

Beziehungen zwischen leukotischen Organveränderungen und leukämischem Blut bei Myelosen

A. GEORGII, K. DEMMLER und L. THORN

Pathologisches Institut der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. W. Büngeler)
und Pathologisches Institut der Medizinischen Hochschule Hannover
(Direktor: Prof. Dr. A. Georgii)

Eingegangen am 19. September 1969

*Relations between Myeloid Leukemic Infiltrations of Organs
and the Peripheral Blood Count*

Summary. Prospective examinations of 114 autopsies of myeloid leucemias were done to find correlations between the size and enlargement of organs with the white blood cell count. Except for the weight of the spleen in chronic, mature-cell myeloid leucemia, no correlations were found when the grade of histological infiltration or weights of liver and spleen were compared with peripheral white blood cell counts during the last two days before death. Therefore, a factor called "Kennzahl" of leucemic involvement of an organ was given as the product of the weight and the grade of its myeloid infiltration, as determined from histological sections.

When this "Kennzahl" of leucemic involvement of organs was compared with amounts of leucemic cells in the peripheral blood, correlations could be demonstrated showing increase of "Kennzahl" with leucemic blood cells.

In aleucemic cases the "Kennzahl" was low, although the bone marrow showed hyperplastic leucemic infiltration.

These results indicate that leucemic blood cells may be correlated with the total amount of leucemic infiltration of organs other than the bone marrow.

Zusammenfassung. Eine autopsisch-histologische und hämatologische Auswertung des Finalstadiums von 114 Myelosen hat Korrelationen zwischen dem Ausmaß des myeloischen Zellgehaltes in Leber und Milz einerseits und der Höhe der Leukozyten im Blut ergeben.

Allerdings ergeben sich die Korrelationen innerhalb einer Gruppe nur, wenn nicht nur das Gewicht der Organe oder das histologische Ausschnittsbild verglichen wird, sondern erst wenn aus beiden Faktoren eine, wie wir es nennen, Kennzahl der Organmyelopoese ermittelt wird. Das Organgewicht allein ist nur bei chronischen Myelosen für die Milz mit den peripheren Leukozyten korreliert. Zwischen behandelten und unbehandelten Myelosen fanden sich keine mit unseren Messungen erfaßbaren Unterschiede.

Bei Obduktionen von Myelosen überrascht oft die Diskrepanz zwischen den klinisch festgestellten Leukozytenwerten und den pathologisch-anatomischen Veränderungen, weil vielfach den leukämischen Blutwerten ein histologisch ausgesprochen gering erscheinender Organbefall gegenübersteht. Es gibt nur wenige Arbeiten, in denen klinische und morphologische Befunde zu dieser Frage verglichen werden (Braun, 1962; Lennert, 1950; Goldberg und Lang, 1964 und 1965; Goldberg und Rubenstein, 1960; Kostich und Rappaport, 1965). Vor allem bleibt ziemlich ungeklärt, ob die Masse der unreifen Zellen des Blutes vorwiegend dem Knochenmark oder den leukotischen Organinfiltraten entstammen.

Unsere Untersuchungen sollen Hinweise zu dieser Frage bringen, wobei wir aus histologischem Befund und Organgewicht eine Vergleichsgröße für die ungefähre absolute leukotische Organinfiltration bilden und diese mit den Leukocytenwerten des peripheren Blutes vergleichen.

Untersuchungsgut und Methoden

Ausgewertet wurden 114 Myelosen von Erwachsenen, die in den letzten 8 Jahren am Pathologischen Institut der Universität München mit prospektiver histologischer Untersuchung obduziert wurden. In allen Fällen liegen genaue klinische Angaben über Therapie, Blutbildveränderungen während des Krankheitsverlaufes und die Krankheitsdauer vor; insbesondere kennen wir für jeden Obduktionsfall den peripheren Leukocytenwert eines der beiden letzten Lebenstage.

Als akute Myelosen bezeichnen wir eine Krankheitsdauer von weniger als 6 Monaten, als chronische Myelose eine von mehr als 6 Monaten unter Einbeziehung der cytologischen Befunde mit unreifen oder reifen Blut- und Markveränderungen.

Für die Beurteilung des Ausmaßes der leukotischen Organinfiltration benutzten wir 3 verschiedene Kriterien:

1. Die histologische Auswertung in Stärkegraden.
2. Das Gewicht der betreffenden Organe.
3. Die Kennzahl der leukotischen Organinfiltration, ein Produkt aus 1 und 2.

1. Die histologische Auswertung der leukotischen Infiltrate in Leber, Milz und Knochenmark haben wir in Stärkegrade von 1 plus bis 4 plus eingeteilt. Dabei wurden in der Leber Sinus und Periportalfelder getrennt beurteilt, weil sie sicher verschiedene Bedeutung haben, und die beiden Werte addiert.

2. Als Organgewichte wurden für die Leber 1500 g und für die Milz 150 g als brauchbarer Normwert festgelegt.

3. *Kennzahl der leukotischen Organinfiltration.* Alle bisherigen Versuche, aus histologischem Ausschnittsbild oder Organgröße irgendwelche Rückschlüsse zu ziehen, halten wir für ungenügend. Wir haben dafür eine semiquantitative Bestimmung durch Einführung einer Kennzahl der Zellinfiltration versucht. Diese Kennzahl ist ein Produkt aus einem Faktor für das Organgewicht und der durch 3 Untersucher unabhängig bestimmten, histologischen Infiltrationsstärke. Der Faktor für das Organgewicht wird entsprechend einer geometrischen Reihe beispielsweise des Tumors über das Normalgewicht der Milz gebracht.

Bei der Leber ist in den gegebenen Werten nicht einfach eine geometrische Reihe möglich, schon weil die Masse des Organs als Parenchym an der Myelose unbeteiligt ist (s. Dölle, 1954). Deshalb haben wir hier eine geometrische Reihe des über der Norm liegenden Zusatzgewichtes von 1500 g zum Parenchymgewicht addiert. Damit ergeben sich für die Organgewichte folgende Faktoren, mit denen jeweils unser histologisch ermittelter Grad der Zellinfiltration multipliziert wird.

Bei der Milz

Organgewicht	150	300	600	1200	2400	darüber
Faktor	1	2	4	8	16	32

Bei der Leber

Organgewicht	1500	1750	2250	3250	darüber
Faktor	1	2	4	8	16

Ergebnisse

1. Organgewichte

Das Organgewicht erschien uns als bester Anhalt für dessen Größe, und wir haben es zu der Form der Leukämie, also unreifzellig-akut oder reifzellig-chronisch in Beziehung gesetzt. Dabei war es wichtig, die behandelten von den unbehan-

delten Erkrankungsfällen getrennt anzugeben, um eventuelle Unterschiede zu sehen.

Tabelle 1. *Die Organgewichte von akuten, unreifzelligen und chronischen, reifzelligen Leukämien*

Organ, Leukämieform	Unbehandelte		Behandelte		Insgesamt	
	Fälle	Gewichte	Fälle	Gewichte	Fälle	Gewichte
<i>Leber</i>						
akut, unreifzellig	24	2115	30	2015	54	2065
chronisch, reifzellig	7	2216	53	2264	60	2240
<i>Milz</i>						
akut, unreifzellig	24	598	30	716	54	657
chronisch, reifzellig	7	1256	53	1412	60	1334

Die in der Tabelle 1 aufgeführten Befunde zeigen für die Leber, daß grundsätzlich etwa eine Gewichtszunahme von 500—700 g zum Normalgewicht von 1500 g erfolgt und das Durchschnittsgewicht 2152 g bei 114 Fällen betrug. Dabei unterschied sich das Lebergewicht der akuten nicht von dem chronischer Verlaufsformen. Von besonderem Interesse ist, daß die antileukämische Therapie auf das Organgewicht offenbar keinen Einfluß hatte, wie die Tabelle 1 für beide Verlaufsformen eindeutig zeigt. Dies gilt auch für die Milz, deren Durchschnittsgewicht bei behandelten und un behandelten Fällen gleich war. Das Milzgewicht betrug im Durchschnitt 991 g bei 114 Myelosen. Bei chronischen Formen war es wesentlich, und zwar zweimal größer als bei akuten, was der allgemeinen Erfahrung gut entspricht; auch bei chronischen Myelosen verursachte die cytostatische Therapie keine erkennbaren Veränderungen des Milztumors.

Die nächste Frage stellte sich nach Beziehungen zwischen der Organgröße und dem leukämischen Blut. Dabei haben wir die wenigen un behandelten Myelosen mit einbezogen, weil die Organgewichte nicht abweichen (Tabelle 1). Die Leukozytenwerte des peripheren Blutes haben wir in 5 Gruppen gegliedert und diese mit den Mittelwerten beider Myeloseformen verglichen (Tabelle 2).

Die Befunde der Tabelle 2 überraschen, weil keinerlei Größenänderung mit dem Anstieg der Blutleukozyten verbunden ist, was man aufgrund klinischer Erfah-

Tabelle 2. *Gegenüberstellung von Blutleukozytenwerten und Organgewichten: die Geschicke als Mittelwerte in Gramm angegeben*

	Leukozytenwerte				
	bis 5000	5000 bis 20 000	20 000 bis 50 000	50 000 bis 100 000	über 100 000
<i>Teil A: Leber</i>					
akute	2231	1705	2090	2256	2043
chronische	1874	2377	2225	2226	2500
beide Formen	2052	2041	2157	2241	2271
<i>Teil B: Milz</i>					
akute	601	958	425	647	674
chronische	745	1617	1095	992	2163
beide Formen	673	1287	760	819	1418

rung und pathogenetischer Vorstellungen vermuten hätte können. Auch wenn man die Blutleukocyten in 5 Gruppen untergliedert, ändert sich der Befund nicht.

2. Histologische Befunde in Leber, Milz und Knochenmark

Wir konnten keine Unterschiede in der Stärke der leukotischen Organinfiltration zwischen behandelten und unbehandelten Myelosen finden. In der Abb. 1 sind unsere Ergebnisse halbschematisch dargestellt, wobei wir nur die beiden hämatologischen Extreme, aleukämische und hochleukämische Formen, miteinander vergleichen. Die ersten hatten Leukocytenwerte unter 5000, letztere über 100 000. Die aleukämischen Myelosen wurden in der Abbildung nach Lennert unterteilt.

Periphere Leukocyten	Stärkegrad der Myelopoesen			
	+	++	+++	++++
Primär aleukämisch (10 Fälle)	○ ○ ○ ○ ● ● ● ● □	○ ○ ○ ○ ○ ● ● ●	● ● □ □ □ □	○ □ □ □ □ □
Sekundär aleukämisch unbehandelt (2 Fälle)	○ ○ ● ●			□ □
Sekundär aleukämisch behandelt (14 Fälle)	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ● ● ● ● ● ● □ □ □	○ ○ ○ □ □	○ ○ ○ ● ● ●	□ □ □ □ □
Leukämisch unbehandelt (9 Fälle)	○ ●	○ ○ ● □ □	○ ○ ● ● ●	○ ○ ○ ○ ● ● ● □ □ □ □ □ □
Leukämisch behandelt (13 Fälle)		● ● ● □	● ● ● □ □	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ● ● ● ● ● □ □ □ □ □

○ = Leber, ● = Milz, □ = Knochenmark.

Abb. 1. Halbschematische Darstellung des Grades von leukotischer Zellinfiltration in Leber, Milz und Knochenmark bei aleukämischen sowie extrem leukämischen, bei unbehandelten sowie behandelten Myelosefällen

Die Abb. 1 zeigt, daß im histologischen Verteilungsmuster keine Unterschiede bei 10 Fällen von unbehandelter, primär aleukämischer Myelose im Vergleich zu 14 Fällen cytostatisch behandelter, sekundär aleukämischer Myelosen besteht.

Auch bei den leukämischen Myelosen ist in der histologischen Intensität kein Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Formen. Sie zeigen grund-sätzlich eine stärkere Leukopoese als die aleukämischen Verlaufsformen.

Im einzelnen ergaben sich aber doch Unterschiede, die wir erwähnen müssen. So war bei den behandelten Fällen die myeloische Blutbildung in den Sinuscapillaren der Leber und den Periportalfeldern regelmäßig stark bis hochgradig, während bei den unbehandelten stärkere Variationen an beiden Orten der Leber vorkamen. Hieraus einen direkten Einfluß der cytostatischen Therapie auf das histologische Infiltrationsmuster abzuleiten erscheint uns trotzdem nicht gerechtfertigt. Denn es ist zu berücksichtigen, daß die unbehandelten Myelosen vorwiegend akute, die behandelten aber chronische Myelosen waren. Wir fanden aber im allgemeinen im Differentialblutbild ein wesentlich reifzelligeres Blutbild bei den unbehandelten Myelosen, das im Durchschnitt nur 39% Blasten hatte, während bei behandelten im Durchschnitt 69% Blasten im peripheren Blut waren.

Da nach unseren Untersuchungen im allgemeinen eine starke periportale Infiltration als Ausdruck einer Zellunreife aufgefaßt werden muß, glauben wir, daß das unterschiedliche Verhalten der histologischen Leberinfiltration von behandelten und unbehandelten hochgradig leukämischen Myelosen in Abhängigkeit vom Leukocytenreifegrade zu werten ist; ähnlich sind die Befunde von Lennert (1950), Popper und Schaffer (1961), Kostich und Rappaport (1965) zu deuten.

Die cytostatische Therapie kann somit die Zellinfiltration der Organe für die Endphase der Erkrankung nicht wesentlich beeinflussen.

3. Leukotische Organbeteiligung und periphere Leukocytenwerte

In der Folge haben wir behandelte und unbehandelte Fälle gemeinsam ausgewertet, weil weder die Stärke der leukotischen Organinfiltration noch das Organ gewicht durch die Therapie merkbar beeinflußt wird. Für die Leber, Milz und das Knochenmark haben wir die Stärke der histologisch nachweisbaren myeloischen Zellinfiltration in der Graduierung festgelegt, wie sie in der Methodik angegeben ist. Diese Faktoren wurden ohne Kenntnis klinischer Befunde aus der subjektiven Auswertung der 3 Untersucher erarbeitet und sind darüber hinaus natürlich nur das Ausschnittsbild eines Organes. Trotzdem finden wir, wenn diese Faktoren mit der Höhe der peripheren Blutleukocyten verglichen werden, eine ausgezeichnete Korrelation (Tabelle 3): es besteht eine kontinuierliche, nahezu lineare Zunahme dieses Faktors mit dem Ansteigen der Blutleukocyten. Das gilt für alle 3 ausgewerteten Gewebe.

Dieser Befund ist bereits in der Abb. 1 bei Vergleich der leukotischen Blutbildung zwischen aleukämischen und leukämischen Formen zu erkennen, weil die leukämischen eine wesentlich stärkere Organinfiltration aufweisen. Die Intensität der Hämopoese des Knochenmarkes dürfte einigermaßen der in den Organen entsprechen (Abb. 1 und Tabelle 3); lediglich primär aleukämische Myelosen zeigen bei starker Knochenmarksinfiltration nur eine geringe leukotische Organinfiltration. Allerdings gelten diese Befunde nur für den ermittelten Durchschnitt. In Einzelfällen gibt es Abweichungen, bei denen einem leukämischen Blut von über $200\,000\text{ mm}^3$ eine nur unwesentliche Organmyelopoese und dafür ein hyperplastisches Mark gegenübersteht (z. B. S.N. 459/67). Auch haben wir einzelne Fälle mit schwacher Myelopoese innerhalb und außerhalb des Markraumes bei leukämischem Blut mit 250 000 peripheren Zellen gefunden (S.N. 648/62). Auffallend ist in der-

Tabelle 3. *Die histologische Intensität von leukotischer Zellinfiltration in Beziehung zu den Blutleukocyten: angegeben ist der Mittelwert von 4 Stärkegraden, resp. 8 Graden für die Leber (s. Methodik). 114 Fälle mit Blutbildern aus den beiden letzten Lebenstagen*

	Leukocyten			
	bis 5000	5000 bis 50000	50000 bis 100000	über 100000
<i>In der Leber</i>				
Akute Myelosen	2,8	3,7	4,4	4,2
Chronische Myelosen	2,8	3,0	3,8	5,4
Beide Formen	2,7	3,0	4,3	5,3
<i>In der Milz</i>				
Akute Myelosen	1,6	2,3	3,1	3,3
Chronische Myelosen	1,5	2,4	2,7	3,4
Beide Formen	1,9	2,4	3,1	3,2
<i>Im Knochenmark</i>				
Akute Myelosen	2,9	2,7	3,4	3,7
Chronische Myelosen	2,2	3,2	2,9	3,8
Beide Formen	2,9	3,2	3,3	3,5

artigen Beispielen, daß Milz und Leber stark vergrößert waren ohne eben in der histologischen Ausschnittuntersuchung eine starke Infiltration zu zeigen.

Derartige Beobachtungen veranlaßten uns, nach weiteren Parametern zu suchen, die eine überschlägige Objektivierung der leukotischen Blutbildung des Gesamtorgans zulassen. Deshalb haben wir den Begriff der *Kennzahl* der Myelopoese eingeführt, der in der Methodik erläutert ist. Diese Kennzahl der Myelopoese, ein Produkt aus einem Faktor für das Organgewicht und einem Faktor für den histologischen Stärkegrad der Blutbildung, setzten wir in Beziehung zur Einteilung der Blutleukocyten. Danach ergab sich eine klare Korrelation dieser Kennzahl für die Organmyelopoese mit der ansteigenden Leukocytenzahl (Tabelle 4).

Wir hatten weiter die Kennzahl für die Gesamtmyelopoese in der *Leber* in ein Koordinatennetz eingetragen und neben einem deutlichen Anstieg der Regressionsgeraden auch einige Fälle mit beträchtlicher Abweichung gefunden. Vergleicht man in solchen Fällen die Kennzahl für die Myelopoese des anderen Organs, nämlich der Milz, so findet man dort einen Wert über dem Mittelwert, der in etwa den abweichenden Wert der Leber kompensieren könnte.

Tabelle 4. *Die sogenannte Kennzahl der Organmyelopoese im Vergleich zu den peripheren Leukocytenwerten des Blutes (Erklärung des Begriffes unter Methodik)*

	Leukocyten			
	bis 5000	5000 bis 50000	50000 bis 100000	über 100000
Leber	12,9	18,3	26,2	49,9
Milz	9,9	26,7	24,3	29,8

Das bedeutet also, daß Sonderfälle mit geringer Lebermyelopoeze eine entsprechend stärkere Milzbeteiligung aufweisen. Auch im umgekehrten Fall, bei niedriger Kennzahl der Milz, haben wir in der Leber eine wesentlich höhere gefunden, die dem leukämischen Blutwert entspricht.

Diskussion

In der von uns angeschnittenen Frage eines Zusammenhangs von leukämischem Blut und histologischer Organveränderung sind uns aus der Literatur keine vergleichbaren Arbeiten bekannt. Goldberg (1965) glaubte in einer Vielzahl von Publikationen dargelegt zu haben, daß bei Lymphadenosen aus den Befunden einer Biopsie auf die Ausschwemmung von Zellen und den Therapieerfolg rückgeschlossen werden dürfte. Kostich und Rappaport (1965) haben dies an einem sehr großen Untersuchungsgut widerlegt, aber sie haben keine der unseren vergleichbare klinisch-histologische Studie angestrebt. Auch von anderen morphologischen Arbeiten (Costa und Cipriani, 1953; Dölle, 1954; Glogner, 1964; Lennert, 1950; Mielke und Schulz, 1959) unterscheidet sich unsere durch die Methodik der Auswertung zur Beantwortung unserer Frage.

Lediglich Braun (1962) und Lennert (1950) haben histometrisch die Leberinfiltration festgelegt und mit dem leukämischen Blut verglichen, was unserem Vorgehen am ehesten vergleichbar ist; dabei hat sich ergeben, daß die leukämischen Zellzahlen weder zu den Lebergewichten noch zur periportalen Infiltration verwertbare Beziehungen aufweisen. Deshalb wurde die „vielzitierte Ansicht von Rohr und Moeschlin (1939)“ als nicht bewiesen angesehen (Braun, 1962).

Auch unsere Ergebnisse zeigen zunächst, daß zwischen dem Gewicht von Leber und Milz, als Ausdruck der Organgröße, und den ansteigenden Zellzahlen des leukämischen Blutes nur für die Milz bei chronischen Myelosen eine Korrelation besteht. Nicht korreliert sind das Lebergewicht bei beiden oder das Milzgewicht bei akuten Myelosen. Das bedeutet also, daß keine verwertbaren Beziehungen zwischen Organvergrößerung und leukämischem Blut bestehen. Daraus folgt für den untersuchenden Arzt, daß keine Korrelation zwischen leukämischem Blut und Größe des Milztumors oder der Leberschwellung erwartet werden darf.

Auch unterscheiden sich im Finalstadium die Organgewichte der unbehandelten Myelosen nicht von behandelten Fällen. Weiter gibt es in der histologischen Intensität der Myelopoeze von Leber, Milz und Knochenmark bei zusammenschauder Auswertung aller Fälle keine verwertbaren Unterschiede zu unbehandelten Beobachtungen.

Die leukämischen Myelosen haben im allgemeinen eine wesentlich stärkere Organmyelopoeze, deren Intensität in unseren Untersuchungen den steigenden peripheren Blutzellzahlen gut korreliert ist.

Allerdings wird das erst durch Einführung eines Wertes erkennbar, den wir Kennzahl der Organmyelopoeze nennen und der nach unserer Meinung die beste Annäherung an die Gesamtveränderung eines Organs bei Myelosen bringt. Man mag gegen unseren Begriff der Kennzahl bzw. den Versuch einer Objektivierung aus histologischem subjektiven Befund und objektiven Gewicht mancherlei einwenden. Immerhin hat er sich als brauchbar erwiesen, um am ausreichend großen Beobachtungsgut von 114 prospektiv obduzierten Fällen ein verständliches Er-

gebnis zu bringen. Verständlich deshalb, weil die allgemeine Erfahrung bei massiver extramedullärer Hämopoese ein leukämisches Blut erwarten läßt und weil das Organgewicht allein als Parameter des Milz- resp. Lebertumors keinerlei Beziehung zur peripheren Leukocytenzahl ergibt. Schließlich hat sich dieses Vorgehen auch bei unseren Untersuchungen über lymphatische Leukämien bewährt (Demmler u. Mitarb., 1969). Allerdings kommen Ausnahmen vor und haben uns angeregt, diese Fälle besonders nachzusehen. Dabei konnten wir zeigen, daß bei leukämischem Blut jeweils nur eines der beiden wichtigen extramedullären Reservoirs leer und dafür das andere Organ um so stärker zellinfiltriert ist. Die somit nachgewiesene gute Korrelation von extraossärer leukämischer Organinfiltration und dem Zellgehalt des Blutes könnte bedeuten, daß die Masse der leukämischen Zellen des Blutes aus den beiden Organen stammt. Damit würden unsere Befunde die Berechtigung der Rohrschen Vorstellung von einer ausschließlich extraossären Abkunft unreifer myeloischer Zellen stützen, was zwar nie recht bewiesen, aber allgemein angenommen wurde.

Dies setzt aber voraus, daß die in den Organen liegenden Zellinfiltrate dort gebildet werden und nicht etwa aus leukämischem Blut im Capillarbereich sedimentieren.

Die Vorstellung einer Sedimentation anstelle von Infiltration und Proliferation in Organen kann aufgrund neuerer Vorstellungen über die Pathogenese von Leukämien erwogen werden. Die Ergebnisse zellkinetischer Untersuchungen bei Leukämiekranken zeigen, daß nicht einfache neoplastische Proliferation, sondern reduzierter Abbau unreifer Zellen bei eher verzögerter Generationsfolge das Wesen der myeloischen Leukämie zu sein scheint [Fliedner (1968); Literaturübersichten bei Trepel (1968), Killmann (1968) oder Cronkite (1968)]. Aus dieser modernen Konzeption der Leukämie als nur bedingt neoplastische Erkrankung erscheinen Erwägungen über unsere histometrischen Befunde noch schwieriger.

Immerhin zeigen unsere Ergebnisse eine sehr gute Korrelation von leukämischem Zellgehalt der Organe Leber und Milz zum Zellgehalt des Blutes, wobei sich unsere Ergebnisse auf ein Untersuchungsgut von klinischen Werten und Obduktionsbefunden stützen, das in dieser Form noch nicht zur Diskussion gestanden hat. Für die klinische Beurteilung einer Myelose bedeuten unsere Ergebnisse, daß bei leukämischem Blut die Organe Leber und Milz voll von Leukocyten sind, was bei aleukämischen Patienten nicht sein muß.

Literatur

Braun, W.: Blutleukocytenzahl und Leberinfiltration bei Paramyeloblastenleukämie. Inaug.-Diss. Frankfurt 1962.

Costa, A., Cipriani, P.: Das Blutserum als Faktor für die Zellausschwemmung in der normalen und leukämischen Hämopoese. *Virchows Arch. path. Anat.* **323**, 524—552 (1953).

Cronkite, E. P.: Kinetics of leukemic cell proliferation. In: Dameshek, W., Dutcher, R. M. (editors), *Perspectives in leukemia*, p. 158—185. New York-London: Grune & Stratton 1968.

— Bond, V. P., Fliedner, T. M., Killmann, S. A.: Ciba Found. Symposium on Haemopoiesis, p. 70—98. London: Churchill, 1960.

Demmler, K., Vykoupil, K., Georgii, A.: Über die Beziehungen von leukämischem Blut und leukotischer Organinfiltration bei lymphatischen Leukämien. *Hämatologie u. Bluttransfusion* **8**, 159—161 (1969).

Dölle, W.: Die Analyse von Gewichtsveränderungen der Leber mit Hilfe der relativen Histometrie. *Virchows Arch. path. Anat.* **325**, 15—25 (1954).

Fliedner, T. M.: Proliferationskinetik der Hämoblastose. *Deutscher Krebskongr.* Berlin 1968.

Glogner, P.: Das pathologisch-anatomische Bild der Leukämien 1940 bis 1961. *Dtsch. med. Wschr.* **89**, 568—573 (1964).

Goldberg, G. M., Lang, S.: A study of malignant lymphomas and leukemias. VIII. The relation between the white-cell content of the periphera blood and the involvement of the hemic and lymphatic beds of the spleen and liver. *Program for the Joint Ann. Meeting of the ASCP and CAP, The Palmeo House, Chicago, Ju., Okt. 1963. Dap. Ref.* 24,5 (1965).

— — A study of malignant lymphomas and leukemias. XI. The effect of therapy on the peripheral blood white-cell conte and the leukemic cell involvement of the hemic and lymphatic bed of the spleen and liver (Abstr.). *Amer. J. Path.* **42**, 517 (1964).

— Rubenstein, A. I.: A study of malignant lymphomas and leukemias. II. A diagnostic approach to lymphogenous leukemia and myelogenous leukemia (with reference to the involvement of the lymphatics). *Cancer (Philad.)* **13**, 520—527 (1960).

Killmann, S. A.: *Ser. Haemat.* **1**, 38—102 (1968).

Kostich, D., Rappaport, H.: Diagnostic significance of the histologic changes in the liver and spleen in leukemia and malignant lymphomas. *Cancer (Philad.)* **18**, 1214—1232 (1965).

Krückenmeyer, K.: Zur Kenntnis der durch Tuberkulose komplizierten leukämischen Myelose. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **75**, 1—6 (1940).

Lennert, K.: Über die Endstadien der myeloischen Leukämie und ihre Diagnose aus dem Schnittbild. *Virchows Arch. path. Anat.* **318**, 619—630 (1950).

Mielke, H., Schulz, H.: Beobachtungen an 200 akuten myeloischen Leukämien. *Ärzt. Wschr.* **14**, 767—773 (1959).

Moeschlin, S., Rohr, K.: Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **57**, 723—821 (1939).

Popper, H., Schaffner, F.: Die Leber. Stuttgart: Georg Thieme 1961.

Rohr, K.: Zum Ausschwemmungsmechanismus der Blutzellen aus dem Knochenmark. *Med. Welt* **12**, 96—98 (1938).

Trepel, F.: Tumorzellproliferation. *Med. Klin.* **63**, 656—661 (1968).

Dr. Klaus Demmler
I. Medizinische Klinik
der Universität
8 München 15

Prof. Dr. Axel Georgii
Pathologisches Institut
der Medizinischen Hochschule
3 Hannover-Kleefeld

Dr. Liselotte Thorn
Institut für Histologie
und Experimentelle Biologie
der Universität
8 München 15