wurde uns eines Tages ein Neugeborenes zur Sektion gebracht, dessen A₁ rh-negative Mutter vor 6 Jahren ein gesundes, Rh-positives Kind geboren hatte und deren Mann die Blutformel 0 Rh + hat. In der letzten Gravidität war es vom 6. Schwangerschaftsmonat ab bis zum Ende der Schwangerschaft zu einem Rh-Antikörper-Titeranstieg von 1:64 bis 1:1000 (Staatliches Medizinaluntersuchungsamt Hannover, Frau Dr. NORDMEYER) gekommen, so daß mit der Geburt eines erythroblastosebehafteten Kindes gerechnet wurde. Etwa zum errechneten Termin kam es zur Spontangeburt eines reifen Knaben mit der Blutformel A₁ Rh +. Um eine bei Auftreten bedrohlicher Symptome notwendig werdende Austauschtransfusion ausführen zu können, wurde ein Polyvinyl-Katheder in die Nabelvene eingelegt und dort mit beständigem Einspritzen von physiologischer Kochsalzlösung durchgängig gehalten. Im peripheren Blut fanden sich 2—3 Normoblasten auf 1000 Erythrocyten, das Kind war äußerlich unauffällig, zeigte keinen Ikterus und der Allgemeinzustand gab zu keiner Besorgnis Anlaß. Vier Std nach der

Geburt starb das Kind ganz plötzlich aus vollem Wohlbefinden heraus infolge einer kompletten Lungenembolie, ausgehend von einem Thrombus des Katheterlagers in der Nabelvene. War das klinische Erscheinungsbild uncharakteristisch gewesen¹, so gilt das auch für das makroskopische Sektionsergebnis: Milz und Thymus waren normal groß, die Leber wirkte etwas vergrößert, die serösen Höhlen zeigten einen unscheinbaren Flüssigkeitsgehalt, es fanden sich keine subcutanen Ödeme, keine Hämorrhagien, kein Ikterus. Die Entscheidung, Erythroblastose oder nicht, mußte der histologischen Untersuchung vorbehalten bleiben. Auf jeden Fall konnte es sich, wenn überhaupt, nur um eine leichte Form der fetalen Erythroblastose handeln, die ohne Kenntnis der mütterlichen Antikörper und bei Weiterleben des Kindes vielleicht unter dem Bilde eines Icterus neonatorum simplex stärkeren Grades verlaufen wäre.

Die pathologisch-anatomische Diagnose der fetalen Erythroblastose stützt sich auf einen Befundkomplex, dessen Einzelglieder nicht konstant sind, dessen Gesamtheit aber mit genügender Sicherheit die Diagnose stellen läßt. Auf die makroskopischen Befunde soll hier nicht eingegangen werden. Ihr Wert für die Diagnostik bei den Grenzfällen ist deshalb geschmälert, weil sie oft — wie in dem oben beschriebenen Fall — nicht genügend ausgeprägt sind. Auch die histologischen Befunde wechseln von Individuum zu Individuum etwas, es kommt ihnen jedoch besonders für die Zweifelsfälle eine wichtige Bedeutung zu. Mit an erster Stelle steht hierbei die *extramedulläre Blutbildung*, die wir an der Leber genauer studierten.

Fraglos stellt sie das konstanteste histologische Symptom an der Leber bei fetaler Erythroblastose (f.E.) dar. Es leuchtet ein, daß sie bei den ausgeprägten Krankheitsbildern ein stärkeres Ausmaß haben wird als bei den leichten und Grenzfällen der Erkrankung. Da aber auch beim normalen Kind zur Zeit der Geburt noch Reste der physiologischen Blutbildung vorhanden sind, ergibt sich die Gefahr von Überschneidungen, die die histologische Diagnostik erschweren.

In der Mehrzahl der Darstellungen, die sich mit der pathologischen Anatomie der fetalen Erythroblaste befassen, ist auf eine Abgrenzung der pathologischen Veränderungen gegen die normalen Befunde nicht eingegangen. Diese erscheint uns aber gerade im Bereich der extramedullären Blutbildung sehr wichtig und oftmals schwierig. E. L. POTTER erwähnt in ihrer Monographie das Problem und stellt folgende Unterscheidungsmerkmale der Leberblutbildung von normalen (linke Spalte) und erythroblastosebehafteten (rechte Spalte) Neugeborenen heraus:

Diffuse Verteilung der unreifen Blutzellen.	Herdförmige Anordnung der Blutzellen.
Verschiedene Entwicklungsstadien der Blutzellen innerhalb eines Herdes.	Meist nur Zellen <i>eines</i> Entwicklungsstadiums im Blutbildungsherd.
Viele ältere Erythroblasten.	Überwiegend junge Erythroblasten.
Lage der Blutzellen in den Sinus und dem Leberparenchym.	Lage der Blutzellen vorwiegend in den Sinus.

¹ Für die Überlassung der klinischen Daten bin ich Herrn Professor FAUVET (Direktor der Städtischen Frauenklinik Hannover) zu Dank verpflichtet.

Es wird nach Darstellung unserer Ergebnisse noch hierauf einzugehen sein.

Wegen der erwähnten Gefahr der Überschneidungen normaler und pathologischer Zustandsbilder haben wir in einer vorangegangenen Arbeit (W. THOENES, 1) zunächst ein Bild vom Normalstatus der extramedullären Blutbildung, und zwar in der Leber des Neugeborenen, entworfen.

Die *quantitative* Bestimmung der Blutbildung gelang dadurch, daß die jeweils in $\frac{1}{4}$ cm² eines Schnittpräparates liegenden Blutbildungsherde gezählt wurden. Die dabei gefundenen Werte schwankten für die 37 Reifgeborenen zwischen 8 und 621, für die 7 Unreifgeborenen mit herdförmig-abgrenzbarer Blutbildung zwischen 3 und 646. Bei den einzelnen Blutbildungsherden haben wir 3 Formen unterschieden, sog. jungzellige, gemischtzellige und reifzellige Herde, die jeweils durch den Gehalt an Erythroblasten verschiedener Reifestufen charakterisiert sind. Die *jungzelligen* Herde enthalten in ganz überwiegendem Maße junge Erythroblasten, die man nach Kernstruktur und Plasmafärbung als Pro- und basophile Erythroblasten ansprechen muß. Am anderen Ende der Entwicklungsreihe stehen die *reifzelligen* Herde, die ebenfalls ausgesprochen gleichförmig von reifen Erythroblasten vom Typ der Normoblasten bzw. acidophilen Erythroblasten gebildet werden. Die *gemischtzelligen* Herde stehen in der Reife zwischen den eben genannten und enthalten zu einem großen Teil polychromatische Erythroblasten, aber auch die jüngeren und reiferen Formen. Wir konnten feststellen, daß die einzelnen Herdarten in allen Fällen in einem bestimmten, immer wiederkehrenden, prozentualen Verhältnis zueinander stehen. In den Lebern mit diffuser Blutbildung (jüngere Fetalmonate) haben wir drei Formen von Erythroblasten unterschieden: Jungzellen (= Pro- und basophile Erythroblasten), Übergangszellen (= polychromatische Erythroblasten) und Reifzellen (= acidophile Erythroblasten). Auch hierbei fand sich ein ziemlich konstantes prozentuales Verhältnis der Zellarten untereinander, und zwar durchgehend während der gesamten Fetalperiode ab mens IV: Jungzellen 9%, Übergangszellen 23%, Reifzellen 68% (Durchschnittswerte). Die Werte stimmten mit denen der Herde praktisch überein.

Bei jedem Neugeborenen konnten noch Reste von Blutbildung in der Leber angetroffen werden, auch ließ die Blutbildung während der gesamten Fetalperiode bis zur Geburt — offensichtlich als Ausdruck eines geordneten Reifungsprozesses — eine ziemlich konstante Zell- bzw. Herdzusammensetzung erkennen, die wir als „*physiologisches Gefälle*“ der Lebererythropoese bezeichnet haben.

Im Besitze dieser Vorstellung von der Norm sind wir daran gegangen, die Befunde der uns zur Verfügung stehenden eindeutigen Erythroblastose-Fälle dagegen abzugrenzen, um auf diese Weise Kriterien für die Grenzfälle zu gewinnen.

Unter „eindeutigen“ Fällen fetaler Erythroblastose verstehen wir einmal solche, die mit Blutgruppenunverträglichkeiten in Zusammenhang stehen, d. h.: Es besteht eine Blutgruppen- bzw. -faktorendifferenz zwischen Mutter und Kind, es kann eine entsprechende Antikörperbildung nachgewiesen werden und die Neugeborenen zeigen klinisch und autopsisch das Vollbild einer fetalen Erythroblastose. Zum anderen rechnen wir hierher auch eindeutige Fälle von sog. „symptomatischer Erythroblastose“, wie sie im Rahmen anderer Erkrankungen auch ohne Blutgruppenunverträglichkeit gelegentlich auftritt.

Für diese Untersuchung standen uns insgesamt 7 blutgruppenabhängige f. E. zur Verfügung, die die oben aufgeführten Forderungen erfüllten¹. Es handelte sich um Fälle von Unverträglichkeiten im Rh-System. Zwei zeigten das Vollbild des Hydrops fetus und waren Totgeburten (42 bzw. 45 cm Scheitel-Fußlänge), die übrigen fünf (48 bis 53 cm Scheitel-Fußlänge), die im Höchstfall 24 Std post partum überlebten, wären — will man der klinischen Einteilung folgen — unter den „Icterus gravis“ einzuordnen, wenngleich auch nicht alle dieser Kinder bis zum Zeitpunkt ihres Todes einen deutlichen Ikterus entwickelt hatten, weil sie vorher starben. — An symptomatischen Erythroblastosen verfügen wir über 2 Beobachtungen von kongenitaler Toxoplasmose, die jeweils mit dem Bild der f. E. kombiniert war, ohne daß eine Blutgruppenunverträglichkeit hätte nachgewiesen werden können (W. THOENES, 2). In beiden Fällen trat der Tod eben, falls binnen weniger Stunden p. p. ein (Scheitel-Fußlänge jeweils 48 cm). Es handelt sich hier um Parallelfälle zu den von KETTLER beschriebenen.

Wir haben uns absichtlich auf Kinder mit kurzer Überlebensdauer beschränkt, erstens weil unser Überblick über den Normalstatus der Erythropoese, auf den wir uns hier ja beziehen wollen, ebenfalls an Kindern gewonnen wurde, die nur wenige Stunden überlebten, und zweitens, weil bekanntermaßen die extramedulläre Blutbildung sowohl beim normalen wie beim erythroblastotischen Neugeborenen innerhalb weniger Tage mit einer gewissen Schwankungsbreite der Rückbildung anheimfällt. Dadurch wird die einheitliche Beurteilung mehrerer Fälle um so schwerer, in je längerem Abstand vom Zeitpunkt der Geburt die Untersuchung erfolgt.

Betrachten wir zunächst die *blutgruppenabhängigen* Erythroblastosen bezüglich der in der Leber vorgefundenen Erythropoese. Bei den 5 „Icterus gravis“-Fällen handelt es sich um *reife* Kinder. Zum Vergleich mit der Norm wird man also die in der vorangehenden Arbeit gesondert besprochene Gruppe der *Reifgeborenen* heranzuziehen haben.

Wenn wir uns zunächst den *quantitativen* Verhältnissen zuwenden so ist auf die letzte Spalte der Tabelle 1 hinzuweisen. Bei den Fällen E 3—E 7 und E 9 war eine Auszählung von Einzelherden wegen des erheblichen Ausmaßes und der diffusen Ausbreitung der Blutbildung nicht möglich. (Wir verzichteten daher in diesen Fällen auf die quantitative Erfassung und beschränkten uns auf die qualitative Differenzierung von je 1000 Einzelzellen.) Wenn wir uns dessen erinnern, daß bei *allen* normalen Reifgeborenen die Blutbildung so weit zurückgebildet war, daß eine Herdabgrenzung gelang, so geht aus dem eben Gesagten hervor, daß in der Mehrzahl der ausgetragenen Erythroblastose-Kinder die Blutbildung über die Norm gesteigert war. Das gleiche trifft auch für die beiden (unreifgeborenen) Hydrops-Fälle zu: Ein Vergleich mit

¹ Der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Dr. LOESCHKE und Herrn Priv.-Doz. Dr. MEIER, Rostock, verdanke ich einige Erythroblastosefälle aus dem Sektionsgut des Pathologischen Instituts der Universität Rostock, wofür ich an dieser Stelle nochmals danken möchte.

Tabelle 1

Fall Nr.	Diagnose		Jungzellen bzw. jung- zellige Herde %	Übergangs- zellen bzw. gemischt- zellige Herde %	Reifzellen bzw. reifzel- lige Herde %	Herde pro cm ² / ₄
E 1	„Icterus gravis“	Herde	11	30	59	625
E 2	„Icterus gravis“	Herde	28	30	42	335
E 3	„Icterus gravis“	Zellen	35	15	51	—
E 4	„Icterus gravis“	Zellen	19	32	49	—
E 5	„Icterus gravis“	Zellen	34	31	35	—
E 6	Hydrops fetus	Zellen	19	18	63	—
E 7	Hydrops fetus	Zellen	31	29	40	—
E 8	symptomatische Erythroblastose	Herde	5	20	75	321
E 9	bei Toxoplasmose	Zellen	9	20	71	—
	normale Blut- bildung	Herde	1—10	10—24	67—87	3—646

der Gruppe der Normalen des gleichen Reifezustandes ergab eine deutliche Vermehrung der Blutbildung gegenüber der Norm, wenn wir diese auch nicht durch feste Zahlen belegen können.

Auf der anderen Seite ist auf die Fälle E 1 und E 2 hinzuweisen. Hier war eine Abgrenzung, daher auch Auszählung der Blutbildungs-herde möglich. Die Herdzahlen pro $\frac{1}{4}$ cm² liegen mit 335 und 625 in der Mitte bzw. an der oberen Grenze der von uns festgestellten Norm.

Man kann also festhalten, daß *die Leberblutbildung bei den blutgruppenabhängigen Erythroblastosen meist quantitativ vermehrt ist, daß ihr Ausmaß aber auch im Bereich der Norm liegen kann.*

Betrachtet man nun die *qualitativen* Verhältnisse, so ist auf die 4., 5. und 6. Spalte der Tabelle 1 zu verweisen. Es finden sich hier die Zahlen, die sich bei der Differenzierung der Leberblutbildung nach der eingangs erwähnten Methode ergaben. Zum Vergleich sind in der letzten Zeile der Tabelle 1 noch einmal die Normwerte angegeben. Es läßt sich unschwer erkennen, daß bei den blutgruppenabhängigen Erythroblastosen E 1—E 7 eine Abweichung von dem „physiologischen Gefälle“ besteht, und zwar in Gestalt einer mehr oder minder deutlichen Vermehrung der jung- und gemischt- bzw. übergangszelligen Elemente. Es besteht mit anderen Worten eine „Linksverschiebung“. Diese wird besonders deutlich, wenn man jung- und gemischt- bzw. übergangszellige Elemente, zusammengenommen, den reifzelligen gegenüberstellt. Noch besser als auf der Tabelle erkennt man diese Abweichung auf Abb. 1, auf der nicht Mittelwerte, sondern Höchst- und Mindestwerte der einzelnen Blutbildungselemente berücksichtigt sind. Die Vermehrung besonders der jungzelligen und die Verminderung der reifzelligen Elemente ist ins Auge springend.

Das, was hier in Zahlen bzw. graphisch zum Ausdruck gebracht ist, ist nichts anderes als die schon öfter hervorgehobene Beobachtung, daß in der Leber des erythroblastotischen Neugeborenen junge Zellelemente vermehrt auftreten. Hierauf ist schon RAUTMANN gestoßen. Er sprach seinerzeit von großen lymphoiden Zellen und vertrat zum ersten Mal die Auffassung, daß es sich bei diesen, den Myeloblasten NÄEGELIS weitgehend ähnelnden Zellen nicht um solche, sondern um „basophile Mutterzellen von Erythroblasten“ handle. Mit der heutigen Nomenklatur würde man die „großen lymphoiden Zellen“ wohl als Proerythroblasten bezeichnen. Zwar

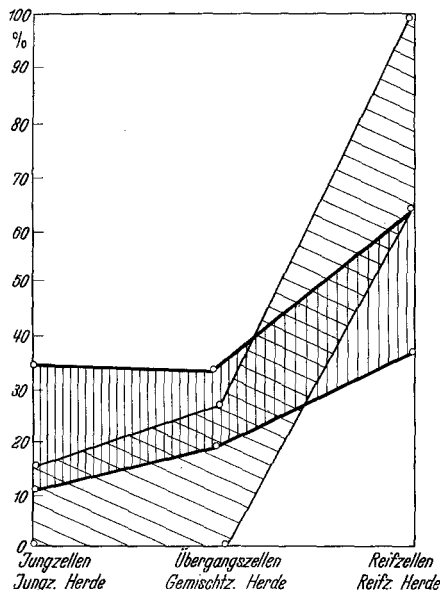


Abb. 1. Mindest- und Höchstwerte der Blutbildungselemente in der Neugeborenenleber.
 ■ Normale Neugeborene; ■ Blutgruppenabhängige Erythroblastosen

finden sich diese Zellen nach unseren Beobachtungen auch in der normalen Neugeborenenleber, aber spärlicher als in der erythroblastotischen. ZOLLINGER beschreibt offensichtlich die gleichen Zellen, versteht darunter aber wohl Zellen der weißen Reihe („Myeloblasten“), wie er überhaupt bei der Erythroblastose ein Hervortreten der weißen Blutbildung gegenüber der roten betont. Es ist sicherlich kein leichtes, bei den jungen Blutelementen eine Differenzierung bezüglich der Zugehörigkeit zu einem System zutreffen, mehr noch im histologischen Schnitt als im Ausstrichpräparat des Klinikers, ganz besonders am einzelnen Zellexemplar. Das sicherste Unterscheidungsmerkmal ist zweifellos das Milieu, in dem die fraglichen Zellen liegen. Wir haben in unseren Leberpräparaten von normalen und kranken Kindern zwar auch immer wieder weiße Zellen einschließlich polymorph kerniger Leukocyten gesehen, doch lagen diese — wie auch die Megakaryocyten — im allgemeinen viel lockerer angeordnet.

Dort, wo das Prozeßhafte der Blutbildung an großen Ansammlungen von Zellen erkennbar war, handelte es sich überwiegend um solche der roten Reihe, und zwar glauben wir diese daran zu erkennen, daß neben den jungen Zellen polychromatische und unzählige acidophile Erythroblasten liegen, die mit polymorphkernigen Leukocyten kaum zu verwechseln sind. Viel seltener sahen wir analoge Ansammlungen von sämtlichen Entwicklungsstufen der granulopoetischen Reihe.

Nach unserer Meinung handelt es sich bei den so gehäuft auftretenden jungen Zellelementen, die ja auch POTTER in der oben wiedergegebenen Aufstellung hervorhebt, um Pro- und basophile Erythroblasten. Ihre Vermehrung ist der Ausdruck einer Intensitätssteigerung der Blutbildung bei der Erythroblastose, weshalb wir von einer „Linksverschiebung“ sprachen. Hierzu paßt auch das viel häufigere Auftreten von Mitosen, die man gerade in den Jungzellen beobachten kann.

Es muß hier noch auf die im histologischen Präparat zum Ausdruck kommende äußere Gestalt der Blutbildung eingegangen werden. Wir

sehen beim *normalen* Feten in den frühen Monaten zunächst eine völlig diffuse Anordnung, allmählich ist dann eine gewisse Schwerpunktbildung erkennbar, die mit zunehmender Reife einer regelrechten Herdbildung Platz macht, so daß am Ende des intrauterinen Lebens die Blutbildung nur noch in Einzelherden angeordnet ist. Nach diesem Befund kann also die Herdbildung als solche nicht als Kriterium für die Unterscheidung zwischen normaler und erythroblastotischer Blutbildung herangezogen werden. Daß POTTER sich veranlaßt sah, die herdförmige Anordnung der Blutbildung als besonders charakteristisch für die Erythroblastose anzusehen, gründet sich wohl auf die Beobachtung, daß in Fällen mit ausgedehnter, diffuser Blutbildung auch bei den Erythroblastosen oft eine ausgesprochene Schwerpunktbildung erkennbar ist. Diese Schwerpunkte bestehen aus einer vergleichsweise erheblich größeren Zahl von Zellen und springen dadurch mehr in die Augen als bei den normalen Unreifgeborenen. Sie tragen dazu bei, dem ganzen Bild das Gepräge einer hochaktiven Blutbildung zu geben. So sind auch die Einzelherde, die in den Fällen E 1 und E 2 vorliegen, im Durchschnitt größer und zellreicher als bei Normalen. Die genannten „Schwerpunkte“ zeigen alle Arten der Zellzusammensetzung, d. h., die einen werden praktisch nur von Jungzellen, die anderen ausschließlich von Reifzellen und wieder andere von Zellen aller Reifestufen (gemischtzellig) gebildet. Entsprechend der Vermehrung der jungen Elemente überhaupt trifft man daher auch viel häufiger auf jungzellige Felder. Dies alles ist der Ausdruck der intensitätsgesteigerten und quantitativ vermehrten Blutbildung. Wir hatten bei der Charakterisierung der normalen Blutbildungsherde hervorgehoben, daß die jung- und reifzelligen Herde sich durch einen hohen Grad von „Reinheit“ auszeichnen, d. h. daß in ihnen vorwiegend Zellen der gleichen Reifestufe liegen. Wir haben grundsätzlich bei den Erythroblastosen die gleichen Verhältnisse vorgefunden, nur in vielen Fällen ins größere übertragen. Wir vermögen also die Gleichförmigkeit der Zellzusammensetzung in den Blutbildungsherden ebenfalls nicht als geeignetes Unterscheidungsmerkmal zwischen normaler und pathologisch veränderter Blutbildung anzusehen.

Versuchen wir auf Grund unserer Untersuchungen *Unterscheidungsmerkmale* herauszuarbeiten, so mögen zunächst die negativen Feststellungen getroffen werden. Wir haben keinen Unterschied zwischen der Leberblutbildung bei normalen und erythroblastotischen Kindern feststellen können bezüglich der an der Blutbildung beteiligten Zellarten. So vermißten wir z. B. auch eine auffallende Vermehrung weißer Blutelemente bei der Erythroblastose. Vielmehr haben wir den Eindruck, daß die weiße Blutbildung nur in dem gleichen Maß vermehrt ist wie auch die rote, daß also das anteilige Verhältnis der weißen und roten Blutbildung gegenüber der Norm nicht verändert ist. Nach unserer Meinung überwiegt in der Leber die rote Blutbildung, sowohl beim

normalen wie beim erythroblastotischen Neugeborenen. — Auch die Verteilung und Anordnung der Blutzellen zeigte keine grundsätzlichen Unterschiede; Sowohl bei den normalen wie bei den Erythroblastose-Kindern kann die Leberblutbildung diffus oder herdförmig angeordnet sein. Bei beiden finden sich auch Blutbildungsherde mit gleichförmiger oder gemischter Zellzusammensetzung.

An Positivem läßt sich auf Grund unseres Untersuchungsgutes sagen:

1. Die Leberblutbildung zeigte bei den Erythroblastosen in der Mehrzahl der Fälle eine mäßige bis starke *quantitative* Vermehrung gegenüber der Norm. Diese Vermehrung kann aber auch fehlen, so daß bei quantitativ normaler Blutbildung eine Erythroblastose nicht ausgeschlossen ist. Charakteristischer als die quantitativen Abweichungen scheinen 2. die *qualitativen* Veränderungen zu sein. Sie geben sich in einer Vermehrung jungzelliger Blutelemente zu erkennen, die bei der Differenzierung der Herde bzw. Einzelzellen zahlenmäßig erfaßbar ist und als Linksverschiebung innerhalb der Erythropoese imponiert. Diese Linksverschiebung konnten wir auch in den Fällen beobachten, in denen die Blutbildung quantitativ der Norm entsprach. *Wir glauben daher in der Linksverschiebung ein sichereres Kriterium für die Entscheidung, Erythroblastose oder nicht, in der Hand zu haben als in der Beurteilung der quantitativen Verhältnisse.* Die übrigen, von anderen Seiten herausgestellten Unterscheidungsmerkmale erscheinen uns bei genauer Betrachtung wenig oder gar nicht verläßlich und helfen in den Fällen, in denen die Beurteilung Schwierigkeiten macht, nicht weiter.

Die *periportal*en Felder zeigen bei blutgruppenbedingten Erythroblastosen bindegewebige Veränderungen nur, wenn stärkere Grade einer Leberfibrose vorliegen. Die Neigung zur Ausbildung von Fibrosen scheint überdies — nach der Zusammenstellung von ZOLLINGERS Fällen — intrauterin geringer zu sein und mit der Überlebensdauer zuzunehmen. Für die ersten Tage nach der Geburt ist nach unseren Beobachtungen auf diesem Wege ein Abgrenzungsmerkmal für leichte oder Grenzfälle nicht gegeben. Das gleiche gilt für den Zellgehalt der periportal_{en} Felder, dessen Zusammensetzung bei normalen und Erythroblastose-Neugeborenen etwa gleich ist und dessen Quantität in größerer Übereinstimmung mit der der intralobulären Blutbildung steht. Bei den Toxoplasmosefällen mit symptomatischer Erythroblastose (s. u.) zeigen die periportal_{en} Felder allerdings abweichende Befunde, auf die hier nicht genauer eingegangen werden soll.

Es ist klar, daß das Gesagte sich an den sog. *Grenzfällen* zu bewähren hat, deren einen wir zu Anfang schilderten. Findet man schon bei den ausgeprägten Erythroblastosen gelegentlich eine quantitativ normale Leberblutbildung, so ist damit bei den Grenzfällen noch viel eher zu

rechnen. Auch in dem eingangs beschriebenen Fall, bei dem die makroskopischen Veränderungen keine Diagnose erlaubten, war das Ausmaß der Leberblutbildung im Bereich der Norm: Es fanden sich 348 Blutbildungsherde in $\frac{1}{4}$ cm² des Schnittpräparates. Von einer Vermehrung konnte also nicht die Rede sein. Bei der Differenzierung ergaben sich folgende Werte für die Herde: jungzellige 25%, gemischtzellige 51%, reifzellige 24%, für die Einzelzellen: Jungzellen 19%, Übergangszellen 41%, Reifzellen 40%. Es zeigt sich also eine Vermehrung der beiden jüngeren Zellklassen gegenüber den reifzelligen Elementen, mit anderen Worten eine Linksverschiebung, wie wir sie auch in den ausgeprägten Erythroblastosefällen gefunden haben. Wir möchten das Symptom nicht überwertet, sondern in das Gesamtbild eingefügt und als Hilfe in Zweifelsfällen betrachtet wissen. Wir neigen jedenfalls dazu, eine deutliche Linksverschiebung der Leberblutbildung in solchen Fällen in die Waagschale für die Erythroblastose zu werfen.

Bei den *symptomatischen Erythroblastosen* haben wir diesen Befund nicht erheben können. Wir beobachteten zwei derartige Krankheitsbilder bei Neugeborenen im Zusammenhang mit kongenitaler Toxoplasmose: Neben einer ausgeprägten Toxoplasmose, besonders des Zentralnervensystems, fand sich der Befundkomplex einer Erythroblastose mit Hydrops fetus et placentae, Hepatosplenomegalie, Thymusatrophie, petechialen Blutungen, innerhalb der ersten 24 Std entstandenem Ikterus, mäßiger Hämosiderose der Leber und in einem Fall Erythroblastose des peripheren Blutes. Die Leberblutbildung war quantitativ im einen Fall deutlich über die Norm vermehrt, im anderen mit 321 Herden pro $\frac{1}{4}$ cm² im Bereich der Norm. Bei der Differenzierung, deren Ergebnis unter E 8 und E 9 in Tabelle I aufgeführt ist, fand sich keine Abweichung vom physiologischen Gefälle. Wir möchten diesen Befund nur erwähnen. Wie weit es sich hier um einen grundsätzlichen Unterschied zwischen blutgruppenabhängiger und symptomatischer Erythroblastose handelt, vermag man selbstverständlich an Hand der wenigen Fälle nicht zu entscheiden. Immerhin läßt uns das Fehlen einer Linksverschiebung bei sonst typischem Erythroblastose-Syndrom besonders an intrauterine Infektionen denken und danach suchen.

Wir verfügen über die Beobachtung eines solchen Neugeborenen mit dem kompletten Bilde eines Hydrops fetus ohne Blutgruppenunverträglichkeit, bei dem sich eine Encephalitis neonatorum fand. Wir konnten diese zwar ätiologisch nicht aufklären, messen ihr aber doch die Bedeutung der „Grundkrankheit“ zu.

Wahrscheinlich erhalten von dieser Seite her einige der fetalen Erythroblastosen, für die eine Blutgruppenunverträglichkeit nicht zu eruieren ist, ihre Erklärung. Wir glauben jedenfalls, daß man sich von der strengen, eingleisigen Beziehung Blutgruppenunverträglichkeit — fetale Erythroblastose lösen muß. Schon ZOLLINGERS Experimente

haben nahegelegt, daß es sich bei dem Erythroblastose-Syndrom um eine weiter verbreitete Reaktionsform des fetalen Organismus handelt, wobei ursächlich die Antigen-Antikörper-Reaktion sicher eine hervorragende Rolle spielt. Es liegt auf der Hand, daß durch den Pathologischen Anatomen hier wichtige Hinweise für die Betreuung der Mütter bei erneuten Schwangerschaften gegeben werden können.

Zusammenfassung

Die gelegentlich auftretenden Schwierigkeiten bei der histologischen Beurteilung der Neugeborenenleber zur Erkennung und Abgrenzung der fetalen Erythroblastose (Morbus haemolyticus neonatorum), besonders deren Grenzfällen, veranlaßten zu vergleichenden Untersuchungen. Es ergab sich hierbei, daß die meisten, üblicherweise herangezogenen Merkmale einer Kritik nicht standhalten. Insbesondere ist die „Vermehrung“ der Blutbildung zwar ein häufiges, aber keineswegs konstantes Symptom. Das wichtigste Merkmal der Blutbildung — bei den blutgruppenbedingten Erythroblastosen — scheint im Qualitativen zu liegen, und zwar in einer Abweichung vom „physiologischen Gefälle“ der Erythropoese in Form einer deutlichen Linksverschiebung. Diese wurde selbst dann gefunden, wenn die Blutbildung quantitativ der Norm entsprach. In Zweifelsfällen, bei denen jedes Einzelsymptom eine Hilfe darstellt, empfiehlt sich deshalb die Differenzierung der Lebererythropoese.

Bei zwei symptomatischen fetalen Erythroblastosen — auf dem Boden einer kongenitalen Toxoplasmose ohne Blutgruppenunverträglichkeit — wurde die Linksverschiebung trotz stark vermehrter Blutbildung vermißt. Das Vorkommen solcher symptomatischer Formen weist auf die Bedeutung der fetalen Infektionen für die Problematik des Erythroblastose-Syndroms hin.

Summary

It has been tried to get reliable symptoms for the differential diagnosis of fetal erythroblastosis (hemolytic disease of newborn) — especially against normal conditions — by histological investigations of the hematopoiesis in the liver of newborn. We found the increase of the hematopoiesis to be a frequent but not a constant symptom. The most important sign seems to be not as much in the quantitative as in the qualitative manner, namely in displacement of the erythroblasts in favor of juvenile forms. In doubtful cases it seems to be necessary to check the percentages of the different forms of erythroblasts [normal values see Virchows Arch. path. Anat. 328, 220 (1956)].

In two cases of symptomatic fetal erythroblastosis — caused by congenital toxoplasmosis without incompatibility of bloodgroups — we couldn't find the juvenile displacement, inspite of an quantitatively

increased hematopoiesis. The appearance of such symptomatic cases show the importance of the fetal infections for the problem of the erythroblastosis-syndrom.

Literatur

KETTLER, L. H.: Kongenitale Toxoplasmose und Erythroblastose. Zbl. Path. **91**, 92 (1953). — POTTER, E. L.: Rh — its relation to congenital hemolytic disease and to intragroup transfusions reactions. Chicago: Year Book Publ. 1947. — RAUTMANN, H.: Über Blutbildung bei fötaler allgemeiner Wassersucht. Beitr. path. Anat. **54**, 332 (1912). — THOENES, W.: (1) Über den Status der Erythropoese in der normalen Neugeborenenleber. Virchows Arch. path. Anat. **328**, 220 (1956). — (2) Kongenitale Toxoplasmose mit Erythroblastose. Mschr. Kinderheilk. **103**, 489 (1955). — ZOLLINGER, H. U.: Pathologische Anatomie und Pathogenese des familiären Morbus haemolyticus neonatorum. Helv. paediat. Acta **1**, Suppl. 2, 127 (1946).

Dr. W. THOENES, Heidelberg, Med. Univ.-Poliklinik