

Säurefeste Spindelkörper in der menschlichen Milz Ein Beitrag zu ihrer Ätiologie

E. Schlüter, I. v. Scholz und H. J. Stutte

Pathologisches Institut der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. K. Lennert)

Eingegangen am 3. Juli 1975

On the Etiology of Spindle-Shaped Acid-Fast Bodies in the Human Spleen

Summary. Spindle-shaped acid-fast bodies have been identified only in lymph nodes till now. Their nature and their origin remained unclear. We have also found these bodies in the human spleen. Their staining reactions and their correlations to age, sex, weight of spleen, and to hemosiderin deposits were examined. They have been encountered in 50% of cases of hereditary spherocytosis and in 41.7% of cases of traumatic rupture of the spleen—but only in 2.3% of all other cases of groups of various other disorders. We conclude from our results that:

1. The spindle-shaped acid-fast bodies are made of ceroid.
2. They are not causative organisms and therefore cannot be of importance in the etiology of sarcoidosis.
3. They derive from increased destruction of erythrocytes.
4. They originate due to oxidative polymerization of membrane lipids.
5. They may also be found in absence of any fat-metabolism disturbance.

Zusammenfassung. Säurefeste Spindelkörperchen wurden bisher nur in Lymphknoten beobachtet. Ihre Natur und ihre Ätiologie blieben unklar. Wir fanden sie auch in der menschlichen Milz. Ihr farberisches Verhalten und die Beziehungen zwischen ihrem Auftreten und dem Lebensalter, dem Geschlecht und dem Milzgewicht sowie zu bestimmten Krankheitsgruppen und Hämosiderinablagerungen wurden untersucht. Sie waren in 50% der Milzen bei hereditärer Sphärocytose und in 41,7% der Milzen mit traumatischer Ruptur nachweisbar, dagegen nur in 2,3% aller anderen untersuchten Fälle verschiedener anderer Erkrankungen. Aus unseren Ergebnissen können wir schließen,

1. daß die säurefesten Spindelkörperchen aus Ceroid bestehen,
2. daß sie keine Erreger darstellen und somit keine Rolle für die Ätiologie der Sarkoidose spielen,
3. daß sie bei verstärktem Erythrocytenabbau gebildet werden können,
4. daß sie wahrscheinlich durch oxidative Polymerisation von Membranlipiden entstehen,
5. daß sie auch ohne Fettstoffwechselstörungen auftreten können.

In Lymphknoten sind wiederholt leuchtend gelbe bis bräunliche oft spindelig strukturierte, säurefeste Körperchen von unterschiedlicher Größe (ca. 0,5—20 μ) beobachtet worden. Hamazaki (1938) hat sie erstmals detailliert beschrieben. Hollström (1946) hielt sie für hefeähnliche Organismen, die Beziehungen zu tuberkulösen Affektionen haben sollten. Nach Menne (1952) und Hamazaki (1938) sind sie möglicherweise endogen entstandene Abbauprodukte des Nucleinstoffwechsels. Häufig treten sie bei Sarkoidose der Lymphknoten auf und werden von vielen Autoren in einen ätiologischen Zusammenhang mit dieser Krankheit gebracht (Mankiewicz, 1964; Carter und Gross, 1969; Azar *et al.*, 1973). Wesenberg (1952) sah sie gehäuft beim Morbus Boeck und vermutete, daß es sich um zu-

sammengesinterte Protoplasten im Trinkwasser vorkommender Algen handeln könne. Darüber hinaus wurde auch angenommen, daß es Gallepigmentkörperchen sein könnten (Büchner, 1953). In jüngster Zeit wurden sie als Ceroidgranula identifiziert (Sieracki und Fischer, 1973). Die Herkunft dieser, auch nach ihren Erstbeschreibern Hamazaki, Menne und Wesenberg benannten Körperchen blieb also bisher unklar.

Wir fanden säurefeste Spindelkörperchen auch in der menschlichen Milz und prüften, ob sich Hinweise auf ihre Ätiologie aufzeigen ließen.

Material und Methoden

Untersuchungsgut

Es wurden 155 Milzen untersucht. Dabei handelte es sich im einzelnen um 12 Milzen bei Kugzellanaämie, 8 Milzen bei nicht-sphärocytärer hämolytischer Anämie, 4 Milzen bei Morbus Werlhof und 4 Milzen bei portaler Stauung bei Lebercirrhose; ferner um 12 Milzen nach traumatischen Milzrupturen und 9 Milzen ohne pathologischen Befund aus dem Biopsiematerial. Aus dem Sektionsmaterial wurden Milzen bei Diabetes mellitus (23), bei Lebercirrhose (26), bei akuter Pankreasnekrose (28), bei Urämie (23) und bei Sarkoidose (6) untersucht.

Histologische und histochemische Methoden

Nach Fixierung in neutralem, gepuffertem, 10%igem Formalin wurden die Präparate in üblicher Weise in Paraffin eingebettet und 4—6 μ dicke Schnitte hergestellt. Diese wurden anschließend einer Hämatoxylin-Eosin- und Ziehl-Neelsen-Färbung sowie der Berlinerblau-Reaktion auf Eisen unterzogen. Zusätzlich wurde jeweils ein ungefärbtes Präparat bei Vorhandensein von säurefesten Spindelkörperchen fluoreszenzmikroskopisch untersucht. — Durch ihre Form und ihre meistens extracelluläre Lage sowie Säurefestigkeit und Auto-fluorescenz sind sie unverwechselbar charakterisiert. — Die histologischen Präparate wurden bei 1000facher Vergrößerung mäanderförmig durchuntersucht, da diese Spindelkörperchen in der Milz insgesamt erheblich seltener anzutreffen sind als in betroffenen Lymphknoten.

Statistische Methoden

Wir prüften, ob das Auftreten von säurefesten Spindelkörperchen abhängig von Alter, Geschlecht, Milzgewicht und Hämosiderinablagerungen war. Ferner wurde die Häufigkeit der positiven Fälle in den einzelnen von uns untersuchten Diagnosegruppen festgestellt. Die statistische Auswertung der einzelnen Häufigkeitsunterschiede erfolgte mit dem exakten Test von Fischer (Sachs, 1974).

Ergebnisse

Von den 155 insgesamt untersuchten Milzen enthielten 14 (= 9%) Spindelkörperchen. Sie sind vorwiegend in den Billrothschen Strängen lokalisiert. Gelegentlich treten sie in der Randzone der Malpighischen Körperchen auf. Sie können sowohl intracellulär als auch extracellulär liegen. Im ungefärbten Präparat haben sie eine leuchtend gelbe bis braune Eigenfarbe. Bei Betrachtung im ultravioletten Licht fallen sie durch eine hellgelbe bis grünliche Eigenfluorescenz auf. Bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung behalten sie ihre Eigenfarbe. Die relativ großen Spindelkörperchen zeigen bei Ölrot-Reaktion häufig einen geschichteten Aufbau (Abb. 1 b) und zwar ein stärker gefärbtes dunkelrotes Zentrum und eine heller rote Außenschicht. Bei Ziehl-Neelsen-Färbung reagierten sie positiv d.h. mit einem leuchtend roten Farbton (Abb. 1 a). Diese Reaktion wird in der Literatur

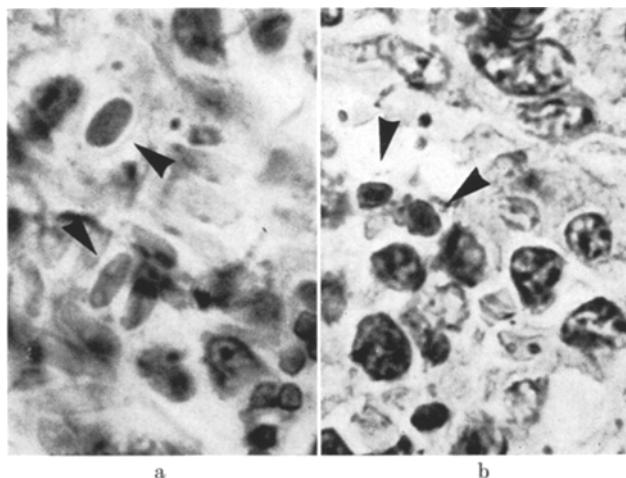


Abb. 1 a u. b. Säurefeste Spindelkörper (Pfeile) in der menschlichen Milz bei Ziehl-Neelsen-Färbung (a) und bei Ölrot-Färbung (b)

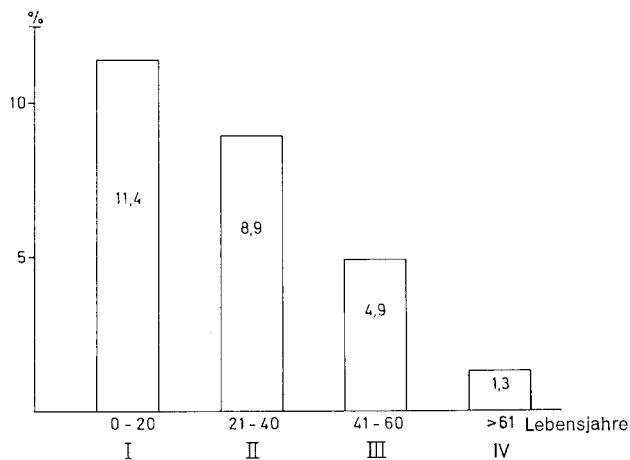


Abb. 2. Prozentuale Häufigkeit menschlicher Milzen mit säurefesten Spindelkörpern in Abhängigkeit vom Lebensalter (I—IV Altersklassen)

als entscheidendes Charakteristikum der Spindelkörperchen angesehen. Bei der Eisenfärbung reagierten sie negativ und behielten ihre Eigenfarbe.

Zwischen dem Auftreten von Spindelkörperchen in der menschlichen Milz und den Parametern „Lebenalter, Geschlecht, Milzgewicht und Hämosiderinablagerungen“ ergaben sich folgende Beziehungen:

Lebensalter

Wir bildeten folgende 4 Altersklassen: I. 0—20, II. 21—40, III. 41—60, IV. über 61 Jahre und ermittelten die prozentuale Häufigkeit der positiven Fälle für jede Klasse (Abb. 2). Die deutlich abnehmende Häufigkeit erwies sich jedoch

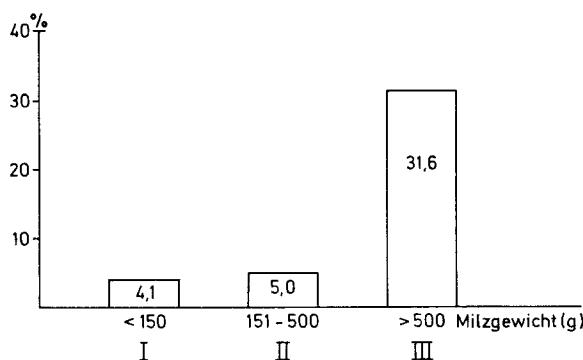


Abb. 3. Prozentuale Häufigkeit der menschlichen Milzen mit säurefesten Spindelkörpern in Abhängigkeit vom Milzgewicht (I—III Gewichtsklassen)

nur bei dem Vergleich der Altersklassen 41—60 und 61 Jahre ($p < 0,05$), 21—40 und über 61 Jahre ($p < 0,01$) sowie 0—20 und über 61 Jahre ($p < 0,05$) als signifikant verschieden.

Geschlecht

Ungefähr 12 % der Milzen männlicher Patienten und ungefähr 6 % der Milzen weiblicher Patienten enthielten Spindelkörperchen. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Milzgewicht

Hinsichtlich des Gewichtes teilten wir die Milzen in 3 Gruppen ein: I. unter 150 g, II. 150—500 g und III. über 500 g. Es erwies sich, daß mit zunehmendem Milzgewicht die Häufigkeit der positiven Fälle anstieg (Abb. 3). Die Unterschiede zwischen der Gruppe II (151—500 g) und der Gruppe III (über 500 g) ($p < 0,01$) sowie zwischen der Gruppe I (weniger als 150 g) und der Gruppe III (mehr als 500 g) ($p < 0,01$) waren signifikant.

Hämosiderinablagerungen

In ungefähr 9 % der Milzen mit Hämosiderinablagerungen kamen säurefeste Spindelkörperchen vor. Sie waren etwa gleich häufig (ungefähr 8 %) in Milzen ohne Hämosiderinablagerungen anzutreffen. Der geringe Häufigkeitsunterschied war dementsprechend statistisch nicht signifikant.

Diagnosegruppen

Die von uns untersuchten Diagnosegruppen hatten folgende Beziehungen zum Auftreten säurefester Spindelkörperchen:

1. Von den 12 Milzen bei Kugelzellanämie waren 6 positiv.
2. 5 von den 12 wegen traumatischer Ruptur exstirpierten Milzen waren positiv.
3. Sämtliche 8 Milzen bei nicht-sphärocytärer hämolytischer Anämie waren negativ.
4. Bei den übrigen Krankheitsbildern — 9 Milzen ohne pathologischen Befund, 4 Milzen bei Morbus Werlhof, 6 Milzen bei Sarkoidose, 28 Milzen bei Pankreasnekrose, 30 Milzen bei Lebercirrhose mit portaler Stauung, 23 Milzen bei Diabetes

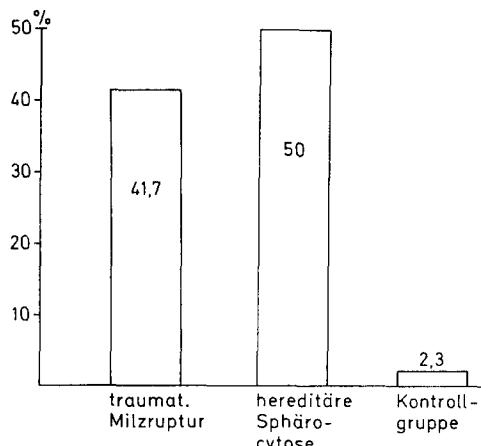


Abb. 4. Prozentuale Häufigkeit menschlicher Milzen mit säurefesten Spindelkörpern bei traumatischer Milzruptur, hereditärer Sphärocytose und in der Kontrollgruppe

mellitus und 23 Milzen bei Urämie — waren nur noch in 3 Fällen säurefeste Spindelkörperchen nachweisbar, und zwar jeweils in einer Milz ohne pathologischen Befund, in einer Milz bei Lebercirrhose und in einer Milz bei Pankreasnekrose. Da fast alle positiven Fälle in den Krankheitsgruppen „hereditäre Sphärocytose“ und „traumatische Ruptur“ vorkamen, war nur hier ein statistischer Vergleich sinnvoll. Die anderen Krankheitsgruppen haben wir als Vergleichsgruppe zusammengefaßt. Von diesen 131 Fällen waren also 3 positiv.

a) Hereditäre Sphärocytose. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit die $< 0,001$ ist, ergab sich, daß die säurefesten Spindelkörperchen hochsignifikant häufiger bei dieser Erkrankung vorkommen als in der Kontrollgruppe (Abb. 4).

b) Traumatische Milzruptur. Der Häufigkeitsunterschied zwischen dieser Gruppe und der Kontrollgruppe erwies sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit, die $< 0,0001$ war, ebenfalls als hochsignifikant (Abb. 4).

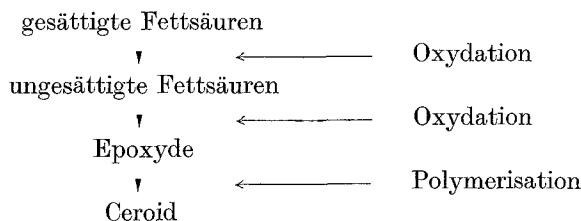
Diskussion

Die säurefesten Spindelkörperchen bestehen, nach ihrer gelbbraunen Eigenfarbe, der gelben bis gelblichgrünen Autofluorescenz, der Säurefestigkeit und der Sudanophilie zu urteilen, aus Ceroid. Zu dem gleichen Ergebnis gelangten Sieracki und Fischer (1973). Die Identifizierung der säurefesten Spindelkörperchen als Ceroid, einem lipochromen Pigment, beweist, daß die meisten der früheren Interpretationen falsch waren, nämlich daß es sich um hefeähnliche Organismen (Hollström, 1946), Gallegipmentgranula (Büchner, 1953), Protoplasten von Algen (Wesenberg, 1966) oder um Erreger der Sarkoidose (Lit. bei Azar *et al.*, 1973) handeln könne. Die ätiologische Klärung der Spindelkörperchen ist dennoch nicht einfacher geworden.

Das gehäufte Auftreten von säurefesten Spindelkörperchen in der menschlichen Milz — und zwar bei der hereditären korpusculären hämolytischen Anämie und bei traumatischen Milzrupturen — legt die Vermutung nahe, daß sie infolge des lokalen, verstärkten Erythrocytenabbaues entstehen. So findet sich auch beim

Hermansky-Pudlak-Syndrom, das im wesentlichen durch die Trias Albinismus, leichte Hämorrhagien infolge Thrombocytendysfunktion und eine Anhäufung von Ceroid im Knochenmark charakterisiert ist, ein hochgradig verstärkter Erythrocytenabbau im Knochenmark (White *et al.*, 1973).

Stocks *et al.* (1972) bewiesen mit ihrer Arbeit an hämolytischen Anämien, daß die Lipidanteile der Erythrocytenmembran bei diesen Erkrankungen zur Autoxydation neigen. Das vereinfachte, leicht abgewandelte Schema zur Entstehung des Ceroids (nach Mittelstaedt, 1971)



das im wesentlichen auf die Arbeiten von Tapell (1953, 1955) zurückgeht, erlaubt die Interpretation unserer Befunde.

Die beim Erythrocytenabbau freiwerdenden Membranlipide können offenbar durch Oxydation (bzw. Autoxydation) und anschließende Polymerisation in Ceroid umgewandelt werden. Der erste Schritt in dieser Reaktionskette, nämlich die Oxydation, wird (nach Mittelstaedt, 1971) möglicherweise durch den Eisenporphyrinkern, das Hämin und das Hämoglobin, katalysiert. Diese Stoffe sind beim Erythrocytenabbau in der Milz reichlich vorhanden. Der hier beschriebene Entstehungsmodus macht es verständlich, daß in den Spindelkörperchen auch Ferritin nachgewiesen werden konnte (Sieracki und Fischer, 1973).

Das vermehrte Auftreten von Spindelkörperchen bei traumatischen Milzrupturen, bei denen infolge der intralienalen Blutung auch vermehrt Erythrocyten abgebaut werden, stimmt gut mit dem Auftreten von Ceroid bei anderen lokalen Blutungen überein (Lit. bei Zollinger, 1953; Gedigk und Fischer, 1958).

Dieser zweite Befund bedeutet aber auch, daß weder eine veränderte Zusammensetzung der Erythrocytenmembran noch eine allgemeine Stoffwechselstörung für die Genese dieses Pigmentes vorausgesetzt sein müssen.

Das signifikant häufigere Auftreten von Spindelkörperchen bei höheren Milzgewichten erklärt sich wahrscheinlich aus einer verstärkten Erythrocytenabbaurate bei Splenomegalie (Lit. bei Stutte, 1974). Auch der Nachweis von Sphingomyelin im Ceroid (Satodate und Terui, 1965) stützt unsere Hypothese, da das Sphingomyelin ein charakteristischer Bestandteil von Membranen ist und besonders reichlich in Erythrocytenmembranen vorkommt (Cohen und Derksen, 1968; Gercken und Brockmann, 1968).

Die Vermutung Hamazakis (1938) und Mennes (1952), daß die säurefesten Spindelkörperchen aus DNS-Abbauprodukten entstanden sein könnten, muß jetzt als sehr unwahrscheinlich angesehen werden, da die Erythrocyten keine Kerne besitzen und auch die Feulgen-Reaktion dieser Korpuskel negativ ausfällt (Boyd und Valentine, 1970).

Wenn auch die Ergebnisse unserer Untersuchungen wohl nur einen Spezialfall für die Entstehung von Spindelkörperchen (bzw. Ceroid), nämlich aus Erythro-

cytenmembranen, darstellen, so kann man doch folgendes Prinzip annehmen: Zellmembranen oder auch Membranen von Zellorganellen neigen nach Oxydation ihrer Lipidbestandteile zur Polymerisation und damit zur Bildung von Ceroid, das dann durch „Alterung“ (Gedigk, 1958) zu Lipofuscin werden kann.

Die Bedeutung degenerativer Zellveränderungen (Satodate und Terui, 1965), insbesondere der Mitochondrien (Lindner, 1957), für die Ätiologie dieses lipochromen Pigmentes bleibt bestehen. Schmidt (1953) spricht deshalb auch von einem „Zellzerfallspigment“. Auch bei Mangel an Vitamin E, einem biologischen Antioxydans, und bei allgemeinen Alterungsvorgängen dürfte die Autoxydation von Zellmembranen Ursache der Entstehung von Ceroid als Vorläufer des Lipofuscins sein. Stocks *et al.* (1973) wiesen nach, daß mit zunehmendem Lebensalter auch eine erhöhte Neigung der Lipidbestandteile von Erythrocyten zur Autoxydation besteht. Bemerkenswerterweise fand Friede (1962) im menschlichen Gehirn mit zunehmendem Lebensalter eine positive Korrelation zwischen der Menge der Lipofuscinablagerung und der Aktivität oxydativer Fermente. Die signifikante Abnahme der Häufigkeit der säurefesten Spindelkörperchen mit zunehmendem Lebensalter in unserem Untersuchungsgut widerspricht diesen Befunden nicht. Denn unser Ergebnis erklärt sich zwangslös durch das niedrige mittlere Lebensalter der besonders stark positiven Gruppen (korpuskuläre hämolytische Anämie und Milzrupturen).

Die wiederholt diskutierte Rolle der säurefesten Spindelkörperchen als mögliche Erreger der Sarkoidose ist jetzt aufgrund ihrer Identifizierung als Ceroidgranula und deren Entstehungsnachweis abzulehnen. Die Möglichkeit Ceroid bzw. ceroidähnliche Substanzen in vitro herzustellen (Endicott, 1944; Casselman, 1951; Hartroft, 1951), wobei u.a. auch Erythrocyten aus Ausgangsmaterial benutzt wurden, macht es verständlich, daß die Spindelkörperchen extracellulär liegen können. Zugleich bedeutet dies, daß das Ceroid nicht nur infolge degenerativer Veränderungen der Lysosomen entstehen kann (Goldfisher *et al.*, 1966, Barden, 1970). Die Tatsache, daß Ceroid oft in inniger Verbindung mit lysosomalen Strukturen gefunden wird, ließe sich z.B. auch durch Autophagie von Mitochondrien (Napolitano, 1963) erklären. Auch eine Vereinigung phagocytierter extracellulär entstandener Ceroidteilchen mit Lysosomen zu sog. Phagolysomen wäre vorstellbar (Armstrong und D'Arcy, 1971; Rabenhorst und Schlüter, 1973).

Literatur

- Armstrong, J. A., D'Arcy Hart, P.: Response of cultured macrophages to mycobacterium tuberculosis, with observation on fusion of lysosomes with phagosomes. *J. exp. Med.* **134**, 713—740 (1971)
- Azar, H. A., Moscovic, E. A., Abunassar, S. G., McDougal, J. S.: Some aspects of sarcoidosis. *Current Topics* **57**, 49—80 (1973)
- Barden, H.: Relationship of golgi thiaminepyrophosphatase and lysosomal acid phosphatase to neuromelanin and lipofuscin in cerebral neurons of the aging rhesus monkey. *J. Neuro-path. exp. Neurol.* **29**, 225—240 (1970)
- Boyd, J. F., Valentine, J. C.: Unidentified yellow bodies in human lymph-nodes. *J. Path. Bact.* **102**, 58—60 (1970)
- Brass, K.: Meerblaue Histiozytose. *Dtsch. med. Wschr.* **98**, 1877—1879 (1973)
- Büchner, F.: Diskussionsbemerkung zu: Piringer-Kuchinka, Eigenartiger mikroskopischer Befund an exzidierten Lymphknoten. *Verh. dtsch. path. Ges.* **36**, 352—354 (1953)
- Carter, C. J., Gross, M. A., Johnson, F. B.: The selective staining of curious bodies in lymph nodes of patients as a mean for diagnosis of sarcoid. *Stain Technol.* **44**, 1—4 (1969)

- Cohen, P., Derkisen, A.: Preliminary observations on the phospholipid composition and the fatty acid composition of phosphoglyceride fractions of human erythrocytes and platelets. In: Metabolism and membrane permeability of erythrocytes and thrombocytes (Deutsch, E., Gerlach, E., Moser, U., Hrsg.), p. 219—222. Stuttgart: Thieme 1968
- Casselman, W. G. B.: The *in vitro* preparation and histochemical properties of substances resembling ceroid. *J. exp. Med.* **94**, 549—562 (1951)
- Endicott, K. M., Lillie, R. D.: Ceroid, the pigment of dietary cirrhosis of rats. Its characteristics and its differentiation from hemofuchsin. *Amer. J. Path.* **20**, 149—153 (1944)
- Friede, R. L.: The relation of the formation of lipofuscin to the distribution of oxydative enzymes in the human brain. *Acta neuropath. (Ber.)* **2**, 113—125 (1962)
- Gedigk, P.: Zur Kenntnis lipogener Pigmente. *Verh. dtsch. path. Ges.* **42**, 430—434 (1958)
- Gedigk, P., Fischer, R.: Über die Entstehung des Ceroidpigmentes bei der hämorrhagischen Fettgewebsnekrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 341—370 (1958)
- Gercken, G., Brockmann, U.: Zusammensetzung der Phospholipide von Erythrocyten und Ghosts. In: Metabolism and membrane permeability of erythrocytes and thrombocytes (Deutsch, E., E. Gerlach, U. Moser, Hrsg.), p. 352—357. Stuttgart: Thieme 1968
- Goldfischer, S., Bernstein, J.: Lipofuscin (aging) pigment granules of the newborn human liver. *J. cell Biol.* **42**, 253—261 (1969)
- Hamazaki, Y.: Über ein neues, säurefeste Substanz führendes Spindelkörperchen der menschlichen Lymphdrüsen. *Virchows Arch. path. Anat.* **301**, 490—521 (1938)
- Hartroft, W. S.: In vivo and in vitro production of ceroid-like substances from erythrocytes and certain lipids. *Science* **113**, 673—674 (1951)
- Hollström, E.: On a fungus capable of producing acid fast rods with special regard to its occurrence in lymphogranulomatosis benigna (Schaumann's disease). *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* **26**, 38—48 (1946)
- Mankiewicz, E.: The relationship of sarcoidosis to anonymous bacteria. *Acta med. scand.* **176** (Suppl. 425), 68—73 (1964)
- Menne, W. R.: Über bisher wenig beachtete Spindelkörperchen in menschlichen Lymphknoten. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **89**, 433—438 (1952)
- Mittelstaedt, W.: Ceroidosis. *Dtsch. med. Wschr.* **96**, 647—651 (1971)
- Napolitano, L.: Cytolysosomes in metabolically active cells. *J. Cell. Biol.* **18**, 478—481 (1963)
- Rabenhorst, G., Schlüter, E.: Zur Zytchemie der Pigmentmakrophagen in Schilddrüsenpunktaten. *Verh. dtsch. path. Ges.* **57**, 342—345 (1974)
- Sachs, L.: Angewandte Statistik. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- Satodate, R., Terui, Y.: Ceroid in liver cirrhosis in man. *Acta path. jap.* **15**, 57—63 (1965)
- Schmidt, R.: Über das Vorkommen von ceroidhaltigen Zellen („Fluorocyten“) in der Leber. *Virchows Arch. path. Anat.* **323**, 123—132 (1953)
- Sieracki, J. C., Fisher, E. R.: The ceroid nature of the so-called "Hamazaki-Wesenberg bodies". *Amer. J. Cell Path.* **59**, 248—253 (1973)
- Stocks, J., Offerman, E. L., Modell, C. B., Dormandy, T. L.: The susceptibility to autoxidation of human red cells in health and disease. *Brit. J. Haemat.* **23**, 713—724 (1972)
- Tappel, A. L.: The inhibition of the hematin catalyzed oxydation by α -tocopherol. *Arch. Biochem. Biophys.* **47**, 223—225 (1953)
- Tappel, A. L.: Studies of the mechanism of vitamin E action. *Arch. Biochem. Biophys.* **54**, 266—280 (1955)
- Wesenberg, W.: Säurefeste „Spindelkörperchen Hamazaki“ bei Sarkoidose. *Arch. klin. exp. Derm.* **227**, 101—107 (1966)
- White, J. G., Witkop, C. J., Gerritsen, S. M.: The Hermansky-Pudlak syndrome. Ultrastructure of bone marrow macrophages. *Amer. J. Path.* **70**, 329—344 (1973)
- Zollinger, H. U.: Lokalisation und Bedeutung des Ceroid-Pigmentes. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **16**, 1026—1040 (1953)

Dr. E. Schlüter
 Pathologisches Institut der Universität
 D-2300 Kiel
 Postfach 4324
 Bundesrepublik Deutschland