

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

Die Volumenverteilungskurven von Rattenerythrozyten nach Röntgenganzkörperbestrahlung

Von Günter Valet, Helmut Metzger, Volker Kachel und Gerhard Ruhenstroth-Bauer

Bei Ratten und Mäusen werden nach einer Röntgenganzkörperbestrahlung in der Repopulationsphase des peripheren Blutes Erythrozyten mit vergrößertem mittlerem Volumen beobachtet [2,7]. Diese wurden in Zusammenhang mit Retikulozyten gebracht, von denen bekannt ist, daß sie ein größeres Volumen als normale Erythrozyten aufweisen [10]. Es wäre allerdings auch denkbar, daß es sich bei diesen größeren Zellen um eine der kürzlich bei Ratten nachgewiesenen Erythrozytenpopulationen handelt [9], die im Laufe der Alterung der Tiere in bestimmter Reihenfolge verschwinden und bei ausgewachsenen Tieren einer volumenmäßig einzigen normalverteilten Endbevölkerung Platz machen. Das Auftreten makrozytärer Erythrozyten nach Röntgenganzkörperbestrahlung wäre dann möglicherweise als Wiederaufleben einer normalerweise abgeschlossenen Entwicklungsphase zu betrachten.

Von *LeGo* und *LeGo* wurde kürzlich das Auftreten von zwei makrozytären Erythrozytenpopulationen nach Röntgenganzkörperbestrahlung von Ratten beschrieben [7]. Die Autoren fanden allerdings diese beiden Populationen in geringem Umfang auch bei Normaltieren. Wie an anderer Stelle gezeigt wurde, ist aber dieser Befund bei Verwendung der üblichen Coulterkapillaren apparativ bedingt [9]. Die von *LeGo* und *LeGo* gefundenen Ergebnisse nach Röntgenbestrahlung sind deshalb nicht beweiskräftig. Im folgenden wird dieses Problem ebenfalls mit dem Coulter-Verfahren, jedoch unter Anwendung der neuentwickelten Partikelstrahlkapillare [6] untersucht.

Methodik

Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden spezifisch-pathogenfreie, weibliche Sprague-Dawley-Koloniezuchtratten (Fa. Gassner, Sulzfeld/Königshofen, Deutschland) mit einem Ausgangsgewicht von 100 ± 5 g (maximale Abweichung) verwendet. Die Ratten wurden zu Beginn der Versuche in Gruppen zu fünf Tieren zusammengestellt und mit Altromin-R-15-Diät und Wasser ad libitum gehalten. Das Alter der Tiere bis zum Erreichen von 100 g Gewicht betrug etwa 50 Tage. Für alle Versuchstage nach Bestrahlung wurden immer neue Tiergruppen verwendet, um eine Anämisierung der Ratten durch wiederholte Blutentnahme zu vermeiden und um systematische Abweichungen der Versuchsergebnisse durch Sonderverhalten, wie z. B. bei Erkrankung einzelner Tiere, möglichst auszuschließen.

Bestrahlung

Die Bestrahlungen wurden mit einem Siemens-Stabilipan-Röntgengerät bei 280 KV, 10 mA, 50 cm Abstand, 1 mm Cu-Filter und einer Dosisleistung von 60 R/min in einem Drehkäfig aus Hostalen durchgeführt, wobei die Tiere mit dem Kopf zum Zentrum mit Zellstoff fixiert waren. Die Dosismessung wurde in der Höhe des Bauchraumes der Tiere mit einem

Eingegangen am 4. 2. 1972.

Duplexdosimeter (Dr. Pychlau, Freiburg i. Br.) in Luft durchgeführt. Die Strahlendosis betrug 600 R, was einer LD 50/30 entspricht.

Die Blutabnahme, die Hämatokrit-, Erythrozyten-, Retikulozyten- und Hämoglobinbestimmungen sowie die Aufnahme der Volumenverteilungskurven und deren Auswertung wurden wie früher beschrieben durchgeführt [9]. Für jeden Tag nach der Bestrahlung wurde eine Volumenverteilungskurve ausgewertet, da die jeweils entsprechenden Kurven gut übereinstimmten. Für den 21. und 28. Tag nach Bestrahlung wurden 3 Kurven ausgewertet. In Tab. 1 und Abb. 3 sind die Mittelwerte der jeweiligen Parameter für diese Tage wiedergegeben. Die mittlere Klassenbreite betrug für die 38 Versuche der Meßreihe $4,81 \pm 0,36 \mu\text{m}^3$ (Standardabweichung). Die Variationskoeffizienten der Volumenverteilungskurven in Tab. 3 wurden aus dem Quotienten der im Wahrscheinlichkeitspapier graphisch ermittelten Standardabweichung der Verteilung und dem zugehörigen Volumenmittelwert in % errechnet.

T	n	Rattengewicht (g)	Blutvol.* (ml/100 g)	Eryth./mm ³ (x10 ⁶)	Blutvol./Tier (ml)	(% Population)			(x10 ⁹ Eryth./Tier) Population		
						IV	V	M	IV	V	M
0	1	100	6,25	5,65	6,25	5,8	94,2		2,0	33,3	
7	1	105	6,20	4,62	6,50	2,1	97,9		0,6	29,4	
14	1	110	6,15	2,19	6,75	1,3	98,7		0,2	14,6	
21	3	130	6,00	4,10	7,80	2,0	57,0	41,0	0,6	18,2	13,1
28	3	133	6,00	5,07	7,98	2,1	48,8	50,5	0,8	19,1	20,3
35	1	96	6,25	6,91	6,00	1,7	68,8	29,5	0,7	28,5	12,3
42	1	146	5,90	5,47	8,60	1,8	77,4	20,8	0,8	36,3	9,8
49	1	176	5,75	5,66	10,10	3,5	90,3	6,2	2,0	51,5	3,5
56	1	165	5,80	6,40	9,60	1,7	90,1	8,2	1,0	55,5	5,0
63	1	173	5,75	5,80	9,95	3,3	95,2	1,5	1,9	55,0	0,9
70	1	159	5,85	6,27	9,30	0,8	99,2		0,5	57,6	
77	1	185	5,70	6,92	10,54	0,9	99,1		0,7	71,7	
84	1	171	5,75	5,82	9,85	1,2	98,8		0,7	56,8	
91	1	188	5,65	7,57	10,62	1,9	98,1		1,5	78,9	
120	1	194	5,60	5,66	10,86		100			61,5	
150	1	237	5,40	6,65	12,79		100			85,0	
180	1	210	5,55	6,50	11,65		100			75,8	
210	1	219	5,50	7,81	12,04		100			94,0	
240	1	219	5,50	5,35	12,04		100			64,4	
270	1	253	5,35	6,60	13,53		100			89,3	

Tab. 1: Anteile der verschiedenen Rattenerythrozytenpopulationen an den Volumenverteilungskurven und den Gesamterythrozyten/Tier 600-R-röntgenganzkörperbestrahlter Ratten.

* Aus M. Ganzoni: Kinetik und Regulation der Erythrozytenproduktion, Springer Verlag, Heidelberg 1970, Tab. 3, S. 36.

T = Tage nach Bestrahlung, n = Anzahl der ausgewerteten Volumenverteilungskurven.

Ergebnisse

Bis zum 14. Tag nach der Bestrahlung wurde keine wesentliche Änderung der Volumenverteilungskurven von Rattenerythrozyten gefunden (Abb. 1). Die Gesamtbevölkerung besteht aus einem Rest der Population IV [9], zum überwiegenden Teil aber aus der endgültigen Population V der erwachsenen Ratten. Vom 21. bis zum 63. Tag tritt eine zusätzliche makrozytäre Population M auf, die in der Zeit vom

T	n	Ausgangsgewicht (g)	Endgewicht (g)	Hämatokrit (Vol.%)	Erythrozyten/mm ³ ($\times 10^6$)	Hämoglobin (g%)	Retikulozyten (%)
0	53	100,3 \pm 4,3	100,3 \pm 4,3	36,3 \pm 4,0	5,38 \pm 0,68	11,1 \pm 1,3	5,91 \pm 2,01
7	7	104,0 \pm 1,6	112,4 \pm 6,9	30,3 \pm 2,4	4,68 \pm 0,18	9,9 \pm 0,6	0,95 \pm 0,34
14	9	102,5 \pm 6,1	106,2 \pm 21	17,3 \pm 4,6	2,92 \pm 0,92	6,2 \pm 1,7	1,92 \pm 1,75
21	7	100,8 \pm 1,5	137,2 \pm 18	24,2 \pm 8,6	3,23 \pm 0,95	7,2 \pm 2,2	12,13 \pm 6,34
28	11	101,1 \pm 2,8	126,6 \pm 21	40,6 \pm 5,5	4,81 \pm 0,82	12,1 \pm 1,8	8,50 \pm 5,37
35	5	101,6 \pm 3,9	125,4 \pm 26	44,3 \pm 2,8	6,15 \pm 1,55	14,2 \pm 1,1	1,74 \pm 0,30
42	6	99,6 \pm 3,8	153,4 \pm 33	40,8 \pm 3,4	5,49 \pm 0,63	13,1 \pm 1,1	1,73 \pm 0,19
49	5	102,2 \pm 4,3	166,0 \pm 22	43,1 \pm 5,0	5,87 \pm 0,61	13,0 \pm 1,5	1,94 \pm 0,50
56	7	101,7 \pm 4,8	169,1 \pm 12	43,2 \pm 3,9	6,26 \pm 0,84	13,4 \pm 1,3	1,67 \pm 0,88
63	5	103,0 \pm 5,1	161,6 \pm 39	43,9 \pm 5,8	6,11 \pm 1,17	13,6 \pm 1,3	0,76 \pm 0,48
70	3	102,3 \pm 2,5	171,3 \pm 13	38,9 \pm 2,5	6,07 \pm 0,21	12,8 \pm 0,5	1,23 \pm 0,15
77	3	101,3 \pm 4,5	187,3 \pm 4,0	41,4 \pm 3,1	6,93 \pm 0,29	13,6 \pm 0,8	1,20 \pm 0,36
84	3	99,7 \pm 3,8	147,7 \pm 38	40,7 \pm 2,5	6,19 \pm 0,75	12,9 \pm 0,5	1,26 \pm 1,34
91	3	99,7 \pm 1,5	195,3 \pm 15	43,2 \pm 1,6	7,37 \pm 0,33	13,3 \pm 0,6	1,63 \pm 0,86
120	3	102,7 \pm 2,9	197,0 \pm 27	40,2 \pm 1,7	6,12 \pm 0,46	13,4 \pm 0,7	1,77 \pm 0,25
150	3	99,7 \pm 3,2	226,3 \pm 9,2	47,2 \pm 3,9	7,16 \pm 0,86	15,1 \pm 1,1	1,80 \pm 0,40
180	3	97,0 \pm 3,6	219,6 \pm 14	44,5 \pm 3,3	6,62 \pm 0,10	14,7 \pm 0,7	1,73 \pm 0,23
210	3	97,3 \pm 0,6	228,3 \pm 22	41,2 \pm 2,7	7,18 \pm 0,57	11,9 \pm 1,2	1,20 \pm 0,40
240	6	102,3 \pm 4,8	237,3 \pm 26	39,5 \pm 2,5	6,21 \pm 0,98	17,7 \pm 1,1	2,58 \pm 1,95
270	3	101,3 \pm 3,0	215,6 \pm 51	41,5 \pm 1,2	6,89 \pm 0,27	12,2 \pm 1,1	2,47 \pm 0,99

Tab. 2: Gewicht und Erythrozytenparameter im Blut von 600-R-röntgenganzkörperbestrahlten Ratten \pm Standardabweichungen.

T = Tage nach Bestrahlung, n = Anzahl der Versuchstiere; Bestrahlung am Tage 0.

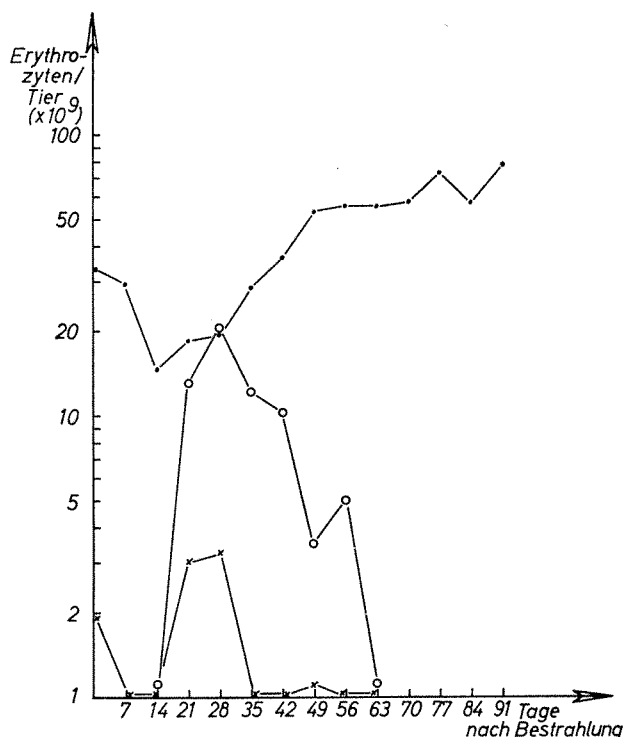
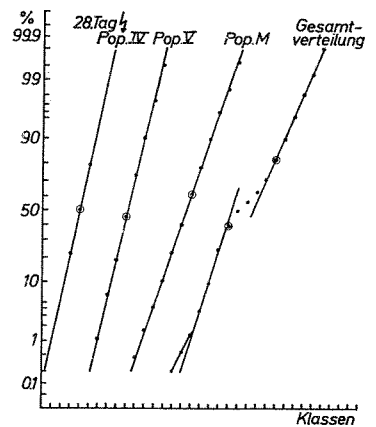
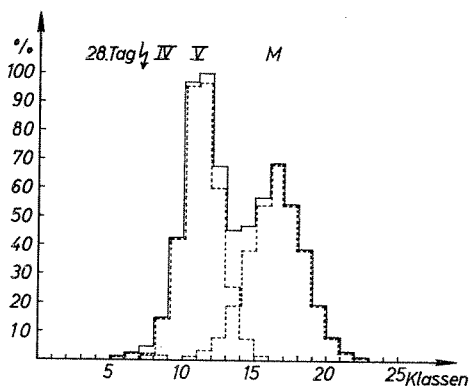
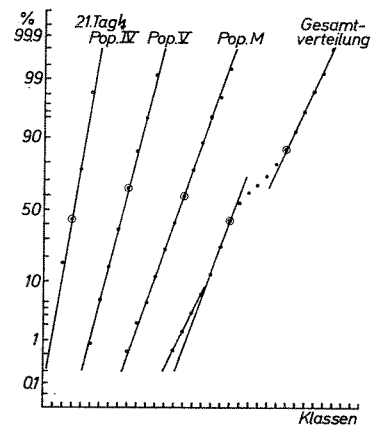
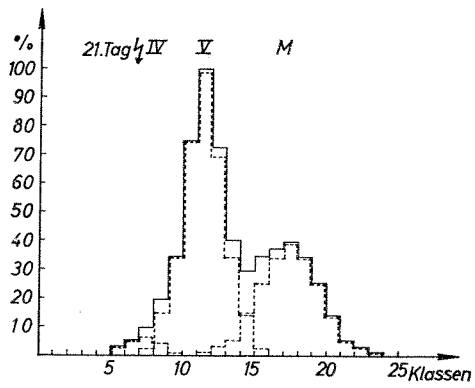
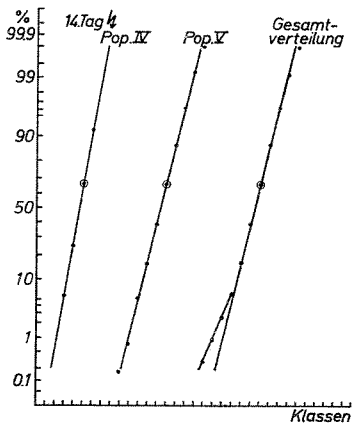
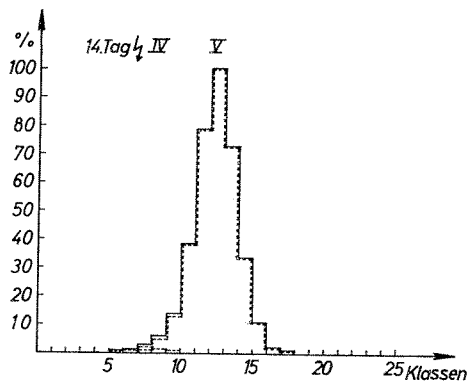
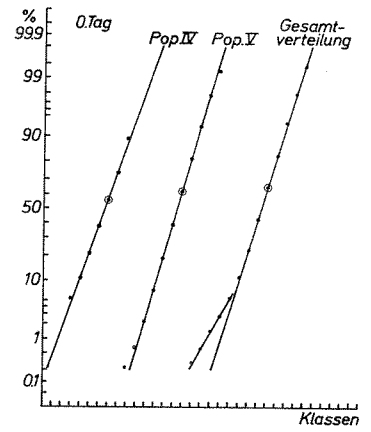
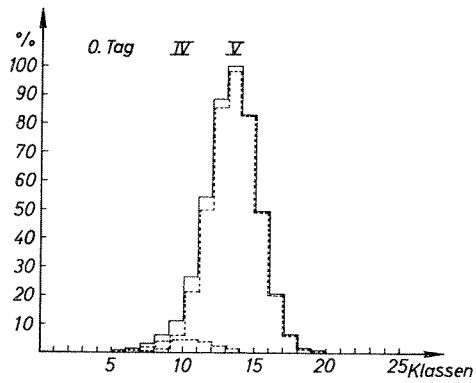


Abb. 2: Anzahl der Erythrozyten von Population V (—) und Population M (o—o) sowie Retikulozyten (x—x) je Gesamttier bei 600-R-röntgenganzkörperbestrahlten Ratten.



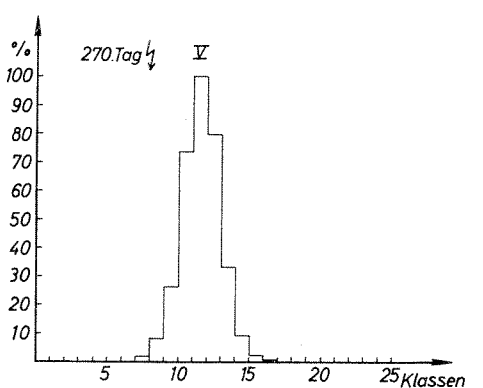
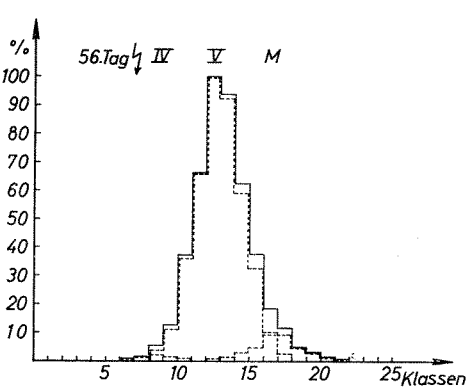
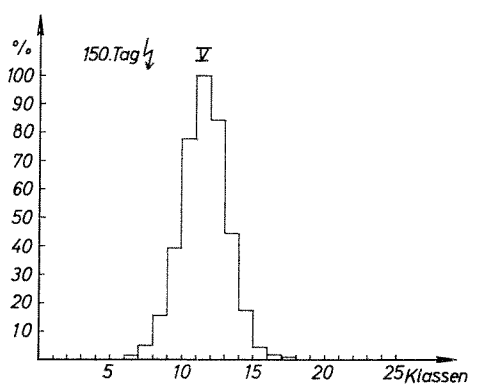
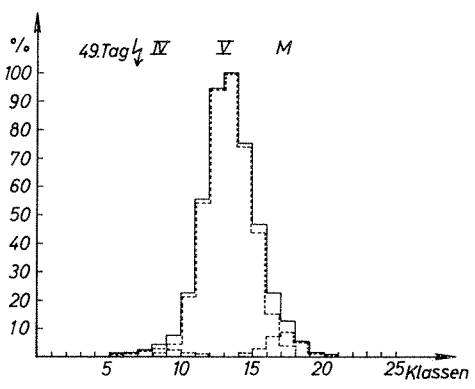
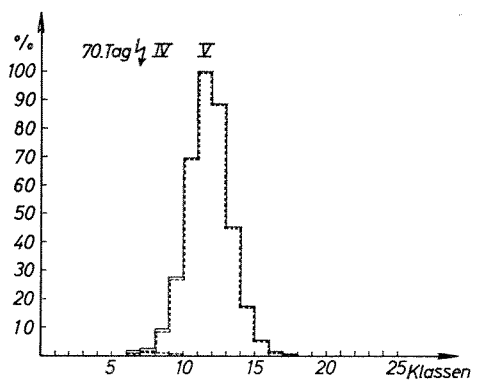
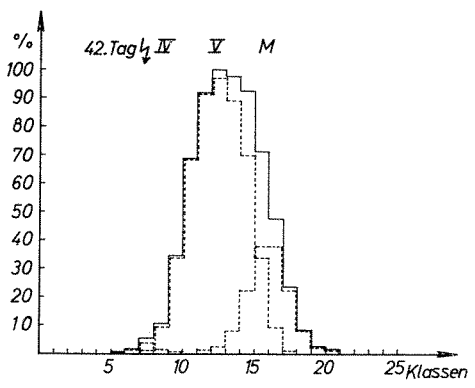
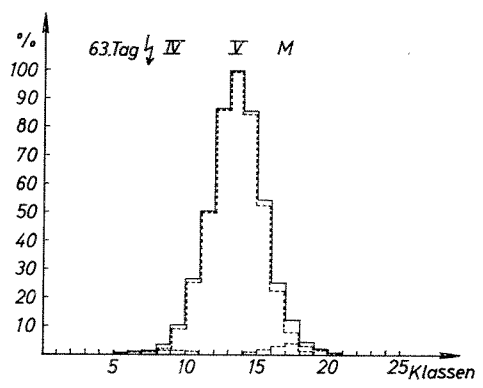
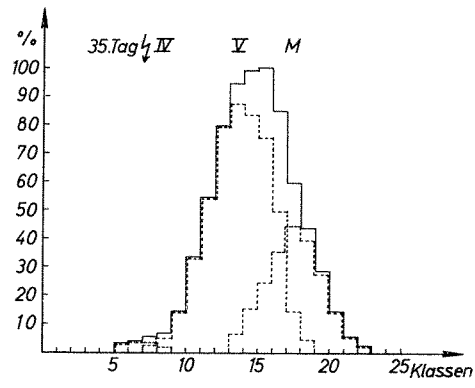


Abb. 1: Analytierte Volumenverteilungskurven von Rattenerythrozyten vom 0. bis 270. Tag nach einer 600-R-Röntgenganzkörperbestrahlung der Tiere sowie Darstellung der Teil- und Gesamtverteilungen im Wahrscheinlichkeitspapier. Die Volumenverteilungskurven sind für die Ordinate auf den häufigsten Wert (= 100%) normiert, die Klassenbreite auf der Abszisse beträgt $4,81 \pm 0,36 \mu\text{m}^3$ (Pop. = Population).

21. bis zum 49. Tag einen erheblichen Teil der Erythrozytenbevölkerung des Gesamttieres ausmacht (Tab. 1, Abb. 2). Ihr Auftreten ist mit einer vorübergehenden Retikulozytose verbunden (Tab. 2, Abb. 2).

Das mittlere Volumen der Population IV zeigt vom 0. bis 91. Tag nach Bestrahlung eine Tendenz zur Abnahme (Abb. 3). Das mittlere Volumen der Population V nimmt ebenfalls vom 14. bis 28. Tag ab, kehrt jedoch in der Folge wieder zum Ausgangswert zurück. Die makrozytäre Population M verliert vom 21. Tag bis zu ihrem Verschwinden am 70. Tag nach Bestrahlung etwa 14% ihres mittleren Anfangsvolumens (Tab. 3, Abb. 3).

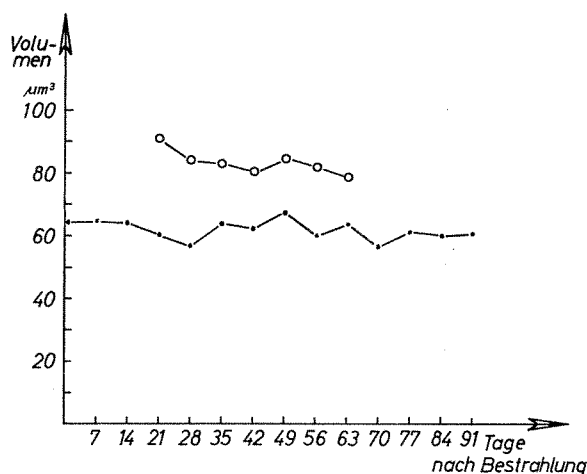


Abb. 3: Volumen der Erythrozytenpopulationen V (—) und M (o—o) von 600-R-röntgenganzkörperbestrahlten Ratten.

Tage nach Bestrahlung	Population IV		Population V		Population M	
	Volumen (μm^3)	Var. koeff. (%)	Volumen (μm^3)	Var. koeff. (%)	Volumen (μm^3)	Var. koeff. (%)
0	47,6	21,1	64,2	12,3		
7	38,4	—	64,9	11,1		
14	38,6	—	64,2	11,1		
21	40,0	—	60,9	13,3	91,7	13,1
28	33,8	—	57,2	12,4	84,1	13,6
35	33,1	—	64,0	16,6	83,0	10,7
42	37,5	—	62,6	15,6	80,3	9,4
49	40,9	—	65,1	11,4	84,5	7,6
56	40,9	—	60,3	12,7	82,0	10,6
63	36,2	—	63,8	13,6	79,2	—
70	37,3	—	57,0	12,6		
77	37,0	—	61,8	14,3		
84	36,1	—	60,2	14,1		
91	36,5	—	60,9	11,3		
120			59,4	12,9		
150			62,0	11,9		
180			60,7	11,9		
210			57,8	11,2		
240			53,6	11,8		
270			58,3	10,9		

Tab. 3: Gipfelvolumina und Variationskoeffizienten der verschiedenen Rattenerthrozytenpopulationen nach Röntgenganzkörperbestrahlung.

Bei prozentualen Anteilen einer Population von weniger als 5% der Gesamtverteilung wurden wegen geringer Genauigkeit keine Variationskoeffizienten (Var. Koeff.) angegeben.

Die Variationskoeffizienten von Population V und M haben insgesamt eine Tendenz zur Abnahme; bei Population V wurden in der Zeit vom 35. bis 56. Tag teilweise erhöhte Werte gefunden.

Die aus den Gesamtverteilungskurven der Rattenerythrozyten durch Analyse [9] herausgelösten Verteilungskurven der Population IV, V und M sind im Wahrscheinlichkeitspapier alle mit guter Näherung normalverteilt (Abb. 1).

Die Erythrozytenparameter im Blut (Tab. 2) zeigten nach einem deutlichen Abfall zwischen dem 14. und 21. Tag bereits am 28. Tag nach Bestrahlung eine weitgehende Normalisierung.

Besprechung

Die Beobachtung, daß eine Röntgenganzkörperbestrahlung von Ratten mit 600 R während 14 Tagen keine Änderung der Volumenverteilungskurve der Erythrozyten bewirkt, steht im Einklang mit früheren Beobachtungen unserer Arbeitsgruppe; danach hat eine in-vitro-Bestrahlung von Erythrozyten mit Dosen bis 10000 R oder eine in-vivo-Bestrahlung bis 1000 R keinen unmittelbaren Einfluß auf die Volumenverteilung von Erythrozyten [5].

Im Gegensatz zu *LeGo* und *LeGo* [7] finden wir nach Bestrahlung nicht zwei, sondern nur eine makrozytäre Erythrozytenpopulation M (Abb. 1). Wie einleitend gesagt, ist die von den Autoren gefundene zweite Erythrozytenpopulation apparaturbedingt und auf die Verwendung der üblichen Coulterkapillaren zurückzuführen. Dafür spricht auch, daß die Autoren schon bei unbestrahlten Tieren zwei makrozytäre Bevölkerungen mit Anteilen von 26,5 und 5% zusätzlich zur Normalbevölkerung mit 68,5% Anteil finden. Bei der Verwendung von Partikelstrahlkapillaren [9] lassen sich dagegen bei gesunden geschlechtsreifen, unbestrahlten Ratten dieses Alters makrozytäre Zusatzbevölkerungen ausschließen; bei diesen Tieren konnten nur noch geringe Reste der mikrozytären Population IV (Abb. 1, Tab. 1) gefunden werden, deren Anteil an den Volumenverteilungskurven im Laufe des Lebens immer geringer wird.

Für das Wiederauftreten der Population I, II und III der neugeborenen und jugendlichen Ratte [9] ergaben sich nach Röntgenganzkörperbestrahlung der etwa 50 Tage alten Ratten keine Anhaltspunkte. Die zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Reste der mikrozytären Population IV unterlagen in Anbetracht ihres geringen Anteils an der Gesamtbevölkerung (Tab. 1) keinen sicher nachweisbaren Veränderungen. Das Auftreten der makrozytären Population M erinnert bezüglich des Anfangsvolumens an das erstmalige Auftreten der Population V im Alter von 24 Tagen [9], jedoch mit dem Unterschied, daß ihr Volumen größer bleibt als das von Population V (Abb. 3) und daß sie wieder aus der Blutbahn verschwindet (Abb. 2).

Die Knochenmarkreaktion der Ratte nach Röntgenganzkörperbestrahlung verläuft auf Grund unserer Ergebnisse analog jener bei der Maus [2]. Sie läßt sich in das allgemeine Reaktionsverhalten des Knochenmarks bei überstürzter Erythropoese einordnen. Weitgehend unabhängig von der Anämisierungsart durch Aderlaß [3], Phenylhydrazinhämolyse der zirkulierenden Erythrozyten [1] oder durch eine zeitweise Ruhigstellung des Knochenmarks nach Röntgenganzkörperbestrahlung, ver-

bunden mit zunehmender Verkleinerung der peripheren Erythrozyten infolge Alterung [4], werden von einem produktionsfähigen Knochenmark schnell makrozytäre Erythrozyten ins periphere Blut ausgeschleust. Sie verlieren an Volumen und Hämoglobin [3,4] und nähern sich damit hinsichtlich dieser Parameter allmählich den normalen Erythrozyten, erreichen sie bezüglich des Volumens aber im Verlaufe von 30 Tagen nicht ganz.

Über die Lebensdauer der als Makroretikulozyten ins Blut eintretenden Erythrozyten herrscht keine einmütige Auffassung. Während von manchen Autoren ein rascher Abbau angenommen wird [1,8], sprechen neuere Befunde eher für eine Lebensfähigkeit, die der von normalen Erythrozyten weitgehend entsprechen würde [3]. Unsere Befunde geben die Gelegenheit zu prüfen, welche der beiden Möglichkeiten wahrscheinlicher ist.

Die schnelle Abnahme der in den Volumenverteilungskurven deutlich abgrenzbaren Makrozytenpopulation M (Abb. 2) spricht für eine kurze Lebensdauer. Dagegen kann eingewandt werden, daß die Mehrzahl dieser Zellen durch Hämoglobin- und Wasserverlust [3] schnell auf das Volumen normaler Erythrozyten schrumpfen könnte. Sie wären dann vom Volumen her von diesen nicht mehr unterscheidbar und die Analyse von Volumenverteilungskurven wäre bezüglich der Lebensdauer ohne Aussagewert. Gegen diese Interpretation spricht die Normalverteilung aller vorkommenden Erythrozytenpopulationen während des gesamten untersuchten Zeitbereiches. Das Erhaltenbleiben einer Normalverteilung während einer Volumenverkleinerung einer ganzen Erythrozytenpopulation ist möglich [9], wenn alle Zellen durchschnittlich gleichmäßig und gleichzeitig kleiner werden. Wäre das im Falle der Population M erfüllt, so dürfte sie bei einer weitgehend normalen Lebensdauer prozentual nicht in etwa 8 Tagen auf die Hälfte abnehmen. Nimmt man aber eine ungleichmäßige Verkleinerung an, bei der ein Teil der Erythrozyten sehr schnell in die Population V übergeht, der Rest aber sein Volumen nur wenig ändert, so würde man von Population V eine rechtsschiefe und/oder von Population M eine linkschiefe Volumenverteilungskurve erwarten. Dies ist aber, wie die Analyse zeigt, nicht der Fall. Unsere Befunde sind also viel eher mit einer verkürzten als mit einer normalen Lebensdauer der als Makroretikulozyten ins Blut übertretenden Erythrozyten vereinbar.

Frau I. Garms und Frä. S. Koenig sei für ihre geschickte technische Assistenz sehr gedankt.

Dem Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

Zusammenfassung

1. Es wurden die Veränderungen der Volumenverteilungskurven von Rattenerythrozyten vom 0. bis 270. Tag nach einer 600 R-Röntgenganzkörperbestrahlung der Tiere mit dem Coulterschen Verfahren unter Verwendung der neuentwickelten Partikelstrahlkapillaren gemessen.
2. Vom 21. bis 63. Tag nach Bestrahlung wurde das Auftreten einer makrozytären Erythrozytenpopulation M beobachtet, die ebenso wie die normale Erythrozyten-

population der Ratte im Wahrscheinlichkeitspapier mit guter Näherung normalverteilt ist.

3. Die Analyse des Verteilungstyps und die Berechnung der Anzahl von Erythrozyten der verschiedenen Populationen je Gesamttier nach Bestrahlung spricht für eine verkürzte Lebensdauer der makrozytären Erythrozyten.
4. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für das Wiederauftreten der früher beschriebenen Erythrozytenpopulationen I bis III der neugeborenen und jugendlichen Ratte bei Tieren, die im Alter von etwa 50 Tagen röntgenganzkörperbestrahlt wurden.

Summary

1. The changes of the volume distribution curves of rat erythrocytes are described from 0 to 270 days after a 600 R whole body X-irradiation. The volume distribution curves were measured with Coulter capillaries modified by a particle-beam attachment.
2. From 21 to 63 days after irradiation a macrocytic erythrocyte population M appears in the blood, which is of a Gaussian distribution type as the normal rat erythrocyte population.
3. The analysis of the distribution type and the calculation of the number of cells of the different erythrocyte populations in the whole rat after irradiation indicates a shortened rather than a normal life span of the macrocytic erythrocyte population.
4. No indications for the reappearance of the previously described erythrocyte populations I, II and III of newborn and young rats were found in animals which were X-irradiated at about 50 days of age.

Literatur: 1 Brecher, G. and F. Stohlman jr.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 107, 887 (1961). — 2 Van Dilla, M. A. and J. F. Spalding: Nature (Lond.) 213, 708 (1967). — 3 Ganzoni, A. M.: Kinetik und Regulation der Erythrozytenproduktion in: Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik, Bd. 31, Springer, Berlin 1970. — 4 Ganzoni, A. M., R. Oakes and R. S. Hillmann: J. Clin. Invest. 50, 1373 (1971). — 5 Hofmann, G.: Inaugural-Diss. Univ. München 1967. — 6 Kachel, V., H. Metzger and G. Ruhenstroth-Bauer: Zschr. ges. exp. Med. 153, 331 (1970). — 7 LeGo, A. and R. LeGo: XIII. Int. Hämatologie-Kongreß, München 1970. — 8 Stohlman, F. jr.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 107, 884 (1961). — 9 Valet, G., H. Metzger, V. Kachel and G. Ruhenstroth-Bauer: Blut 1972, im Druck. — 10 Wintröbe, M. M.: Clinical Hematology (Lea and Febinger, Philadelphia 1956).

Anschr. d. Verff.: Dr. G. Valet, Dr. H. Metzger, Dipl.-Ing. V. Kachel, Professor Dr. G. Ruhenstroth-Bauer, Max-Planck-Institut für Biochemie, 8000 München 15, Goethestraße 31.

