

(Aus der Fondation Médicale Reine Elisabeth, Jette St. Pierre, Brüssel.
[Direktor: Prof. Dr. P. Nolf].)

Über das Verhalten des Lymphocyts bei der lymphoepithelialen Symbiose in der Thymus¹.

Von
Ch. Grégoire.

Mit 8 Abbildungen im Text und 1 Tabelle.

(Eingegangen am 3. November 1938.)

In den meisten der Regeneration des gepfropften Thymusgewebes gewidmeten Arbeiten (*Yamanoi, Gottesman und Jaffe, Marmorston-Gottesman und Gottesman, Kasaki, Choi, Romieu und Merlaud*²) wird die epitheliale Abstammung der dabei neugebildeten Thymusrindenzellen angenommen.

In früher mitgeteilten Versuchen (1935) haben wir dagegen in Übereinstimmung mit *Popoff, Lieure und Bonciu, Jolly und Lieure* beobachtet, daß die Wiederherstellung des Organs durch eingewanderte Lymphocyten geschieht. Es wurde in dieser Arbeit unter anderem festgestellt, daß wenn die kleinen dunkelkernigen Lymphocyten, aus welchen die Mehrzahl der Einwanderungszellen, zum mindesten bei dem Erwachsenen, besteht, in den Maschen des epithelialen Rindenreticulum des verpflanzten Gewebes eingelagert sind, Veränderungen erleiden, welche bezüglich der Fragen der Entwicklungsmöglichkeiten des Lymphocyts und der Beschaffenheit der lymphoepithelialen Symbiose weitere Beachtung verdienen.

Die Ergebnisse der Nachprüfung und der Erweiterung unserer früheren Untersuchungen über diese Veränderungen werden in der vorliegenden Arbeit mitgeteilt.

Bezüglich der ausführlichen Beschreibung der frühzeitigen Vorgänge (vom 1. bis zum 6. Tage) der Umgestaltung eines normalen Thymuspfpfropfreises (Autotransplantation), verweisen wir auf die Ergebnisse von *Popoff, Jolly und Lieure, Grégoire*. Ein Unterschied zwischen unseren Ergebnissen und denen der erwähnten Verfasser war das Überleben in unseren Transplantaten von mehr oder weniger zahlreichen Thymusrindenzellen, welcher Umstand die Beobachtung und die Erklärung der Regeneration trübt. Deswegen wurde die Verpflanzung erst nach der durch die Röntgenstrahlen erzeugten Verödung der Thymus an Lymphocyten ausgeführt. Geeignete Verabreichung von Röntgenstrahlen zerstören die meisten Thymusrindenzellen; die nachfolgende Transplantation ruft den Tod der meisten letzten überlebenden Rindenthymocyten, und gewöhnlich die zentrale Nekrose der

¹ Mit Unterstützung des „Fonds National Belge de la Recherche Scientifique“ (Associé).

² *Romieu und Merlaud* schließen allerdings die Möglichkeit der örtlichen Vermehrung der eingewanderten Lymphocyten nicht aus.

Läppchen hervor, was die röntgenwiderstandsfähigen kleinen Zellen des Markes vernichtet.

Von den meisten Läppchen des verpflanzten Stückes überleben die epithelialen und mesenchymalen röntgenwiderstandsfähigen Strukturen, in denen die Thymocyten in breiten Bezirken vollständig verschwunden sind (1935, Textabb. 6, 2mal, S. 753). Gelegentlich entgehen eine Zeitlang vereinzelte autochthone Markthymocyten, besonders um degenerierende *Hassall*se Körper herum, der Nekrobiose.

Versuchsanordnung.

Junge, ungefähr 2—3 Monate alte, 250—350 g wiegende Meer-schweinchen (Wurfe)¹ werden einer einmaligen örtlichen Röntgenbestrahlung der dem Thymusgebiete entsprechenden Halsgegend unterzogen (666 bzw. 700, 1100, 1150 r (Mekapion)² (200 KV, 4 mA, 0,5 mm Kupfer). Bei 5 Tieren erhielt vor der Verpflanzung die Thymusgegend 2 mit Abständen von 6 bzw. 8 und 9 Tagen getrennte Röntgenbestrahlungen (700 r). Die hier benutzten Dosen schädigen nicht die Lebensfähigkeit des Gewebes bei der nachfolgenden Verpflanzung. Sie bewirken einen hochgradigen Zerfall der lymphoiden Bestandteile der Thymus und sie üben keine dauernde Wirkung auf das epitheliale Reticulum aus.

Ungefähr 18—24 Stunden nach der Bestrahlung wird eine Thymus herausgenommen und in Stückchen geschnitten. Ein sofort fixiertes Stück dient als Kontrolle der durch die Röntgenbestrahlung hervorgerufenen Schädigungen (Zerstörung der Thymusrindenzellen). Die anderen Stückchen werden unter die Rückenhaut und bei einigen Tieren in die größten Halslymphknoten eingepflanzt. Die andere unberührte Thymus dient als Kontrolle beim Herausnehmen der Transplantate vom 2. bis zum 18. Tage nach der Einpflanzung.

Zu dem vorliegenden Versuche wurden 25 Tiere verwendet und 80 Ppropfreise histologisch bearbeitet.

Technik. Stückfixierung im *Bouin-Hollande*-Sublimatgemisch (nach Prof. P. Gérard-Verfahren). Paraffineinbettung. Serienschritte (5 μ). Färbung der Schnitte: 1. mit der panoptischen Färbung nach *Pappenheim* (*May-Grünwald-Giemsa*), 2. mit der trichromischen Färbung nach *Masson* (Eisenalaunhämatoxylin nach *Heidenhain*, *Ponceau de Xylidine*, Anilinblau).

Vom 6. Tage ab zeigt ein in das subcutane Bindegewebe eingepflanztes röntgenbestrahltes Thymusstück folgendes Bild (Abb. 1)³.

Von den äußeren Bezirken des Transplantates, welche der Außenzone der Rinde eines oder mehrerer Thymusläppchen entsprechen, überlebt ein Ring von epithelialen Reticulumzellen, deren schwammgerüstige Anordnung verschwunden ist, und welche durch epitheliale zusammen-

¹ Für den Grund der Wahl dieses Tieres 1935, S. 726.

² Die Dosis von 666 r (Mekapion) entspricht der in unseren früheren Versuchen (1932, 1935) verabreichte Luftdosis von 500 r.

³ Die Herstellung der Mikrophotographien (Abb. 1 und 6) verdanke ich Herrn Dr. L. Desclin.

gedrängte Bälkchen und Stränge ersetzt worden ist. Das in den Maschen des epithelialen Reticulums eingeschaltete unterbrochene Bindegewebe, welches besonders die Rindengefäße begleitet, und welches durch die Röntgenstrahlen nicht zerstört wird, zerteilt oft den epithelialen Ring in mehrere Knötchen. Die Überbleibsel der Innenzone der Rinde sowie des Markes sind durch diesen Ring umgeben: epitheliale Stränge, manchmal verästelte Bälkchen und Inselchen sowie langsam degenerierende

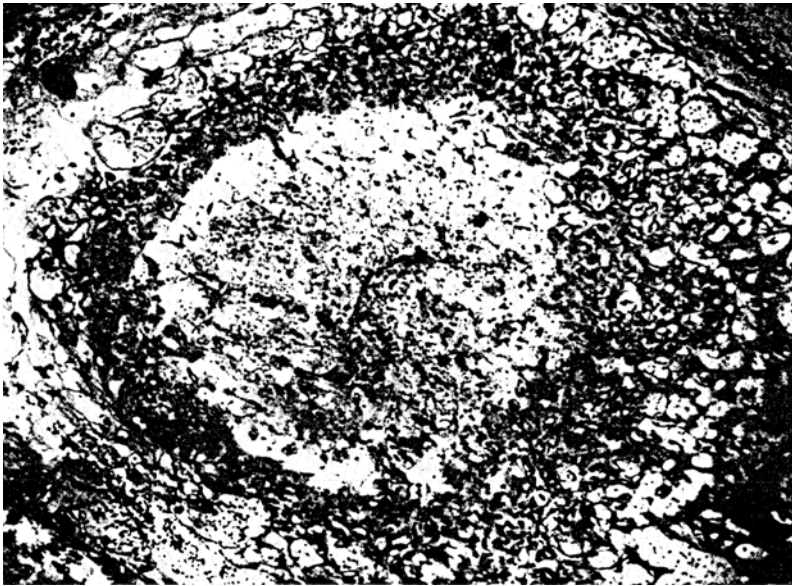


Abb. 1. Transplantat von röntgenbestrahltem Thymusgewebe (666 r) in das subcutane Bindegewebe, nach 6 Tagen (vgl. Jolly und Lieure, Abb. 8). Skala: 100 μ = 19 mm.

Hassallsche Körper liegen in einem jungen Narbenbindegewebe zerstreut. Dieses Bindegewebe, worin mitotische Teilungen der jungen Mesenchymzellen nachweisbar sind, ersetzt die zugrunde gegangenen Gewebe. Einige Epithelzellen teilen sich durch Mitose; diese epithelialen Kernteilungen werden häufiger bis zum 8. Tage und dann allmählich seltener.

In dem den Transplantat umhüllenden jungen Bindegewebe sowie in dem hervorgerufenen Narbengewebe des zentralen abgestorbenen Teiles wachsen nach dem Pfropfreise zu neugebildete, von mesenchymalem Gewebe begleitete Blut- und Lymphgefäße hinein. In letzteren sind besonders angehäuften Lymphocyten sichtbar. Diese Lymphocyten verlassen die Gefäße und liegen um das Pfropfreis zerstreut herum. Die Mehrzahl dieser Lymphocyten sind klein, dunkelkernig. Seltener findet man mittelgroße und große Lymphocyten, welche in der Umgebung der

in den Lymphknoten eingepflanzten Ppropfreise und der Ppropfreise der embryonalen Thymusanlage (Syngenesiotransplantate) in größerer Zahl vorkommen (vgl. die Abb. 1, 2 und 6 der Taf. XVIII meiner Arbeit von 1935).

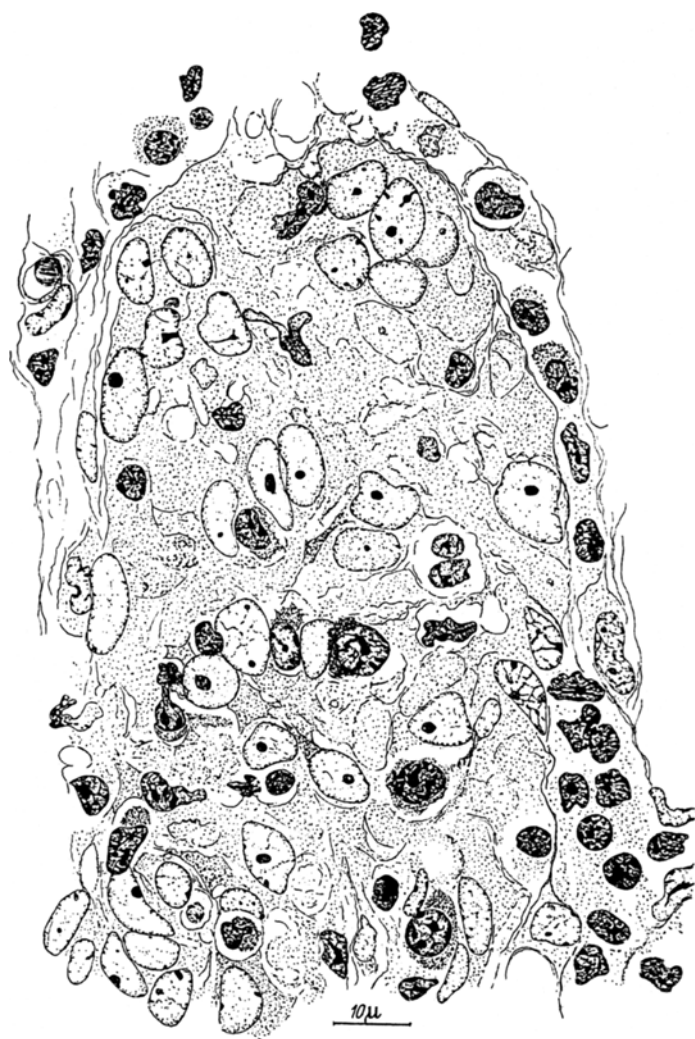


Abb. 2. Transplantat von röntgenbestrahltem Thymusgewebe in das subcutane Bindegewebe, nach 8 Tagen. Infiltration eines epithelialen Knötchens mit aus Lymphgefäßen ausgewanderten kleinen dunkelkernigen Lymphocyten (Anfang des Anwachsens derselben).

Einige junge Mesenchymzellen, besonders in der Nachbarschaft des Transplantates, verwandeln sich früh in amöboide lymphocytoide Wanderzellen, welche zwischen den Epithelzellen des Ppropfreises einwandern. Eine ähnliche Verwandlung der Mesenchymzellen wurde unter

anderem von *Maximow* (1909, 1912) in dem die Thymusanlage umgebenden Mesenchym, von *Jolly* (1914/15) in der Umgebung der Bursa Fabricii am Anfang der Histogenese und von *Popoff* (1926) beschrieben.

Die örtlichen amöboiden lymphocytoiden Wanderzellen, welche aus den Bestandteilen des das Transplantat umhüllenden Narbenbindegewebes und den zwischen den Epithelzellen und längs der Gefäße eingeschalteten und zerstreuten Mesenchymzellen stammen, bilden vorübergehend, zum mindesten während der ersten Tage der Regeneration, die ersten Einwanderungszellen in dem Transplantat. Zwar tritt ihre Beteiligung an der Wiederbevölkerung gegenüber der Zufuhr von aus den neugebildeten Blute und hauptsächlich aus den Lymphgefäßen auswandernden kleinen dunkelkernigen Lymphocyten gegenüber an Wichtigkeit rasch zurück; sie spielen dann nur eine sehr untergeordnete Rolle.



Abb. 3. Transplantat von röntgenbestrahltem Thymusgewebe (666 r) in das subcutane Bindegewebe, nach 10 Tagen. Links: Äußerer Bezirk der Rinde eines Läppchens während der Wiederherstellung. Epitheliale Reticulumzellen. Große basophile Lymphocyten. Rechts: Zentraler Bezirk mit kleinen dunkelkernigen Lymphocyten.

Bezüglich des Eindringens dieser Lymphocyten zwischen den Epithelzellen des Transplantates verweisen wir auf *Jolly* und *Lieure, Grégoire*. In dem vorliegenden Material ist es schon am 4. Tage nachweisbar und nimmt in den nachfolgenden Tagen beständig zu (vgl. die Abb. 11 der Taf. XVIII, die Abb. 35 der Taf. XXI, die Textabb. 6, 3 mal, meiner Arbeit von 1935).

Diese Einwanderung findet sowohl in zentripetaler Richtung von der Außenseite des epithelialen Ringes, durch die die Läppchen eigene umhüllende Kapsel, als auch gleichzeitig von den zentralen Abschnitten der Läppchen (früheres Markgebiet) statt, wovon Lymphocyten in strahlenförmig zentrifugaler Ausbreitung nach dem peripheren Ring wandern und wobei sie auch die verschiedenen zerstreuten epithelialen Überbleibsel durchsetzen.

Wenn sie zwischen den Epithelzellen eingelagert sind, weisen die kleinen dunkelkernigen Lymphocyten allmählich Zeichen von Veränderungen auf (Abb. 2, 3, 4), welche in ähnlichen früher mitgeteilten Versuchsbedingungen kurz erwähnt worden sind (1935, S. 745–749, Abb. 3–6). Ihre Kerne werden größer, blasig, blässer gefärbt. Ihr

Gerüstwerk, in welchem große, plumpe Chromatinkörnchen nachweisbar sind, erleidet eine Lockerung. Gleichzeitig verbreitet sich ihr Cyto-

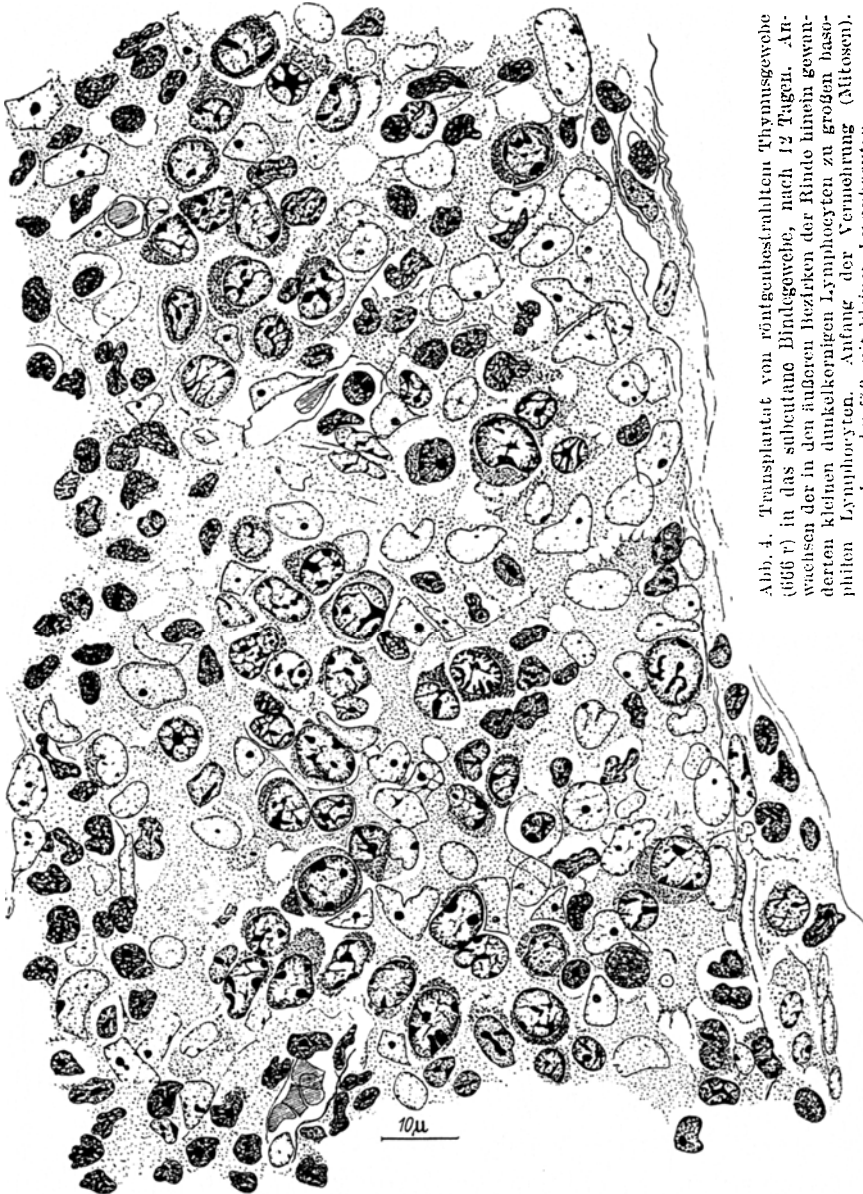


Abb. 4. Transplantat von röntgenbestrahltem Thymusgewebe (666 r) in das subcutane Bindegewebe, nach 12 Tagen. Angewachsen der in den äußeren Bezirken der Rinde hinein gewanderten kleinen dunkelkernigen Lymphocyten zu großen basophilen Lymphocyten. Anfang der Vermehrung (Mitosen). Lymphgefäß mit kleinen Lymphocyten.

plasmaum, er wird stark basophil. Durch diese Anschwellung gewinnen allmählich die Zellen das Aussehen der mittelgroßen und der

großen basophilen Lymphocyten. Letztere unterscheiden sich deutlich von den Epithelzellen.

Um diese Verwandlung der kleinen Lymphocyten zu größeren Zellen zu verfolgen, bietet die benutzte Technik (Verpflanzung von röntgenbestrahlter Thymusgewebe) einen besonderen Vorteil, weil der hier geschilderte Vorgang in ziemlich vereinfachten Beobachtungsbedingungen — in reinen epithelialen Bezirken — verläuft, was bei anderen Regenerationsmethoden nicht der Fall ist.

Anfangs erleiden nur vereinzelte, ungleichmäßig in dem äußeren epithelialen Ringe liegende kleine dunkelkernige Lymphocyten dieses Anwachsen. Mit dem Fortschreiten der Einwanderung der Lymphocyten, welche besonders von den gefäßreichen inneren Bezirken der Läppchen nach der Rinde zentrifugal herankriechen, werden solche Verwandlungsformen zahlreicher und allmählich in den gesamten epithelialen Bildungen zerstreut.

Betrachtet man nur die lymphoiden Zellbestandteile und sieht man von dem grundverschiedenen Ursprung des retikulären Gerüstwerkes ab, wenn mehrere Lymphocyten diese Verwandlung nebeneinander erleiden, so verleihen sie ausgedehnten mit mittelgroßen und großen basophilen Lymphocyten vorwiegend durchsetzten Rindenabschnitten ein ähnliches Aussehen wie ein in der aktiven Phase (*Maximow*, 1927) sich befindendes Sekundärknötchen (lymphoblastisches Keimzentrum).

Der Zeitraum der Regeneration, während dessen dieses Anwachsen und ein Vorherrschen der großen basophilen Lymphocyten nachweisbar sind, ist ein wechselnder. Infolge der Fortdauer der Infiltration, welche gleichzeitig mit dem Anwachsen der Vermehrung durch Mitose¹ und nachfolgender Verkleinerung der zuerst angesiedelten Lymphocyten erfolgt, findet die Verwandlung der sämtlichen Einwanderungszellen zu größeren Formen nicht gleichzeitig statt. In demselben Rindenabschnitte liegen nebeneinander die verschiedenen Vertreter eines Zyklus, d. h. frisch eingewanderte kleine dunkelkernige Lymphocyten, Verwandlungsformen, große basophile Lymphocyten und ihre Tochterzellen (mittelgroße Lymphocyten, kleine Lymphocyten oder Thymocyten). Letztere sind Abkömmlinge der längst eingeschwemmten Lymphocyten und unterscheiden sich von den neu eingewanderten kleinen dunkelkernigen Lymphocyten durch ihre hellere Kernfärbung.

¹ Erst wenn die Außenbezirke der Rinde mit den eingewanderten Lymphocyten wieder bevölkert werden, sind Mitosen der großen basophilen Lymphocyten nachweisbar. Der basophile Cytoplasmasaum dieser Zellen bleibt während der Kernteilung oft deutlich sichtbar. Die Mitosen ihrer Abkömmlinge unterscheiden sich meistens durch in dem Schrifttum (*Prenant*, *Hammar* 1905, 1909, *Jonson*, *Maximow* 1909, 1912 u. a.) erwähnten Besonderheiten (kurze, dicke, eng beisammen liegende Chromosomen, basophiler, scharf abgegrenzter Zelleib usw.) von den Mitosen der Epithelzellen (relativ lange undicht liegende Chromosomen).

Durch Verkleinerung der großen Lymphocyten und ihrer Mitosen (Verf. 1935, Abb. 3—6, S. 747) und durch Vermehrung ihrer Abkömmlinge treten in den fortgeschrittenen Stadien die großen Lymphocyten an Zahl zurück, und ungefähr nach 18 Tagen ist die Rinde mit kleinen Thymusrindenzellen durchsetzt.

Es soll als bloße Wahrscheinlichkeit berichtet werden, daß wenn die Ansammlung der angesiedelten Zellen dicht geworden ist, die letzten Einwanderungslymphocyten in ihrem Anwachsen den Umfang der großen basophilen Lymphocyten nicht mehr erreichen, vielleicht nur aus mechanischen Gründen.

Mit dem fortschreitenden Ablauf der Einwanderung der Lymphocyten findet die mechanische Wiederherstellung des epithelialen Reticulums statt. Die zusammengedrückten Epithelzellen der sämtlichen epithelialen Überbleibsel werden durch die Einwanderungszellen auseinandergeschoben. Ihre ovalen Kerne werden allmählich drei- bzw. mehrckig. Man wohnt hier der Wiederholung eines ähnlichen bei der Histogenese beschriebenen Vorganges bei (*Hammar, Jolly und Lieure, Maximow*).

Mitosen, welche nur vereinzelt in dem epithelialen Ringe nachzuweisen waren (ungefähr 2—4% der sämtlichen Epithelzellen, Verf. 1935), kommen dann noch seltener in dem wiederhergestellten Reticulum vor.

Im allgemeinen zeigen die sämtlichen Bezirke desselben Transplantates ein ziemlich gleichförmiges Bild. Jedem Zeitraum der Regeneration entspricht ein durch die Größe und die Zahl der lymphoiden Zellen charakteristisches Aussehen.

Bezüglich der Abstände der Einwanderung bzw. der Verwandlung der Lymphocyten bemerkt man bisweilen zeitliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Transplantaten bei demselben Tiere. Vermutlich hängen diese Schwankungen von mechanischen Ursachen¹ (Verspätung der Einwanderung), zum Teil von örtlichen Verschiedenheiten in den Stoffwechsel- und Ernährungsbedingungen der epithelialen Zellen ab, welche letztere Umstände auf das Anziehen und die nachfolgenden Veränderungen der eingewanderten Zellen einen Einfluß ausüben können (Symbiose).

Infolge der Durchsetzung der sämtlichen epithelialen Überbleibsel (äußerer epithelialer Ring, zentral liegende epitheliale Stränge) des Pfropfreises durch die eingewanderten Lymphocyten und der nachfolgenden Wiederherstellung des Reticulums, verbreitern sich die wieder aufgebauten lymphoepithelialen Bildungen und fließen zusammen.

Das zentrale Narbenbindegewebe, welches anfangs die epithelialen

¹ In den in die Lymphknoten hineingesteckten Transplantaten, worin die Wirtslymphzellen an Ort und Stelle schon anfangs angehäuft sind, fängt die Einwanderung und das nachfolgende Anwachsen und Wucherung der Lymphocyten früher an (Abb. 5).

Strukturen trennte, wird dadurch zusammengedrückt und verengert; es erscheint zwischen den mit Lymphocyten bzw. größeren Zellen überwucherten epithelialen Strängen und Knötchen bald als mehr oder weniger schmale Bündel, worin einwandernde kleine dunkelkernige Lymphocyten nachweisbar sind.

Diese zentralen Bezirke¹ der wiederaufgebauten Läppchen bleiben dauernd mit kleinen dunkelkernigen Lymphocyten durchsetzt. Wenn die anfängliche diffuse Infiltration überall um das Transplantat herum allmählich aufgehört hat (ungefähr um den 12. Tag) scheint die Lymphocytenzufuhr zu der Thymus noch während mehrerer Tage fortzudauern (Abb. 6). Neugebildete Blut- und Lymphbahnen, welche tief innerhalb der Läppchen eindringen und mit kleinen dunkelkernigen Lymphocyten erfüllt sind, sind feststellbar.

In den späteren Zeitabschnitten (z. B. um den 18. Tag), wenn die Wiederherstellung des Transplantates fast beendet ist, scheinen diese Bindegewebsbündel die einzigen Straßen zu sein, längs welcher der Zellverkehr stattfindet (vgl. 1935, Pl. XXI, Abb. 32).

Das Vorkommen von Venen rings um die wiederaufgebauten Läppchen.

¹ In diesen zentralen Bezirken erscheinen die ersten neugebildeten *Hassallschen* Körper auf Kosten der Zellen des epithelialen Reticulums; bezüglich dieses Vorganges brauchen wir nur auf die klare Schilderung von *Jolly* und *Liesre* zu verweisen.

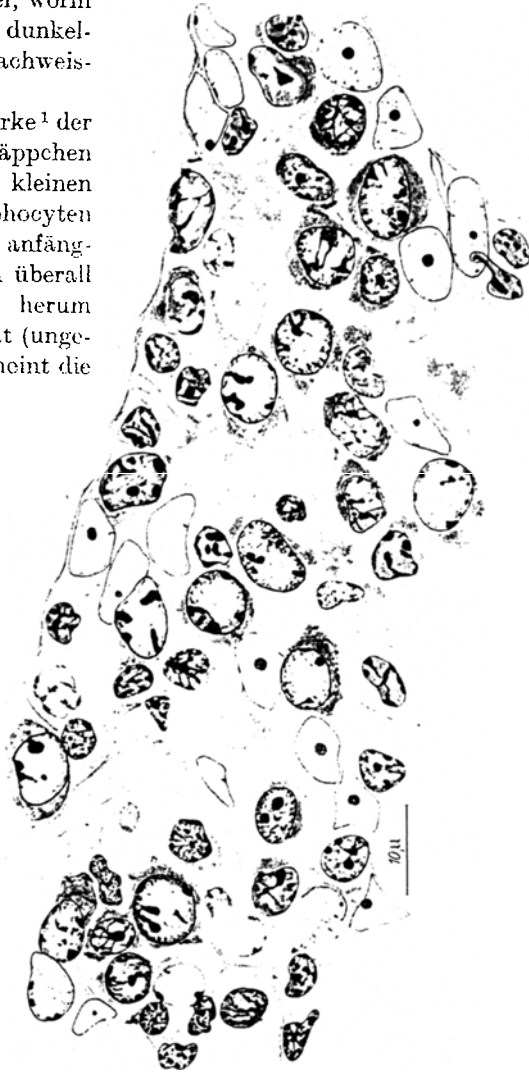


Abb. 5. Transplantat in den beinahe reifen Halslymphknoten, nach 8 Tagen. Große basophile Lymphocyten.

welche von Lymphocyten vollgepfropft sind, läßt die Wahrscheinlichkeit einer Ausschwemmung der Thymocyten annehmen.

Abgesehen von den zentralen Ansammlungen von kleinen dunkelkernigen Lymphocyten, und von der Anwesenheit von aus den Epithelzellen der zentralen erwähnten Stränge neugebildeten ein- bzw. mehrzelligen *Hassallschen* Körpern behält noch nach 3 Wochen das Parenchym der Lappchen ein gleichförmig rindenähnliches Aussehen, ohne deutliche Trennung in Rinde und Mark. Letzteres fehlt noch. *Yamanoi, Jaffe, Jolly* und *Lieure* erwähnen diese Besonderheit.

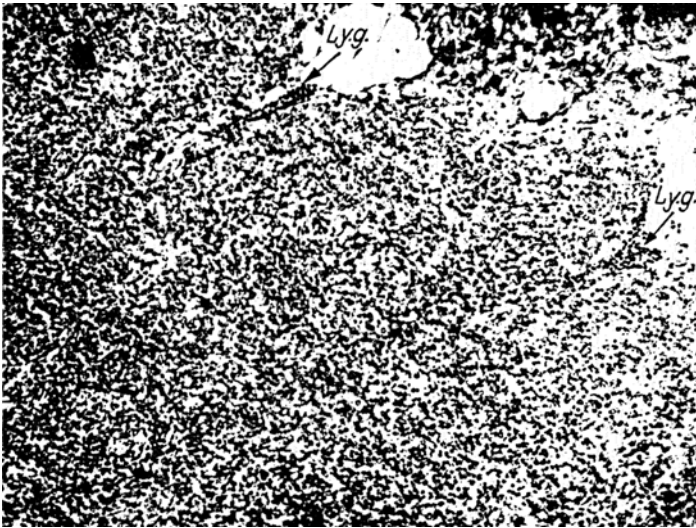


Abb. 6. Transplantat von röntgenbestrahltem Thymusgewebe in das subcutane Bindegewebe, nach 15 Tagen. Lyg. mit Lymphocyten erfüllte Lymphgefäße; Erklärung im Texte.

Plasmazellen und Zellen der myeloiden Reihe.

Am Anfang der Einwanderung der kleinen dunkelkernigen Lymphocyten in die Pfropfreise findet man oft zwischen den Epithelzellen vereinzelte oder kleine Gruppen von Plasmazellen, welche bald verschwinden, wenn die lymphoiden Zellen zahlreicher werden.

Nach der Entwicklung der großen basophilen Lymphocyten, und besonders in den äußeren Abschnitten des Pfropfreises, welche, wie gesagt, der Rinde der Lappchen entsprechen, erscheinen in dem basophilen Cytoplasma einiger dieser Zellen kleine, seltener grobe eosinophile Körnchen. Anfänglich behält der Kern dieser Zellen das Aussehen des ursprünglichen Kernes des großen basophilen Lymphocyten bei. Die sämtlichen Zwischenstufen von den großen basophilen Lymphocyten zu Zellen, deren Cytoplasmasaum mit einer zunehmenden Zahl von

Körnchen durchsetzt wird, und deren Basophilie allmählich verschwindet, sind nachweisbar (Abb. 7).

Erstere Zellen haben das Aussehen der Spezial- bzw. eosinophilen Promyelocyten, letztere sind als echte Spezialmyelocyten zu betrachten. Aus mittelgroßen und kleinen Lymphocyten entstandene Mikromyelocyten (*Dominici, Pappenheim, Bloom, Popoff*) finden sich auch. Diese Myelocyten liegen entweder zwischen den lymphoiden Zellen vereinzelt oder in kleinen Herden angesammelt. In späteren Stadien (ungefähr am 14.—18. Tage) liegen oft nebeneinander ruhende oder sich teilende Myelocyten und ihre Abstammungsglieder, d. h. Metamyelocyten und gelapptkernige Leukocyten.

In einer Versuchsreihe, wobei die bestrahlte Thymus in die benachbarten Halslymphknoten verpflanzt wurde, wurden in einigen Fällen, manchmal dicht am Transplantate gelagerte myeloide Herde in dem lymphoiden angrenzenden Gewebe des Wirtsorgans festgestellt. Sie liegen in der Nähe des durch die Einpflanzung hervorgerufenen Verletzungsfeldes ohne besonderen Anschluß an die Gefäße. Sie liegen besonders in den Marksträngen, worin aus der Umwandlung der großen bzw. mittelgroßen Lymphocyten und Reticulumzellen stammende Promyelocyten, Myelocyten und ihre Entwicklungsstufen mit zahlreichen Plasmazellen sich mischen. Vereinzelte Megakaryocyten sind gelegentlich nachweisbar (vgl. *Maximow*: Zweites Stadium der vollständigen myeloiden Umwandlung).

In einem Falle wurde ein in einem Sekundärknötchen gelagerter myeloider Herd gefunden, worin aus mesenchymalen Reticulumzellen und großen basophilen Lymphocyten stammende Myelocyten beobachtet wurden.

Besprechung der Befunde.

In den durch die Röntgenvertilgung der autochthonen Lymphocyten vereinfachten Bedingungen, welche die Regeneration von einem lymphocytenfreien Anfangsstadium ausgehen läßt, tritt die Wiederherstellung des gepfropften Thymusgewebes durch eingewanderte Lymphocyten besonders deutlich hervor¹.

¹ Bezüglich der Besprechung des Schrifttums über die experimentelle Regeneration des Thymusgewebes, und besonders nach der Transplantation, verweisen wir, um Wiederholungen zu vermeiden, auf unsere früheren Arbeiten (1932, S. 608, 613; 1935, S. 719).



Abb. 7. Transplantat von röntgenbestrahltem Thymusgewebe in das subcutane Bindegewebe, nach 13 Tagen. Promyelocyt; mittelgroße und großer basophiler Lymphocyten.

Letztere Versuchsanordnung verwirklicht sozusagen die „Analyse“ des Organes in seine beiden Grundbestandteile, von denen nur eines überlebt, das epitheliale Gewebe. Die nachfolgende „Synthese“ wird durch die lymphoide Einwanderung der Wirtslymphocyten in das epitheliale Gewebe bewirkt¹.

Daß der Einwanderung der Lymphocyten eine histogenetische Bedeutung in den Auto- bzw. Syngenesiotransplantationen beizumessen ist, und daß die Thymus, im Vergleich mit anderen Geweben, welche bei diesen Bedingungen keine ähnliche anziehende Wirkung auf die Lymphocyten ausüben, sich ganz eigenartig verhält, wurde früher (1935, S. 736—742, 750—751) auf Grund unserer damaligen Ergebnisse und der Versuche von *Loeb*, *Crossen*, *Korschelt*, *Dürken* über das Verhalten von verschiedenen verpflanzten Geweben schon erörtert.

Auf Grund des vorliegenden Materials werden unsere früheren Ergebnisse betreffs der vorübergehenden Verwandlung der kleinen dunkelkernigen Lymphocyten in große basophile Lymphocyten kurz nach ihrer Einwanderung in das epitheliale Reticulum des Thymuspfropfreises bestätigt.

Ähnliche Veränderungen treten nicht nur bei den Transplantaten von normalem (1935, S. 745—747) und röntgenbestrahltem Thymusgewebe (1935, S. 755—756), sondern auch bei der Regeneration des an Ort und Stelle durch die Röntgenstrahlen geschädigten Organes (1935, S. 780—785) auf. Unter letzteren Versuchsbedingungen besteht die Wiederherstellung der lymphoiden Bestandteile der Thymus, wie damals hervorgehoben wurde, 1. durch die Vermehrung der überlebenden eingeborenen Thymusrindenzellen (in Einklang mit den Ergebnissen von *Rulberg*, nach schwacher Bestrahlung, *Regaud* und *Crémieu*, *Crémieu*), welche um so zahlreicher sind, je schwächer die beigebrachte Schädigung war. 2. Gleichzeitig wahrscheinlich durch die Einwanderung und nachfolgende Vermehrung von exogenen Lymphocyten, welche aus den Lymphbahnen (in Einklang mit den Ergebnissen von *Rulberg*, nach stärkerer Bestrahlung, und *Tschassownikow*) und aus dem Marke in die Rinde hineindringen, um darin sich zentrifugal auszubreiten.

In diesem Falle, wegen der Übereinandersetzung beider Vorgänge, bei der Wiederherstellung, können deshalb die Abstammung und die fraglichen Veränderungen der neugebildeten Zellen nicht so bequem und eindeutig verfolgt werden als in einem von seinen lymphoiden Bestandteilen so vollständig als möglich befreiten epithelialen Reticulum (1935, S. 724).

Die Möglichkeit einer Beteiligung der epithelialen Reticulumzellen an der Bildung dieser großen basophilen Lymphocyten scheint ausgeschlossen zu sein. Beweise gegen diese Annahme wurden in einer früheren Mitteilung, auf welche wir verweisen (1935, S. 789—796), angeführt. Es sei hier bloß erwähnt, daß das Regenerationsstadium, wobei ein Vorherrschen der großen basophilen Lymphocyten in der Rinde nachweisbar ist, anfangs weder durch Mitose der epithelialen Reticulumzellen noch durch Mitose der Lymphocyten, sondern nach der unzweideutigen

¹ Ausgeprägte Wiederholung an beliebigen Stellen des Körpers des histogenetischen Immigrationsvorganges; vgl. bei der Regeneration der örtlich involvierten Thymus, die Anmerkungen von *Rulberg*, *Jensen* und *Tschassownikow*.

Einwanderung der kleinen dunkelkernigen Lymphocyten, durch das nachfolgende erwähnte Anwachsen derselben aufgebaut wird. Auf Grund statistischer Versuche der zelligen Bevölkerung der Transplantate wurde damals gezeigt, daß, von Anfang des Wiederherstellungsvorganges an, die Zahl der Mitosen sowohl der epithelialen Reticulumzellen als der

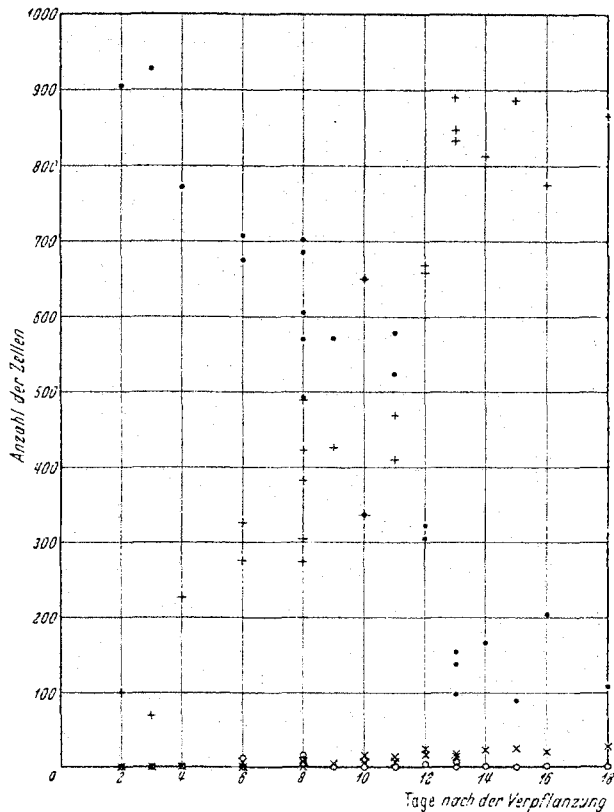


Abb. 8. Verteilung der ruhenden Zellbestandteile (Epitheliale Reticulumzellen ● und Lymphocyten +) und der entsprechenden Kernteilungen (Mitosen der Epithelzellen ○ und der Lymphocyten x) beim Ablauf der Wiederherstellung der Transplantate (s. Erklärung im Texte).

neu eingeschwemmten Lymphocyten unverhältnismäßig schwach im Vergleich mit der rasch zunehmenden Zahl der lymphoiden Zellen bzw. der großen basophilen Lymphocyten bleibt, und das keine beträchtliche Zunahme der Kernteilungen sowohl der epithelialen Reticulumzellen als auch der Lymphocyten der Bildung zahlreicher großer basophiler Lymphocyten vorausgeht.

In den ersten Zeitabschnitten der Wiederherstellung ist nur das deutlich nachweisbare Hineindringen der exogenen kleinen dunkel-

kernigen Lymphocyten die Ursache der schnellen Durchsetzung der epithelialen Überbleibsel der Pfortfreise.

Diese statistischen Versuche wurden mit Hilfe des vorliegenden Materials ergänzt und der Vorgang der Wiederherstellung graphisch dargestellt (Abb. 8) (vgl. mit 1935, Textabb. 13, 14, 15).

In den äußeren, der Rinde entsprechenden Bezirken von mehreren Pfortfreien wurde jedesmal auf 1000 Elemente die Verteilung der ruhenden Zellbestandteile (epitheliale Reticulumzellen und Lymphocyten) und der entsprechenden Kernteilungen errechnet. Die Kurve der epithelialen Reticulumzellen fällt allmählich ab, was durch das allmähliche, durch die eingeschwemmten Lymphocyten verursachte Auseinanderschleichen der anfänglich zusammengedrückten epithelialen Zellen und die nachfolgende Wiederherstellung des Reticulums erklärlich ist. Im Gegensatz dazu zeigt die Kurve der Lymphocyten einen schnellen Anstieg, welcher, wie gesagt, nicht durch die außerordentliche schwache Zahl der Kernteilungen in diesen Zellen bewirkt wird.

In den sämtlichen Zeitabschnitten der Wiederherstellung und sogar am Anfang derselben ist die Zahl der in Kernteilung sich befindenden epithelialen Reticulumzellen unbedeutend: sie schwankt zwischen 0 und 2.7% der Gesamtzahl der ruhenden epithelialen Zellen. Auszählungen von 1000 lymphoiden Zellen bei 20 Pfortfreien in den verschiedenen Zeitabschnitten der Wiederherstellung zeigen ein zwischen 0.1 (am Anfang der Regeneration) und 2.8 (in dem vollkommen wiederhergestellten Organ) schwankenden Prozentsatz der in Kernteilung sich befindenden Zellen¹.

Aus den hier oben angeführten Gründen kann die Beteiligung der epithelialen Reticulumzellen an der Bildung der großen basophilen Lymphocyten mit großer Wahrscheinlichkeit als ausgeschlossen betrachtet werden.

¹ Genügt dieser Prozentsatz zu der beständigen Erhaltung des lymphoiden Parenchyms der Thymus ausschließlich durch den Vorgang der mitotischen Vermehrung? (Vgl. *Salkind*, bei der Thymushistogenese.) Bezüglich des Lymphocytenbestandes im lymphoiden und lymphatischen Gewebe hat *Oeller* bemerkt, daß es fraglich erscheint, ob alle neugebildeten Zellen durch die wenig auffindbaren Mitosen der lymphoiden Elemente zu erklären sein sollten. Nach *Oeller* scheinen auch Entwicklungsmöglichkeiten der Lymphocyten durch Amitose und besonders in stark reaktiven Geweben durch Abschnürungsvorgänge der lymphocytären Elemente vorzukommen.

Bezüglich der Entstehung der kleinen Thymusrindenzellen aus größeren Formen, durch Abschnürung bzw. Schrumpfung (*Hoepke* 1932, in der Milz), werden in dem vorliegenden Material keine sicheren Beweise gefunden. Außerdem bei dem um dem wieder hergestellten Transplantat herrschenden regen Zellverkehr (mit Lymphocyten vollgepfropfte Blut- und Lymphgefäße, bzw. Venen) entziehen sich die Schwankungen zwischen Ein- und Ausschwemmung sowie gleichzeitiger Vermehrung einer festen Beurteilung.

Die vorliegenden angeführten Beweise der Verwandlung der eingewanderten kleinen dunkelkernigen Lymphocyten in große basophile Lymphocyten stimmen mit der von *Maximow* 1907, 1926, 1927, *Weidenreich* 1909, *Downey* und *Weidenreich*, *Jolly* 1923 u. a. vertretenen Anschauung überein¹, nach welcher die kleinen Lymphocyten nur eine temporäre Erscheinungsform des lymphocytären Zellentypus und keineswegs Endglieder einer besonderen differenzierten Zellreihe darstellen, sondern jederzeit unter dem Einfluß passender äußerer Reize an allen Orten sich wieder vergrößern und sich über eine Reihe von Übergangsformen wieder in teilungsfähige mittelgroße und große hellkernige Lymphocyten (Hämocytoblasten) zurückverwandeln und die Fähigkeit erlangen können, granuläre Leukocyten zu bilden.

Die Befunde von Übergangsbildern von großen basophilen Lymphocyten zu speziellen Promyelocyten in den Transplantaten bringen außerdem andere Anhaltspunkte zugunsten der hier verteidigten Auffassung bezüglich dieser Zellen.

Das Vorkommen von Zellen der granulocytären Reihe in der Thymus wurde gleichzeitig zuerst von *Schaffer* und von *von Braunsehweig* erwähnt und seitdem öfters beobachtet (bei der normalen Histogenese, bei dem Erwachsenen, bei der physiologischen und akzidentellen bzw. experimentellen Involution und bei verschiedenen experimentellen Zuständen [unter anderem Regeneration])².

In den Thymustransplantaten werden myeloide Herde nur von *Papoff* vorübergehend erwähnt. Bezüglich ihrer Herkunft herrschen noch Meinungsverschiedenheiten. *Maximow* 1909, *Dantschukoff*, *Weidenreich* 1912, *Weill*, *Badertscher*, *Salkind*, *Pinaur*, *Jordan* und *Looper* 1928, *Tschassownikow* 1928 u. a. haben Übergangsformen von Thymusrindenzellen zu Myelocyten beobachtet und nehmen die Wahrscheinlichkeit einer echten autochthonen Umwandlung der Thymocyten in granulocytäre Elemente an.

Das Vorkommen von Übergangsformen wurde dagegen von anderen Verfassern nicht bestätigt.

Wie bekannt, erscheinen mehrmals die granulocytären Zellen in dem perithymischen und interlobulären Bindegewebe und in der Umgebung der Markgefäße.

Aus diesen Gründen wird eine autochthone Bildung der fraglichen granulocytären Zellen auf Kosten der Thymusrindenzellen bezweifelt (*Hart*) oder abgelehnt (*Schridde*, *Falci*, *Dustin*, *Bastenié*, *Richter* und *Jaffe*). Letztere Verfassern betrachten sie als von außen eingeschwemmte Zellen.

Dantschukoff (1916) versuchte die Ablenkung der normalen Entwicklungsreihe der Stammzelle (Lymphoid Hämocytoblast) der Thymusrindenzelle nach einem Zellbilde das einen epithelialen Ursprung dieser Zellen unzweideutig auszuschließen erlauben würde, experimentell hervorzurufen. Nach Überpflanzung der Milz eines erwachsenen Huhns auf die Allantois des Hühnerembryos wird in der Thymus des Wirtes eine Umwandlung der Stammzelle der Thymusrindenzelle zu echten Granulocytoblasten und Granulocyten bewirkt.

Bei ganz anderen Versuchsbedingungen sind wir in den vorliegenden Untersuchungen zu ähnlichen Ergebnissen gekommen.

¹ Literatur bei *Weidenreich*, *Pappenheim*, *Jolly*, *Maximow*, *Lang*, *Jordan*, *Bloom*.

² Unter den letzten erschienenen Arbeiten: *Ssysojew*, *Kyriłow*, *Wituschinski*, *Lang*, *Hammar*, *Levin*, *Peter*, *Hoepke* und *Peter*.

Bezüglich des Ursprungs dieser Myelocyten in den Pfropfreisen kommen folgende Möglichkeiten in Betracht¹:

1. Das Überleben und die nachfolgende Wucherung von Myelocyten, welche in dem Thymusgewebe vor der Bestrahlung und der nachfolgenden Verpflanzung bestehen. Diese Möglichkeit ist wenig wahrscheinlich. *Rudberg*, *Regaud* und *Crémieu* und *Crémieu* haben eine „Leukocytose“ (mehrkernige Leukocyten) beobachtet, welche für die letzteren in den interlobulären Septen der Thymus in den der Röntgenbestrahlung ersten nachfolgenden Tagen erscheint. *Regaud* und *Crémieu* sehen außerdem in den Septen, 6—12 Tage nach der Bestrahlung, kleine Inselchen von myeloidem Gewebe (Erythroblasten, Myelocyten, Megakaryocyten).

In den vorliegenden Bedingungen wird das Thymusgewebe nur 15 bis 24 Stunden nach der Röntgenbestrahlung überpflanzt, wenn die von *Regaud* und *Crémieu* erwähnten Zellen noch nicht erschienen sind.

Außerdem werden die von den Röntgenstrahlen verschonten Myelocyten und Metamyelocyten durch die Verpflanzung zerstört. In den nach 2, 3, 4, 6 Tagen herausgenommenen Transplantaten sind sie vollkommen verschwunden.

2. Die Ansiedelung in dem Pfropfreise von durch den Blutstrom hineingewanderten Myelocyten, oder von im Innenraum der zuführenden Gefäße umgewandelten kreisenden Blutzellen (vgl. *Maximow* 1907, 1927, *Lang* 1926). Obwohl *Löwit*, *Weidenreich* 1909, *Lang* myelocytenähnliche Zellen in dem strömenden Blute einiger inneren Organe unter normalen Verhältnissen gelegentlich gefunden haben, scheint hierbei, daß diese erwähnten Möglichkeiten, wenn nicht ausgeschlossen, zum mindesten bei einem erwachsenen normalen Tiere, welches nur eine örtliche Behandlung erlitten hat, nur ausnahmsweise vorkommen würde.

Vor der Erscheinung der Myelocyten in dem Transplantat sind weder in dem das Pfropfreis umringenden jungen Bindegewebe noch in den neugebildeten zuführenden Blutgefäßen Myelocyten nachweisbar: bloß gelapptkernige Leukocyten und vereinzelte Metamyelocyten, welche einer rückläufigen Entwicklung unfähige Zellen darstellen und infolgedessen für den hier erwähnten Vorgang bedeutungslose Elemente sind, liegen spärlich hier und da zerstreut.

3. Eine örtliche Entstehung, entweder aus den Zellen des perivaskulären Mesenchyms oder des Gefäßendothels oder aus den vorhandenen Mutterzellen der Thymusrindenzellen (große basophile bzw. mittelgroße Lymphocyten), welche, wie oben erwähnt, frühere eingedrungene und verwandelte kleine Lymphocyten und ihre Tochterzellen sind.

Die Mitbeteiligung des perivaskulären Mesenchyms oder des Gefäßendothels an der Bildung der fraglichen Myelocyten wurde nicht wahrgenommen. Dagegen, wie gesagt, spricht das Vorkommen von Übergangs-

¹ Siehe vorläufige Mitteilung, 1938.

formen von den Mutterzellen der Thymusrindenzellen zu echten an der gleichen Stelle gelagerten Promyelocyten und Myelocyten für eine unleugbare myeloide Umwandlung der ersteren¹. Daß es sich hier nicht um vorübergehende zufällige Anhäufungen von Myelocyten, sondern um echte myeloide Metaplasie handelt, wird durch die gleichzeitige Anwesenheit in demselben Herde von ruhenden und in Mitose sich befindenden Myelocyten und ihrer Nachkommenschaft bewiesen.

Diese Entwicklung schreitet mit der Wiederherstellung der lymphoiden Bevölkering des Transplantates gleichlaufend fort.

Anfangs sind nur Promyelocyten und Myelocyten nachweisbar und bald erscheinen ihre weiteren Abstufungen.

Die vorigen Anmerkungen betreffen nur die in das subcutane Bindegewebe eingepflanzten Thymuspfpropfreise.

Nebenbei² zu erwähnen sind die Befunde von myeloischen Herden in den Halslymphknoten, worin die bestrahlten Thymus hineingepflanzt wurden.

Das Vorkommen von myeloider Umwandlung innerhalb der Lymphknoten im normalen Zustande ist längst bekannt (*Dominici, Aschoff, Weidenreich, Jolly, Röhlich, Hoepke* und *Grunlies, Hoepke* und *Peter*).

Was die Entstehung dieser Herde bei den vorliegenden Bedingungen anbelangt, abgesehen von den oben bezüglich des Ursprungs ähnlicher Bildungen in den Thymustransplantaten erwähnten Möglichkeiten, ist die Ansiedelung von aus dem Thymustransplantate ausgewanderten Myelocyten bzw. Promyelocyten nicht ausgeschlossen, obwohl die Erscheinung der Herde in beiden Geweben oft nicht gleichzeitig vorkommt: der Wirtslymphknoten enthält häufig mehrere myeloischen Herde und das in ihm hineingepflanzte Thymustransplantat ist davon frei.

In dem vorliegenden untersuchten Material läßt sich der Nachweis erbringen, daß die Myelocyten aus ortsständigen Zellbestandteilen, d. h. aus lymphoiden Zellen (Anwesenheit von Übergangsformen von großen basophilen Lymphocyten (Hämocytoblasten) bzw. mittelgroßen Lymphocyten zu Promyelocyten) und aus Zellen des retikulären Mesenchyms entstehen.

Die Mehrzahl der hier erwähnten myeloischen Zellen gehört den Spezialmyelocyten an. Herde von eosinophilen Myelocyten mit sämtlichen Entwicklungsgliedern wurden nicht gefunden.

¹ *Lewin* betrachtet die Promyelocyten und die Myelocyten, welche sich nach Benzolvergiftung ausbilden als abgestoßene und in Hämocytoblasten verwandelte epitheliale Reticulumzellen.

Wituschinski bei hervorgerufenen aseptischen Entzündungen nach Einführung eines Fremdkörpers, nimmt eine ähnliche Auffassung an.

² Schrifttum über die extramedulläre örtliche Myelopoese in den Lymphknoten bzw. in den Keimzentren und den Ursprung der Myelocyten aus Lymphocyten, bei *Dominici, Maximow* 1907, 1926, 1927, *Weidenreich, Pappenheim, Jolly* 1914—1915, 1923, *Lang, Naegeli, Ehrlich, Bloom*. Bezüglich des Ursprungs aus Zellen des retikulären mesenchymalen Syncytiums siehe *Maximow* und *Lang*.

In dem oben erwähnten Keimzentrum entstehen die Spezialmyelocyten aus ortsständigen Zellen des syncytialen Reticulums (vgl. Überstürzte Myelopoese unter Überspringung des Myeloblastenstadiums von *Maximow* und *Lang*). Einige Übergangsformen von großen basophilen Lymphocyten zu Promyelocyten wurden auch gefunden. Anhaltspunkte für Myelocytenentstehung aus Lymphoblasten in den Keimzentren¹ konnte *Ehrlich* nicht feststellen, sondern dagegen die Abstammung der Myelocyten aus den die Gefäße begleitenden undifferenzierten Mesenchymzellen, in Einklang mit den Ergebnissen von *Maximow* und *Lang*.

Als Ursachen dieser örtlichen beschränkten Entwicklung myeloisches Gewebes in den Lymphknoten in den vorliegenden Bedingungen, sind wahrscheinlich die örtliche Röntgenbestrahlung (vgl. *Ziegler, Crémieu*) und die infolge der Einpflanzung hervorgerufene aseptische Entzündung (vgl. *Babkina*: nach Einführung reizloser Fremdkörper in normale Lymphknoten) zu betrachten^{2, 3}.

Es soll nun eine kurze Übersicht der früheren Angaben des Schrifttums bezüglich der Befunde von Zellen folgen, welche den hier geschilderten angewachsenen Lymphocyten entsprechen.

In den Arbeiten über die Thymusentwicklung entsprechen die fraglichen Zellen denselben Elementen der Anhänger der Immigrationslehre (große basophile Lymphocyten [*Maximow*], Hämoctoblasten [*Dantschakoff* u. a.]), andererseits in der Transformationslehre den ersten Abstammungsgliedern der Zellen der epithelialen Thymusanlage (dunkelgekernte Lymphoblasten von *Prenant* und *Bell*, sog. Übergangsformen, Thymoblasten von *Dustin*).

Bei der Wiederherstellung der Thymus nach verschiedenen Arten der experimentellen akzidentellen Involution wurde gelegentlich die Erscheinung besonderer Elemente vom epithelialen Aussehen erwähnt⁴.

¹ Vgl. *Weidenreich*, 1909, S. 843: „Da die kleinen Lymphocyten nicht nur in den Keimzentren entstehen, sondern überall im lymphoiden Gewebe aus größeren, gleichfalls überall in diesem Gewebe vorhandenen lymphocytären Zellformen, ist die Bildung der myeloischen Herde in den Keimzentren von durchaus untergeordneter Bedeutung, da diese Keimzentren zeitweise Anhäufungen teilungsfähiger großer Zellen darstellen.“

² Myeloide Herde (Myelocyten, Megakaryocyten) befinden sich oft in den Lymphknoten, worin unbestrahlte Thymusstücke (von Erwachsenen und Embryonen) eingepflanzt wurden.

³ Am Anfang der Wiederherstellung der Pfropfreise sind spärliche Plasmazellen vorübergehend nachzuweisen. Sie vergehen ziemlich rasch. Vermutlich stammen sie entweder aus örtlich überlebenden Thymuslymphocyten oder aus vereinzelt eindringenden Lymphocyten (Übergangsformen) ab.

Daß man die Röntgenbestrahlung für solche Umwandlung verantwortlich machen kann, scheint durch die Befunde von *Dantschakoff* 1910, 1916 berechtigt, welche bei der Henne nach schwacher Röntgenbestrahlung die Verwandlung der Thymuslymphocyten in Plasmazellen beobachtet hat. Diese Plasmazellen bleiben länger nachweisbar bei den gelegentlich schlecht überlebenden Transplantaten, was mit älteren Angaben des Schrifttums bezüglich der Umwandlung der Thymuslymphocyten zu Plasmazellen (*Schaffer* und *Rabl*, *Barbano*, *Weidenreich*, *Weill*, *Jordan* und *Looper* u. a.) bei der akzidentellen Involution übereinstimmt.

⁴ Bei der Regeneration der Thymus nach akzidenteller Hungerinvolution wurde eine Vergrößerung der eindringenden Zellen von *Jonson* und *Laurell* nicht

Die Meinungsverschiedenheiten in den Arbeiten über die Regeneration der geschädigten Thymus betreffs der Abstammung dieser Zellen hängen von den erheblichen Schwierigkeiten der Beobachtung des Vorganges bei dem an Ort und Stelle geschädigten Organ ab, worin nebeneinander oft zahlreiche überlebende autochthone und eindringende Lymphocyten liegen, deren Regenerationswucherung nicht gleichzeitig anfängt, was äußerst schwer zu beurteilende Bilder gibt.

Die Herkunft dieser Zellen wurde unbestimmt gelassen (*Regaud* und *Crémieu* 1912, 2, *Crémieu*, nach Röntgenbestrahlung) oder sie wurden meistens als Übergangsformen zwischen den epithelialen Reticulumzellen und den Thymusrindenzellen betrachtet (sog. epitheliale, basophile Mutterzellen der kleinen Thymocyten von *Fulci* nach Transplantation, welche sich von den peripheren epithelialen Mutterzellen (Reticulumzellen), aus welchen sie durch allmähliche Differenzierung entstehen, durch einen etwas kleineren chromatinreicheren dunkleren Kern in einem mehr eingeebneten Protoplasmaleib unterscheiden).

Eine ähnliche Auffassung vertreten *Yamanoi*, nach Transplantation, *Wituschinski*, nach aseptischer Entzündung, *Dennesly*, nach Röntgenbestrahlung, *Lewin*, nach Benzolvergiftung.

In unseren früher mitgeteilten Versuchen wurden bei der Wiederherstellung sowohl von unbestrahlten als von bestrahlten Thymusprotoplasten von Erwachsenen und embryonalen Meerschweinchen und von örtlich röntgenbestrahltem, an Ort und Stelle gebliebenem Thymusgewebe das Anwachsen der eingewanderten Lymphocyten zu großen basophilen bzw. mittelgroßen Lymphocyten geschildert, welcher Vorgang damals dem Einfluß der Umgebung der epithelialen Zellen zugeschrieben wurde. Die damaligen Ergebnisse werden in der vorliegenden Arbeit bestätigt.

In ihren 1936 ausgeführten Ernährungsversuchen beim Igel in dem Ablauf der alljährlichen Entfaltung der Thymus und auf Grund von Messungen der Kerngrößen der Thymocyten und der Lymphocyten des benachbarten Lymphknotens und der Gefäße, sind *Hoepke* und *Peter* zu ähnlichen Schlüssen als wir angekommen.

Die Verfasser erwähnen die verschiedene Größe der Lymphzellen in der Thymus je nach dem Entfaltungszustand des Organs.

Sie berichten unter anderem, daß die in die Thymus eingeschwemmten kleinen Lymphocyten, nach ihrer Ansiedelung in der Rinde, wahrscheinlich unter örtlichen Einflüssen der Umgebung, zu wachsen beginnen. Z. B. kurz nach dem Erwachen (April) haben alle kleinen Lymphocyten des Lymphknotens und der Thymus, in den Gefäßen und im Parenchym eine Kerngröße von 4μ .

Bei der vollentwickelten Thymus (Mai) überwiegen die Zellen von 5μ Kerndurchmesser. Dagegen bleibt in der Rinde der Lymphknoten die Kerngröße der Lymphocyten die gleiche.

Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Zellgrößen der Thymocyten (Wachstum nach konstanten Proportionen) wurden von den Verfassern festgestellt; der Thymocyt des Sommertieres ist ein Dimer des kleinen Lymphocyten im Winterschlaf.

In unserem vorliegenden Material wurden einige Bestimmungen der Zellkerngrößen¹ in dem Ablauf der Wiederherstellung ausgeführt:

1. 8 Tage nach der Verpflanzung, Kernmessungen von 100 Lymphocyten, welche die in das Transplantat eindringenden Lymphbahnen erfüllen.

festgestellt. Nach den Größenmessungen von *Laurell* weisen bei der Regeneration die zuerst auftretenden Thymuslymphocyten dieselben Größenverhältnisse wie die in den intrathymischen Lymphgefäßen befindlichen auf (*Hammar* 1909, 2). Bei der Erholung nach Röntgenbestrahlung erwähnt *Hartmann* zahlreiche große basophile Zellen, welche wahrscheinlich den hier geschilderten entsprechen.

¹ Messungen der Kerndurchmesser auf den Kernumrißzeichnungen (s. *Jacoby*).

Wie aus der Tabelle hervorgeht (Abb. 9), liegt der Häufigkeitsgipfel der Lymphocyten bei dem Kerndurchmesser 4μ (Kernvolumenwert 33,5 cb μ , Kernklasse K I/4 von *Jacobj*. Zellen vom größeren Kerndurchmesser kommen seltener vor oder fehlen gänzlich.

2. In demselben Transplantat (8 Tage nach der Verpflanzung) (Abb. 2) Kernmessungen von 100 innerhalb des Parenchyms (Rinde) zwischen den Epithelzellen liegenden Lymphzellen.

Wie aus der oben erwähnten Schilderung hervorgeht, hat zu diesem Zeitabschnitte der Vorgang der Vergrößerung der eingewanderten kleinen dunkelkernigen Lymphocyten schon angefangen; der Häufigkeitsgipfel liegt bei dem Kerndurchmesser 5μ (65 cb μ).

3. In einem Transplantat (10 Tage nach der Verpflanzung), Kernmessungen von 100 innerhalb des Parenchyms (Rinde) gelagerten Rindenzellen: das Anwachsen der Lymphocyten zu größeren Zellformen ist fortgeschritten; zahlreiche große basophile Lymphocyten sind nachweisbar (Abb. 3). Der Häufigkeitsgipfel liegt bei dem Kerndurchmesser 6μ (113, 1 cb μ).

Tabelle 1. Verteilung der Kerngrößen (Kerndurchmesser in μ) bei den Lymphzellen aus verschiedenen Transplantaten. Erklärung im Text.

Kerndurchmesser μ	Ly. gef. 8 Tage Anzahl	Transpl. 8 Tage	Transpl. 10 Tage	Transpl. 12 Tage	Transpl. 13 Tage	Transpl. 14 Tage
4μ	54	17	15	8	11	33
4μ 5	29	21	2	8	24	22
5μ	15	29	7	13	31	20
5μ 5	1	14	14	11	13	15
6μ	1	15	27	23	16	6
6μ 5		4	12	12	2	3
7μ			12	10	3	0
7μ 5			9	12		1
8μ			2	3		

4. In einem Pfropfreife (12 Tage nach der Verpflanzung) (Abb. 4) treten ähnliche Befunde bezüglich der Kerndurchmesser der Lymphocyten wie bei 3. auf. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei dem Kerndurchmesser 6μ (113, 1 cb μ). Von dieser Zeit ab beginnen die großen Lymphocyten an Zahl allmählich zurückzutreten. Dies geschieht infolge der Vermehrung durch mitotische Teilung dieser Zellen, deren Abkömmlinge kleiner sind.

Wie aus Abb. 9 ersichtlich, tritt zuerst eine Verschiebung des Häufigkeitsmaximums nach den höheren Werten (Rechtsverschiebung) ein, welcher wiederum eine Linksverschiebung folgt. Die Kerne, welche das größte Anwachsen erlitten haben, erreichen annähernd das vierfache Volumen der in den nach dem Transplantate zuführenden Lymphbahnen enthaltenen kleinen dunkelkernigen Lymphocyten.

Bezüglich der zwischen den verschiedenen Zellkerngrößen im Ablauf der Regeneration bestehenden Zusammenhänge verhalten sich, wie aus der Tabelle hervorgeht, die Häufigkeitsgipfel in ihren Volumenwerten nicht genau wie 1 : 2 : 4 zueinander.

Unter den vorliegenden experimentellen Bedingungen erscheint ein rhythmisches Wachstum der Lymphocytenkerne in konstanten Proportionen durch nacheinander folgende Volumenverdoppelungen (Verdoppelungsgesetz von *Jacobj*) nicht deutlich.

Gründe dafür sind vielleicht darin zu finden, daß die kleinen dunkelkernigen Lymphocyten allmählich¹ zu großen basophilen Lymphocyten (Übergangsformen) heranwachsen, während das Wachstum durch Volumenverdoppelung kein kontinuierlicher Vorgang ist und die Häufigkeitsmaxima den Ruhephasen entsprechen. *Jacobj* hebt hervor, daß das Verdoppelungsgesetz nur für das wahre (d. h. auf Chromatinzunahme beruhende) Kernwachstum gültig ist, und daß eine auftretende Änderung der Kerngrößen infolge alleiniger Aufnahme oder Abgabe von Wasser dem Verdoppelungsgesetz nicht folgt. Diese Vermutungen führen uns dazu, die Ursachen des Anwachsens der in das epitheliale Gewebe der Thymus eingewanderten Lymphocyten nachstehend zu betrachten.

Die grundlegenden Arbeiten von *Hammar*, *Jolly* und *Maximow* haben die gegenseitigen Beziehungen der beiden Hauptbestandteile der Thymus festgestellt (lymphoepitheliale Symbiose).

Daß das Thymusepithel durch einen besonderen Reiz die Lymphocyten anzieht und einen sehr günstigen, die Vermehrung außerordentlich fördernden zeitweiligen Aufenthaltsort für die Lymphocyten vorstellt, wurde besonders von *Maximow* 1907, 1927 und *Jolly* 1914—1915, 1932, 1936 hervorgehoben. Aber die Art der die Anziehung und die nachfolgende Wucherung bewirkenden Faktoren bleibt noch ungeklärt².

Bei seinen Versuchen über die lymphoide Umwandlung der Thymusanlage betont *Maximow*, daß die sämtlichen Arten der in dem umgebenden Mesenchym vorhandenen sehr polymorphen Wanderzellen (richtige große basophile Lymphocyten, kleinkernige blasse Wanderzellen und verschiedene zwischen diesen fließende Übergangsformen), sobald sie in die epitheliale Thymusanlage eingedrungen sind, zunächst anwachsen, ein stark basophiles Protoplasma bekommen und sich somit samt und sonders in große basophile Lymphocyten verwandeln. Diese Beobachtungen wurden von *Hartmann* und von uns vollkommen bestätigt.

Bezüglich der Mitosen, welche in den Lymphocyten nach ihrem Hineindringen zwischen den Epithelzellen des verpflanzten Thymusgewebes erscheinen, betonen *Jolly* und *Lieure*: „Il faut donc admettre que les lymphocytes qui dans les vaisseaux

¹ Vgl. *R. Meyer* (Kritik der bisherigen variationsstatistischen Untersuchungen der Kernvolumina): „Die Gefahr, falsche Folgerungen zu ziehen, ist dann um so mehr gegeben, wenn die Kerne kontinuierlich größer werden und Schwankungen um ein Maximum vorkommen.“

² In Anbetracht des kurzen Zeitraumes während dessen Vorgänge der Regeneration eines Transplantates sich abspielen, scheinen die fraglichen Vorgänge (Anziehen bzw. Anwachsen der Lymphocyten, Entstehung neuer *Hassallscher* Körper) ohne jeden Zusammenhang mit der Innervation zu stehen.

et dans le tissu conjonctif ne présentait aucun phénomène de multiplication, se sont mis à entrer en mitose dès qu'ils se sont installés au milieu des cellules épithéliales, et qu'ils sont devenus ainsi la source d'une nouvelle génération cellulaire. Ils ont pénétré à l'état de lymphocytes, ils ont pris, au milieu des cellules épithéliales, la valeur de leucoblastes" (S. 205).

Unsere früheren wie auch die vorliegenden Untersuchungen, in Einklang mit den Beobachtungen von *Maximov* bei der Thymusentwicklung, beweisen außerdem, daß dieser wiedererlangten Teilungsfähigkeit der kleinen eingewanderten Lymphocyten ein Umbau ihrer Struktur, d. h. ein vorübergehendes Heranwachsen zu größeren hellkernigen Zellen vorausgeht und daß diese Verwandlung wahrscheinlich in Beziehung mit den neuen von der Nachbarschaft des epithelialen Reticulums geschaffenen Lebensbedingungen steht.

Vielleicht würde das fragliche Anwachsen durch die mögliche Aufnahme von Wasser (Anschwellung) in Zusammenhang mit den Beziehungen der Thymus zu dem Wasserstoffwechsel zu betrachten sein (vgl. *Scheer* [Quellungsfördernde Eigenschaft der Thymusdrüse], *Parhon*, *Cahane* und *Marza* u. a.).

Zusammenfassung.

Die Vorgänge der Wiederherstellung des lymphoiden Thymusparenchyms können in Autotransplantaten des röntgenbestrahlten Organs besonders deutlich beobachtet werden.

Die dabei hervorgerufene wirksame Vertilgung der eingeborenen Thymuslymphocyten gestattet die Regeneration in reinen epithelialen Bezirken von einem lymphocytenfreien Anfangsstadium an zu verfolgen.

Die Wiederbevölkerung der Pfropfreise wird durch das Eindringen von zum Teil aus dem benachbarten Mesenchym und hauptsächlich von aus den Lymphbahnen hingeführten kleinen dunkelkernigen Lymphocyten eingeleitet.

Nach ihrer Ansiedelung zwischen den Zellen der überlebenden epithelialen Bestandteile der Transplantate erleiden die eingewanderten Lymphocyten ein allmähliches Anwachsen bis zum Umfang der großen basophilen bzw. mittelgroßen Lymphocyten, welche als Stammzellen der neugebildeten Thymusrindenzellen zu betrachten sind.

Der Zeitraum, während dessen diese Vergrößerung der eingewanderten Lymphocyten besonders ausgeprägt ist, ist kurz: unter den vorliegenden Bedingungen dehnt er sich ungefähr von dem 8. bis zum 12. Tage nach der Verpflanzung aus. Die fraglichen großen hellkernigen basophilen Lymphocyten, welche aus den kleinen entstanden sind, vermehren sich und verkleinern sich wiederum durch mitotische Teilung nach ihrem Anwachsen.

Umbildungsformen (myeloische Umwandlung) dieser großen bzw. mittelgroßen Lymphocyten zu Promyelocyten bzw. Myelocyten werden nachgewiesen und die Befunde erörtert.

Der Vorgang des Anwachsens wird im Zusammenhang mit der Lehre der epithelialen Symbiose besprochen (Wirkung der Umwelt).

Schrifttumsverzeichnis.

- Aschoff, L.*: Verh. dtsch. path. Ges. 8, 142 (1904). — Beih. Med. Klin. 22, 1926, 1—22. — *Babkina, H.*: Ref. Fol. haemat. (Lpz.) 11, 202 (1911). — *Badertscher, J. A.*: Amer. J. Anat. 17, 317—338, 437—493 (1915). — Anat. Rec. 18, 23—34 (1920). — *Barbano, C.*: Virchows Arch. 207, 1—26 (1912). — *Bastenié, P.*: Arch. internat. Méd. expér. 7, 273—345 (1932). — *Bloom, W.*: Fol. haemat. (Lpz.) 33, 122—131 (1926). — Anat. Rec. 69, 99—116 (1937). — Physiologic. Rev. 17, 589 bis 617 (1937). — *Braunschweig, R. v.*: Zit. nach *P. Weill*. — *Choi, M. H.*: Fol. anat. jap. 9, 495—503 (1931). — *Crémieu, R.*: Thèse de Méd. Lyon 1912, 1—333. — *Crossen, R. J.*: Arch. of Path. 6, 396—405 (1928). — *Dantschakoff, W.*: Arch. mikrosk. Anat. 73, 117 (1908/09). — Anat. Anz. 37 (1910). (Verh. anat. Ges. 24). Suppl., 70. — Arch. mikrosk. Anat. 87, 497—584 (1916). — Amer. J. Anat. 20, 255 (1916). — J. of exper. Med. 24, 87—105 (1916). — *Deanesly, R.*: Quart. J. microsc. Sci. 72, 247—275 (1928). — *Dominici, H.*: Arch. Méd. expér. et Anat. Path. 12, 733 (1900); 13, 473 (1901). — Fol. haemat. (Lpz.) 8, 97—106 (1909). — Archives Anat. microsc. 17 (1920/21). — *Downey, H. u. F. Weidenreich*: Arch. mikrosk. Anat. 80, 306—395 (1912). — *Dürken, B.*: Arch. Entw.mechan. 107, 727 (1926). — *Dustin, A. P.*: Archives de Zool. 42, 43—227 (1909). — Archives de Biol. 28, 1—110 (1913). — Archives de Zool. 54, 1—56 (1914). — *Ehrich, W.*: Erg. Path. 29, 1—144 (1934). — *Fulci, Fr.*: Dtsch. med. Wschr. 1913 II, 1776. — Rend. C. Reg. Accad. Lincei 24, 995—1001 (1915). — *Gottesman, J. M. and H. L. Jaffe*: J. of exper. Med. 43, 403—414 (1926). — *Grégoire, Ch.*: Arch. internat. Méd. expér. 7, 513—629 (1932). — C. r. Soc. Biol. Paris 127, 1481 (1938). — Archives de Biol. 46, 717—820 (1935). — *Hammar, J. A.*: Anat. Anz. 27, 23—30, 41—89 (1905). — Arch. mikrosk. Anat. 73, 1—68 (1909). — Erg. Anat. 19, 1—274 (1909). — Endocrinology 5, 731—760 (1921). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. 16, Erg.-Bd., 1—1150 (1929). — Die Normal-morphologische Thymusforschung im letzten Vierteljahrhundert. Analyse und Synthese, usw. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936. — *Hart, C.*: Virchows Arch. 210, 255 (1912). — *Hartmann, A.*: Arch. mikrosk. Anat. 86, 69—192 (1914/15). — *Hoepke, H.*: Z. Anat. 99, 411—476 (1932). — *Hoepke, H. u. H. J. Grundlies*: Z. Anat. 104, 207—237 (1935). — *Hoepke, H. u. H. Peter*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 39, 263—314 (1936). — *Jaffe, H. L.*: J. of exper. Med. 44, 523—532 (1926). — *Jacobj, W.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 38, 161—240 (1935). — *Jolly, J.*: C. r. Assoc. Anat. Paris 13, 164—176 (1911). — C. r. Soc. Biol. Paris 74, 540 (1913). — Archives Anat. microsc. 16, 363—547 (1914/15). — Traité technique d'Hématologie, Paris, 1923. — C. r. Assoc. Anat. Strasbourg, 19, 167 (1924). — Sang 10, 125—143 (1936). — *Jolly, J. et C. Lieure*: Archives Anat. microsc. 28, 159—221 (1932). — *Jonson, A.*: Arch. mikrosk. Anat. 73, 390—443 (1909). — *Jordan, H. E.*: Quart. Rev. Biol. 8, 58—76 (1933). — *Jordan, H. E. and J. B. Looper*: Amer. J. Anat. 39, 437—454 (1927). — Anat. Rec. 40, 309—337 (1928). — Amer. J. Anat. 57, 1—29 (1935). — *Kisaki, M.*: Osaka-Igk. Zasshi (jap.) 29, 461 (1930). Zit. nach Ref. Ber. Biol. — *Korschelt, E.*: Regeneration und Transplantation, Bd. 2, Teil 2. Transplantation. Berlin: Gebrüder Bornträger, 1931. — *Kyriłow, A.*: Z. Konstit.lehre 10, 460—481 (1924). — *Lang, F. J.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 4, 419—447 (1926). — Fol. haemat. (Lpz.) 43, 95—120 (1930). — Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. 1/2. S. 895—941. 1933. — *Laurell, H.*: Zit. nach *Hammar*. — *Lewin, J. E.*: Virchows Arch. 268, 1—16 (1928). — *Lieure, C. et O. Boncin*: C. r. Soc. Biol. Paris 106, 644 (1931). — *Loeb, L.*: Physiologic. Rev. 10,

- 547 (1930). — *Löwit, M.*: Fol. haemat. (Lpz.) 4, 473 (1907). — *Maximow, A.*: Fol. haemat. (Lpz.) 4, 611—626 (1907); 8, 125—134 (1909). — Arch. mikrosk. Anat. 74, 525—621 (1909); 79, 560—611 (1912). — Klin. Wschr. 1926 II, 2193—2199. — Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. 2/1, S. 232—583. 1927. — *Marmorston-Gottesman, J.* and *J. Gottesman*: Arch. of Path. 6, 407—417 (1928). — *Meyer, R.*: Z. Zellforsch. 25, 352—372 (1936). — *Naegeli, O.*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin 1931. — *Oeller, H.*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI, 2. Teil, II. S. 995—1104. 1928. — *Pappenheim, A.*: Fol. haemat. (Lpz.) 22, 1—532 (1918); 24, 1—270 (1919). — *Parhon, C. J., M. Cahane et V. Marza*: C. r. Soc. Biol. Paris 95, 795 (1926); 96, 1177 (1926). — *Peter, H.*: Z. Anat. 104, 295—326 (1935). — *Pinner, M.*: Fol. haemat. (Lpz.) 19, 227—243 (1915). — Frankf. Z. Path. 23, 479—498 (1920). — *Popoff, N. W.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 24, 148—151 (1926—27). — *Prenant, A.*: Cellule 10 (1894). — *Regaud, Cl. et R. Crémieu*: C. r. Soc. Biol. Paris 71, 501 (1911); 72, 253 (1912). — Lyon méd. 118, 5 (1912). — C. r. Soc. Biol. Paris 74, 863, 960 (1913). — *Regaud, Cl. et A. Lacassagne*: Arch. Inst. Radium 1, 51—70 (1927—1929). — *Richter, M.* and *H. L. Jaffe*: J. of exper. Med. 47, 981—986 (1928). — *Röhlich, K.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 33, 467—484 (1933). — *Romieu, M. et A. Merland*: C. r. Soc. Biol. Paris 112, 1689 (1933). — *Rudberg, H.*: Arch. f. Anat. 1907, Suppl.-Bd., 123—174. — *Salkind, J.*: Archives de Zool. 55, 81—322 (1915). — *Schaffer, J.*: Zbl. med. Wiss. 1891. Zit. nach *Maximow*. — Zbl. Physiol. 22, 422 (1908/09). Zit. nach *Maximow*. — *Schaffer, J. u. H. Rabl*: Sitzgs.ber. Akad. Wiss. Wien 117, 289—294, 551—659; 118, 217—263, 549—628 (1909). Zit. nach *Dantschakoff*. — *Scheer, K.*: Jb. Kinderheilk. 108 (III. F. 58), H. 2, 79—86 (1925). Ref. Ber. Physiol. 32, 113 (1925/26). — Jb. Kinderheilk. 58, H. 3/4, 171—179 (1925). Ref. Ber. Physiol. 32, 772 (1925/26). — *Schrödle, H.*: Münch. med. Wschr. 1911 II, 2593. — *Ssysojew, T.*: Virchows Arch. 250, 54—68 (1924). — *Tschussownikow, N.*: Arch. exper. Zellforsch. 3, 250—276 (1927). — Z. Zellforsch. 8, 251—295 (1928). — *Weidenreich, F.*: Erg. Anat. 19, 527—892 (1909). — Arch. mikrosk. Anat. 73, 793 (1909). — Münch. med. Wschr. 1912 II, 2601. — *Weill, P.*: Arch. mikrosk. Anat. 83, 305 bis 360 (1913). — *Wituschinski, V.*: Virchows Arch. 262, 595—607 (1926). — *Yamanoi, S.*: Frankf. Z. Path. 26, 356—381 (1922). — *Ziegler, K.*: Fol. haemat. (Lpz.) 6, 113—151 (1908).