

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen (Prof. Dr. E. LETTERER)
und dem Pathologischen Institut des Katharinenhospitals Stuttgart
(Prof. Dr. W. MASSHOFF)

Untersuchungen über den Reaktionsablauf im Lymphknoten

Von

W. MASSHOFF und B. FROSCH

Mit 6 Textabbildungen in 17 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 8. Juli 1958)

In einer früheren Arbeit (MASSHOFF und RIECKERT 1954; MASSHOFF 1953) wurde gezeigt, daß der Lymphknoten bei der Maus durch wiederholte Zufuhr von menschlichem Serum in einer bestimmten und reproduzierbaren Form reaktiv abgewandelt werden kann. In weiteren Untersuchungen wurde wieder an Mäusen mit der gleichen Vorbehandlung das Verhalten der Lymphknoten studiert, um der Frage der Cytopoese und der Zelltransformation im Detail und möglichst quantitativ nachzugehen und vor allem um den Reaktionsablauf und die dabei auftretenden cellulären Äußerungen im länger dauernden Versuch zu überprüfen.

Material und Methode

Wie bei der früheren Untersuchung hat sich für die uns hauptsächlich interessierende Frage der qualitativen und bis zu einem gewissen Grade auch der quantitativen Zellanalyse das Tupf- und Ausstrichpräparat als zweckmäßig erwiesen. Auf die gleichzeitige histologische Kontrolle wurde allerdings großer Wert gelegt, um die Ausstrich- bzw. Tupfcytologie mit der Cytologie im Gewebsschnitt zu korrelieren und mit dem geweblichen Verhalten im Lymphknoten synoptisch zu erfassen, zumal da die in einem Lymphknoten zusammengefaßten verschiedenen lymphoreticulären Strukturen nicht immer einheitlich reagieren, weshalb die nur auf Cytogramme sich stützende Analyse zu Fehlschlüssen führen kann.

Über 150 weiße Mäuse beiderlei Geschlechtes (Gewicht 20—25 g) wurden in den Versuch genommen und etwa 30 Tiere zu Kontrollen herangezogen. Nach subcutaner Injektion von humanem Serum (Dosis 0,5 cm³) in die caudale Rückenpartie wurde das Verhalten der regionären Bauchwandlymphknoten untersucht. Diese Lymphknoten reagieren bei der gewählten Injektionsart prompt und gleichmäßig mit einer schon makroskopisch bald erkennbaren Vergrößerung. Der Ablauf der Reaktion wurde zunächst über einen Zeitraum von 14 Tagen verfolgt in der Weise, daß jeweils das Lymphknotenpaar von der Bauchwand von 3 Tieren 24 Std nach der letzten 1—14mal vorgenommenen Injektion untersucht wurde. Die dabei erhobenen Befunde haben uns veranlaßt, den Versuch bis auf 36 Tage auszudehnen. Dabei wurde in der gleichen Weise vorgegangen. Die über diesen Zeitraum täglich durchgeführten Injektionen wurden anstandslos vertragen. Von gelegentlichen unwesentlichen Entzündungserscheinungen am Injektionsort abgesehen, sind morphologische Auffälligkeiten an den Organen nicht aufgetreten,

lediglich ist ein allmähliches Reagieren auch anderer Lymphknotengruppen (inguinal, iliaca, paraaortal und portal) zu beobachten gewesen. Zur Amyloidose ist es bei den langfristigen Versuchen nicht gekommen.

Die spätestens nach 2—3 Injektionen eingetretene Vergrößerung der Bauchwandlymphknoten nimmt in den folgenden Tagen kontinuierlich zu und erreicht ihr Maximum zwischen dem 22. und 26. Versuchstag; der Durchmesser der geschwollenen Lymphknoten kann bis zu 7 und 8 mm erreichen gegenüber 1 bis 2 mm beim unbehandelten Tier. Mit der Vergrößerung geht eine Succulenz und eine gewisse bräunlich-graue Tönung der Knoten einher. Nach dem 22.—26. Tag nimmt überraschenderweise die Schwellung trotz der weiteren Injektion von Serum regelmäßig ab und am Ende der 5. Woche hat der Lymphknoten wieder die Größe erreicht, die etwa derjenigen des 4.—6. Versuchstages entspricht.

Sämtliche Präparate wurden für die qualitative Zellanalyse herangezogen; als besonders vorteilhaft erwies sich hierbei die Methyl-Grün-Pyronin(MGP)-Färbung, da sie nicht nur die Kernstrukturen und das Cytoplasma wiedergibt, sondern gleichzeitig histochemisch die Nucleinsäuren exakt darstellt (GÖSSNER 1949, 1952). Für die Deutung gewisser und ungewöhnlicher Kernstrukturen wurde außerdem die Feulgen-Reaktion angestellt. Für die quantitative Auswertung wurden von jedem Lymphknoten mindestens 600 Zellen eines nach einer Methode gefärbten Präparates ausgezählt und das so erzielte Ergebnis durch Differenzierung anders gefärbter Präparate desselben Falles kontrolliert.

Die für die Histologie bestimmten Lymphknoten wurden häftig in Alkohol fixiert, in Paraffin eingebettet und möglichst dünne Schnitte mit HE, Gallocyanin und MGP gefärbt; ferner wurde nach GOMORI versilbert und auch die Feulgen-Reaktion durchgeführt.

Histologie und Cytologie des normalen Lymphknotens der Maus

Hinsichtlich der qualitativen und quantitativen Analysen der Zellen des normalen Mäuselymphknotens können wir auf die Ergebnisse der früheren Untersuchung verweisen, die in zahlreichen zwischenzeitlich durchgeführten Kontrollen bestätigt wurden. Wir haben deshalb keinen Grund, von der seinerzeit mitgeteilten qualitativen Differenzierung abzugehen. Danach unterscheiden wir im normalen Lymphknoten der Maus:

- a) die *kleinen Lymphocyten* (durchschnittlicher Anteil 70—75 %),
- b) die *großen Lymphocyten* einschließlich der sog. Lymphoblasten (10—15 %),
- c) die *Reticulumzellen*; sie werden unterteilt in die großen und kleinen und diese wiederum nach ihrem Verhalten bei der MGP-Färbung in solche mit und ohne Pyroninophilie (m. P.; o. P.). Die kleinen Reticulumzellen m. P. machen etwa 10 % aus, die großen Pyroninophilen 2—3 %. Wiederum etwa 2—3 % der kleinen und großen Reticulumzellen sind nicht pyroninophil. Das Gesamt der Reticulumzellen beträgt also 14—16 %.

Die Zahl der Reticulumzellen ist etwas größer als bei den früheren Auszählungen; dies ist wohl zurückzuführen auf die viel größere Zahl der diesen Mittelwerten zugrunde liegenden Untersuchungen und zum

anderen auf die unterdessen verbesserte Technik der MGP-Färbung der Ausstrich-Präparate.

Die bis jetzt genannten Zellen machen im Cytogramm etwa 94 bis 96% aus. Der Rest entfällt auf Endothelzellen, auf inkonstant vorkommende Übergangs- und Plasmazellen sowie Mastzellen. Auf morphologische Charakteristica der verschiedenen Zellformen wird später noch einzugehen sein.

Vorbemerkungen zur cytologischen Auswertung

Für die Differenzierung der verschiedenen im reaktiv veränderten Lymphknoten auftretenden Zelltypen waren naturgemäß morphologische Merkmale bestimmend und als solche wurden Größe und Form von Zellen und Kernen, Strukturierung des Kerns und des Cytoplasma sowie das färberische Verhalten der Zellbestandteile zugrunde gelegt. Nach diesen Kriterien sind Gruppen von Zellen aufgestellt worden, die jeweils identische oder weitgehend identische Zellbilder umfassen. Dieses bei der Zellanalyse des normalen Lymphknotens durchgeführte Prinzip wurde auch für den gereizten Lymphknoten und für die dabei auftretenden neuen Zelltypen beibehalten. Hierbei hat es sich jedoch als notwendig erwiesen, eine weitere Kategorie von Zellen einzufügen. Diese Kategorie betrifft Zellelemente, die hinsichtlich Größe und Form den kleinen Reticulumzellen nahestehen, bezüglich ihres Kernverhaltens aber Beziehungen zu den Plasmazellen erkennen lassen. Wir haben diese Zellen als Übergangszellen bezeichnet und identifizieren sie mit den "Transitional cells" von A. FAGRAEUS (1948). Läßt sich diese Zellkategorie noch einigermaßen exakt gestaltlich definieren, so gibt es andererseits im Lymphknoten, der sich unter den Versuchsbedingungen verändert, jenseits dieser und der übrigen oben genannten Gruppen Zellen, deren eindeutige Zuordnung Schwierigkeiten bereitet. Die Struktur dieser manchmal vielleicht einheitlich erscheinenden aber in Einzelmerkmalen oder in der Konstellation von Merkmalen sich verschieden verhaltenden Zellen könnte dazu verleiten, derartige Elemente als Sonderformen anzusprechen und sie unter Umständen auch mit einem besonderen Namen zu belegen. Es wurde schon früher — im Gegensatz zu den Auffassungen mancher Hämatologen — der Standpunkt vertreten, daß dies nicht gerechtfertigt ist, weil bei einem derartigen Vorgehen Deutungen unterstellt werden, die mit den tatsächlichen Verhältnissen nicht übereinstimmen; dies betrifft insbesondere die Cytopoese (MASSHOFF und RIECKERT 1954, MASSHOFF 1953, 1955, 1958).

Nach der systematischen Analyse der cytologischen und histologischen Bilder sind wir der Meinung, daß die in Rede stehenden Zellen strukturelle Varianten der in definierte Gruppen eingeteilten Zellen sind. Bei der Klassifizierung dieser Zellen sind wir so vorgegangen, daß die Hauptstrukturen für die Zuordnung in die Zellgruppen maßgebend waren, zu denen die engsten gestaltlichen Beziehungen bestehen. Eine Zelle beispielsweise, die der Übergangszelle ähnlich ist, deren Kern aber jenem der kleinen Reticulumzelle nahesteht, wurde demzufolge der Gruppe der kleinen Reticulumzellen zugerechnet. Dieses Vorgehen erschien uns um so berechtigter, als wir bei der fortlaufenden Überprüfung des Reaktionsablaufes den ständigen Strukturwandel und das fließende Ineinanderübergehen mancher Zellformen feststellen konnten. Dies läßt sich im besonderen zeigen beim Auftreten der Plasmazellen. In der fortlaufenden cyto- und histologischen Kontrolle des reagierenden Lymphknotens und in der dadurch möglichen Einsichtnahme in die Prozeßdynamik mit der Vermehrung von Zellen und dem auffälligen Wandel

des Zellbildes sehen wir den besonderen Vorteil unserer Untersuchung und glauben, daß auf diesem Wege zuverlässigere Aussagen über das reaktive Verhalten im lymphatischen Gewebe und dessen Zellen möglich sind als aus der einmaligen oder bestenfalls mehrmaligen cytologischen Untersuchung von z. T. pathologisch veränderten menschlichen Lymphknoten, die bisher von klinisch-hämatologischer Seite fast ausschließlich zur Deutung der cellulären Vorgänge herangezogen worden sind. Wir sehen in unserer Versuchsanlage auch eine zweckmäßigere Grundlage für die umstrittene Frage der Cytopoese. Zwischen der typischen ausgereiften Plasmazelle und der kleinen Reticulumzelle beispielsweise lassen sich bei der dynamisch orientierten Betrachtung die verschiedenen, mehr oder weniger gut definierten Zwischenformen ohne weiteres erkennen, ebenso zwischen der Reticulumzelle und der Übergangszelle sowie auch zwischen der Plasmazelle und der Übergangszelle. Die Berechtigung, eine cytogenetisch determinierte plasmazellbildende Reihe anzunehmen, möchten wir deshalb sehr in Frage stellen.

Quantitative Cytologie

Statt einer tabellarischen Zahlenübersicht geben wir in der Abb. 1 eine graphische Darstellung, aus der der prozentuale Anteil der ver-

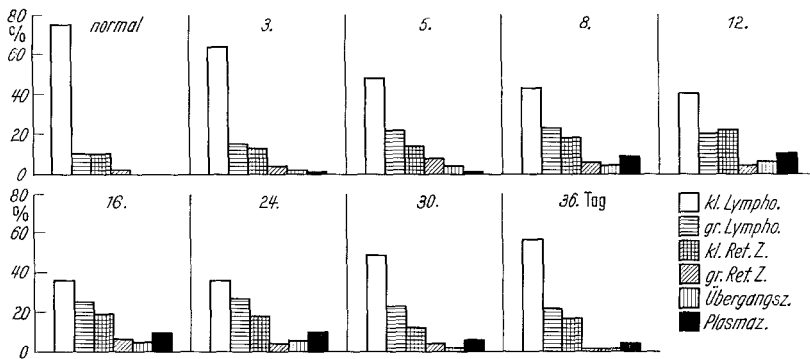


Abb. 1. Quantitative Zellverschiebung während des Versuches

schiedenen Zellformen im reaktiv abgewandelten Lymphknoten für bestimmte Tage der Versuchszeit ersichtlich ist. Außer der Zellverteilung an den einzelnen Tagen ist auch die „Zellbewegung“ während der Beobachtungszeit aus der Darstellung erkennbar.

Die quantitative Auswertung hat einen interessanten Einblick in das reaktive Verhalten des Lymphknotens vermittelt und ein überraschendes Ergebnis gezeigt. Die normalerweise im Lymphknoten vorherrschenden kleinen Lymphocyten fallen in den ersten 6 Tagen des Versuches kontinuierlich ab und verringern sich gegenüber der Ausgangszahl um rund die Hälfte. Zwischen dem 7. und dem 24. Tage bildet sich ein etwa gleichbleibendes Lymphocytenniveau aus (zwischen 35 und 40% gegenüber 75% beim Normaltier), und danach steigt die Zahl der kleinen Lymphocyten stetig an, um am Ende des Versuches einen Wert von 57% zu erreichen. Die großen Lymphocyten verhalten

sich, allerdings in gegensinniger Weise, korrespondierend. Mit der prozentualen Abnahme der kleinen Lymphocyten nimmt die Zahl der großen Lymphocyten zu, um sich mit dem Wiederanstieg der kleinen Lymphocyten im letzten Drittel der Versuchszeit wieder zu verringern. Dieses gegenläufige Verhalten der großen und kleinen Lymphocyten erscheint vor allem im Hinblick auf die Tatsache beachtenswert, daß Zunahme der kleinen und Abnahme der großen Lymphocyten gegen Ende des Versuches trotz ununterbrochener Serumzufuhr eintreten. Diese aus den Cytogrammen sich ergebende und in ähnlicher Form auch für die anderen Zellen zutreffende Entsprechung steht mit den noch zu erläuternden histologischen Befunden gut in Einklang. In dem aufgezeigten Verhältnis zwischen den großen und kleinen Lymphocyten scheint sich eine gewisse gesetzmäßige Beziehung dieser Zellen zu offenbaren.

Auch das Verhalten der kleinen Reticulumzellen, der Übergangs- und der Plasmazellen weist auf bestimmte Zusammenhänge hindeutende Züge auf, selbst wenn man aus einer prozentualen Auswertung nur mit Zurückhaltung Schlüsse ziehen darf..

Die kleinen Reticulumzellen mit Pyroninophilie nehmen an Zahl zunächst ständig zu, erreichen ein gegenüber der Ausgangslage verdoppeltes Niveau und fallen gegen Ende des Versuchs deutlich ab. Bei einer graphischen Darstellung zeigt die Verlaufskurve der kleinen Reticulumzellen m. P. ein dem der großen Lymphocyten völlig kongruentes Verhalten. Dazu verhält sich wiederum kongruent die Zellbewegung der Übergangs- und Plasmazellen.

Die kleinen Reticulumzellen m. P. sind um den 14. Versuchstag verdoppelt, halten sich über 10 Tage annähernd auf dieser Höhe, um sich dann wieder dem Ausgangswert zu nähern. Übergangszellen werden mit Sicherheit erst am 3. Versuchstag gefunden. Die höchsten Werte erreichen sie zwischen dem 7. und 26. Tag, um dann ebenfalls wieder abzunehmen. Zwischen den Übergangszellen und den Plasmazellen, die erstmals ebenfalls am 3. Versuchstag gefunden werden und die gleichfalls zwischen dem 7. und 26. Tag ihr Maximum erreichen und dann absinken, ist eine Beziehung ganz offensichtlich.

Über die Bewegung der großen Reticulumzellen m. P. etwas Zuverlässiges auszusagen, ist schwierig; einmal weil ihr prozentualer Anteil sehr klein ist und zum anderen, weil die quantitative Verschiebung sich in sehr engen Grenzen hält und deshalb nicht sicher verwertbar ist. Dies gilt insbesondere auch für die großen und in gleicher Weise für die kleinen Reticulumzellen ohne Pyroninophilie.

Ins Gewicht fallende und verwertbare Verschiebungen der Endothelzellen und der Mastzellen wurden im Ausstrichpräparat nicht beobachtet, ihr prozentualer Anteil ist sehr gering. Die Mastzellen wurden eigens registriert, die Endothel-

zellen dagegen nicht, da sich für die letztgenannten in zahlreichen Auszählungen stets gleichbleibende Werte ergeben hatten. Für die Mastzellen schien sich zunächst ein bestimmtes Verhalten abzuzeichnen, was sich indessen nicht bestätigte. In den Ausstrichen ist das Vorkommen dieser Zellen höchst inkonstant; außerdem zeigte sich bei der vergleichenden Histologie, daß ein nicht geringer Teil der im Cytogramm nachgewiesenen Mastzellen aus der Lymphknotenkapsel und deren Umgebung stammte. Die ausschließliche Herkunft dieser Zellen aus dem lymphoreticulären Gewebe erschien damit zumindest in Frage gestellt.

Histologie

Auf die Notwendigkeit der Kontrolle der im Cytogramm gewonnenen Zahlen durch das histologische Präparat wurde schon hingewiesen. Die Auswertung der Ausstrichpräparate gewährt einen bemerkenswerten Einblick in die unter konstanten Bedingungen erzielten Bewegungen des quantitativen und qualitativen Zellbildes während des Reaktionsablaufes, sagt aber nichts darüber aus, in welchen Anteilen des Lymphknotens diese Bewegungen vor sich gehen.

Es erscheint notwendig, noch einmal zu unterstreichen, daß das im Lymphknoten zusammengefügte lymphoreticuläre Gewebe aus verschiedenen Anteilen mit eigenen Strukturen besteht und mit anscheinend auch besonderer Bedeutung für die Physiologie und Pathologie. Zu diesen Strukturelementen gehören die Markstränge, die Rindenknötchen und die dem Lymphknoten das spezifische Gepräge verleihenden Sinus. Die Reaktionsmöglichkeiten dieser Anteile sind, wie die vielfältige Erfahrung der humanen Pathologie lehrt, offenbar sehr verschieden. Uns kam es darauf an, die im Tupf- bzw. Ausstrichpräparat erkennbare quantitative und qualitative Zellbewegung bestimmten geweblichen Formationen des Lymphknotens zuzuordnen.

Das nachfolgende Ergebnis der histologischen Untersuchung faßt die Auswertung aller Schnittpräparate zusammen.

Das Bild des normalen Lymphknotens der Maus ändert sich histologisch bereits nach der ersten und deutlich nach der zweiten und den folgenden Injektionen (s. Abb. 2a—f).

Zunächst tritt eine Art von Entfaltung der Sinus und eine klarere Gliederung in Rinden- und Markzone zutage. Nach der 1. Injektion erscheinen in den Marksträngen einzelne neue pyroninophile Zellen, während die Rinde Zellen dieser Art über den normalen Bestand hinausgehend noch nicht aufweist. Diese pyroninophilen Zellen vermehren sich in der Folge laufend, gleichzeitig wird das Zellgefüge in den Marksträngen aufgelockert und die kleinen lymphocytären Rundzellen liegen weit auseinandergedrängt. Hierbei gewinnt man den Eindruck, daß die Zahl der Lymphocyten laufend abnimmt. Dieser Eindruck wird bekräftigt durch den nicht seltenen Befund einer beträchtlichen Anreicherung von Lymphocyten in den Sinus. Erst um den 5. Tag greift die Zellaktivierung von den Marksträngen auch auf die Rinde über, und hier zeigt sich das gleiche Bild der Umwandlung wie in den Markzonen.

Während in der Folge die reticulumzellige Proliferation in den Marksträngen kontinuierlich fortschreitet und verschiedenartige freie Rundzellen mit Pyroninophilie unter gleichzeitiger Verminderung der Zahl der kleinen Lymphocyten

erscheinen, geht diese Umwandlung in den Rindenschichten viel langsamer vor sich. Die reticuluzellige Neubildung ist locker, das silberfärbbare Netz erscheint weit und wie gedehnt. In den Maschen dieses Netzes erkennt man freie runde Zellen

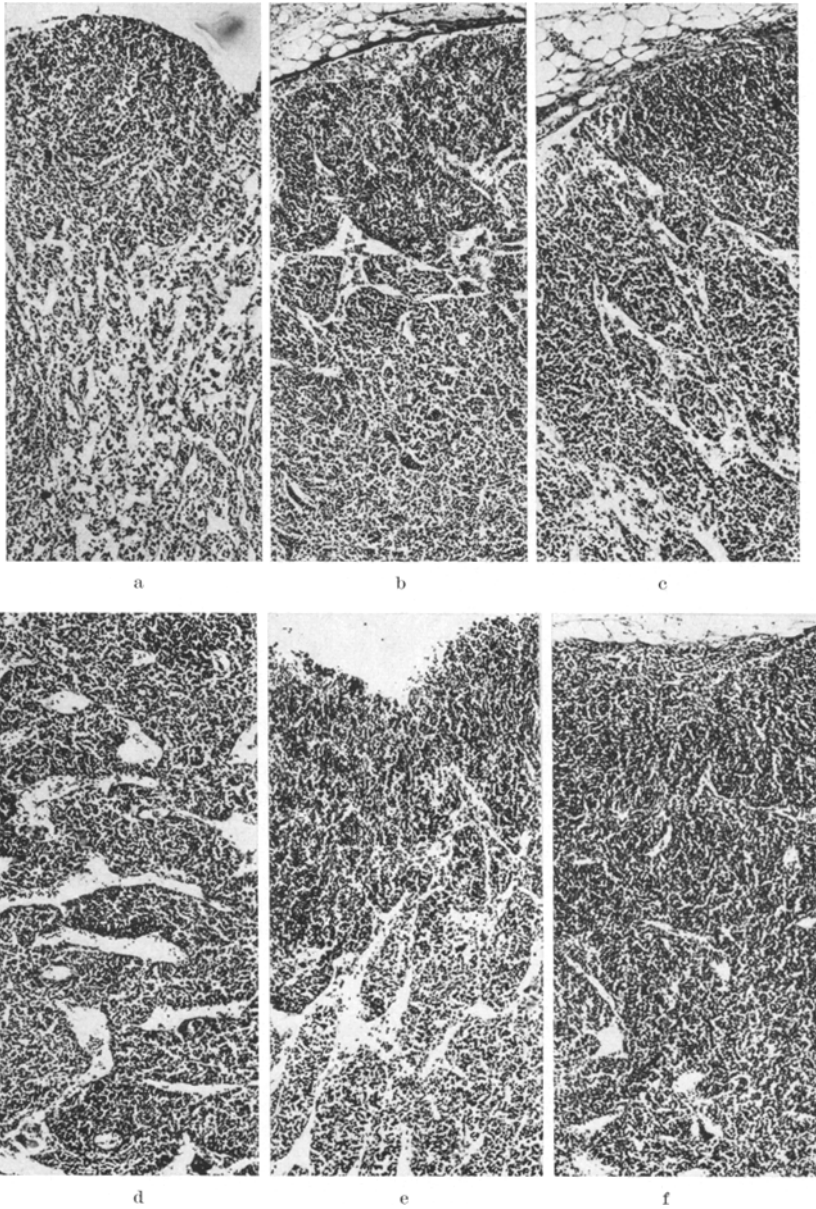


Abb. 2a—f. Rinde und Mark des Lymphknotens während des Versuches (Vergr. ca. 65 \times).
a) Kontrolle; b) 5. Tag; c) 7. Tag; d) 24. Tag; e) 30. Tag; f) 35. Tag

mit Unterschieden hinsichtlich ihrer Cytoplasma- und Kernstruktur. Unter diesen freien Zellen lassen sich die kleinen Reticulumzellen mit P., lymphoblastenartige Elemente und Übergangszellen sowie Vorstadien von Plasmazellen gut unterscheiden. Die Rinde wird im Laufe des Versuches mehr und mehr in die Umwandlung einbezogen, die Follikel treten anfänglich mit der sich anbahnenden reticulumzelligen Proliferation in der Rinde stärker hervor, und manchmal vermeint man eine Zunahme von Knötchen zu sehen. Ein bestimmtes gesetzmäßiges Verhalten der Knötchen ist allerdings nicht erkennbar. Sekundärknötchen können in Follikeln gelegentlich angetroffen werden. Mit zunehmender reticulumzelliger Proliferation in der Rinde werden die folliculären Strukturen mehr und mehr verwischt.

Zwischen dem 12. und 24. Tag ist die reticulumzellige Proliferation im Mark und in der Rinde sehr ausgeprägt, die Rinde enthält aber im Gegensatz zu den Marksträngen stets noch reichlich Lymphocyten. In dieser Zeit findet man gelegentlich einzelne große Follikel mit mehr oder weniger deutlichen Sekundärknötchen; die Abgrenzung dieser Follikel gegen die stark aktivierte Umgebung ist allerdings unscharf, weil die Neubildung von Reticulumzellen auch die Lymphocytenzone der Knötchen erfaßt hat.

Typische Plasmazellen sind erstmals am 4. Tag sicher nachweisbar, ihre Zahl nimmt ständig zu, wobei alle Vorstufen plasmacellulärer Elemente in den Markstrahlen anzutreffen sind. Die Beziehung der während der reaktiven Umwandlung entstehenden Plasmazellen zu den proliferierten Reticulumzellen tritt einmal aus quantitativen Verhältnissen und zum anderen aus der allmählichen Umformung der kleinen Reticulumzellen zu den verschiedenen plasmacellulären Vorstufen auch im Schnitt deutlich hervor. Hauptsächlich liegen die Plasmazellen in den Marksträngen.

Die Rand- und Intermediärsinus lassen, von der Entfaltung in den ersten Tagen des Versuchs abgesehen, auffällige Reaktionen vermissen.

Jenseits des 24. Tages ändert sich das histologische Bild; die Zellproliferation kommt offensichtlich zum Stillstand und es beginnt sich eine Rückbildung anzubahnen. Zunächst nimmt die Zahl der Reticulumzellen in der Rinde ab, deren Ausprägung sich wieder der ursprünglichen Form nähert, ohne daß sich dabei ein bestimmtes Verhalten der Knötchen erkennen ließe. Daran schließt sich die Abnahme der Zahl der Reticulumzellen in den Marksträngen an und in gleichem Maße nimmt die Zahl der kleinen Lymphocyten wieder zu; ihr Wiederauftreten erfolgt in einer teils diffusen, teils mehr herdförmigen Art. Das silberfärbbare Gerüst wird enger, die Lymphocyten sind aus den Sinus geschwunden. Der Lymphknoten selbst wird kleiner. Mit der Abnahme der Zahl der kleinen Reticulumzellen und der großen Lymphocyten vermindert sich auch die Zahl von Übergangs- und Plasmazellen. In der Rinde werden die z.T. Reaktionszentren enthaltenden Follikel wieder deutlich abgrenzbar. Am Ende des Versuches bietet der Lymphknoten ein Bild wie etwa um den 5.—6. Versuchstag. Mastzellen sind innerhalb des normalen und reaktiv umgewandelten lymphatischen Gewebes einzeln nachweisbar, jedoch lassen sich bestimmte Verhaltensweisen nicht erkennen. Die im Cytoogramm registrierten Mastzellen stammen — worauf schon hingewiesen — zu einem wesentlichen Teil aus der Kapsel bzw. dem umgebenden Gewebe des Lymphknotens, wo nämlich histologisch die Zahl der Mastzellen verhältnismäßig groß und einigermäßen konstant ist.

Für die Erkennung des Ausmaßes und der Art der zelligen Abwandlung des Lymphknotens hat sich die MGP-Färbung als besonders geeignet erwiesen, vor allem weil die cytoplasmatische Pyroninophilie als Kriterium zur Differenzierung der verschiedenen Zellen herangezogen werden kann.

Bezüglich der großen Reticulumzellen mit Pyroninophilie, über deren quantitatives Verhalten aus den schon genannten Gründen Aussagen nur mit Einschränkung möglich sind, läßt sich an Hand der Histologie feststellen, daß sie sich parallel zu den kleinen Reticulumzellen verhalten, d. h. sich im ersten Versuchsdrittel leicht vermehren, dann auf einem bestimmten Niveau verharren, um anschließend wieder geringer zu werden; ihre Zahl erweist sich auch im Schnittpräparat als wesentlich kleiner als die der kleinen Reticulumzellen.

Besprechung der cyto- und histologischen Befunde

Die nach subcutaner Seruminjektion im regionären Lymphknoten sich einstellende Reaktion und ihr Verlauf spiegeln sich im Cytogramm in einer bestimmten quantitativen und qualitativen Zellbewegung wieder, die nach dem histologischen Bild im wesentlichen an celluläre Vorgänge in den *Marksträngen* gebunden ist. Diese Einheiten des Lymphknotens sind in unserem Versuch also der eigentliche Reaktionsort. Hier beginnt sich schon nach der 1. Injektion das Zellbild zu verändern und hier tritt schließlich ein Zustand einer weitgehenden Abwandlung der ursprünglichen cellulären Zusammensetzung ein. Erst später und in geringerem Umfange wird davon auch die Rindensubstanz erfaßt.

Die *Rindenknötchen* sind von dem reaktiven Prozeß anscheinend nur passiv betroffen insofern, als die reticulumzellige Aktivierung aus der Umgebung allmählich auf ihre Peripherie übergreift; wir haben jedenfalls in unseren Versuchen keine sicheren Befunde erheben können, die für ein selbständiges Reagieren dieser Formationen sprächen. Diese Feststellung ist von einer gewissen Bedeutung, da die während des Versuches aufgetretene Vermehrung der großen Lymphocyten und Reticulumzellen somit wohl nicht auf eine Reaktion der Primär- oder Sekundärknötchen bezogen werden kann. Die *Sinus* mit ihren Zellen sind an der Reaktion nicht auffällig beteiligt; die stärkere Entfaltung ihrer Lichtungen ist für die hier interessierenden Fragen ohne Bedeutung.

Die weitgehende Beschränkung der Reaktion auf die Markstränge erwies sich für die Charakterisierung der cellulären Vorgänge als besonders günstig. Die Reaktion läuft im ganzen gesehen in der Weise ab, daß die kleinen Rundzellen in zunehmendem Maße verschwinden und an ihre Stelle größere Zellen treten. Hierbei wird das faserige Grundnetz ausgeweitet und seine Maschen werden von Zellen ausgefüllt, die sich hinsichtlich Größe und Form sowie Beschaffenheit von Cytoplasma und Kern verschieden verhalten und unterscheidbar sind, wenn letzteres z. T. histologisch auch nur möglich ist auf Grund des verschiedenen Gehaltes an pyroninophilen Substanzen im Cytoplasma.

Von dem *Strukturwandel in den Marksträngen* sollen die Abb. 3a—d einen Eindruck vermitteln. Aus ihnen wird die Volumenzunahme der Markstränge während des Versuches ersichtlich und die damit anschei-

nend Hand in Hand gehende stärkere Entfaltung der Sinus, aus Abb. 3d außerdem die bereits deutliche Abnahme des Markstrangvolumens und der Sinusweite am 34. Tag. Daß die Volumenzunahme der Markstränge

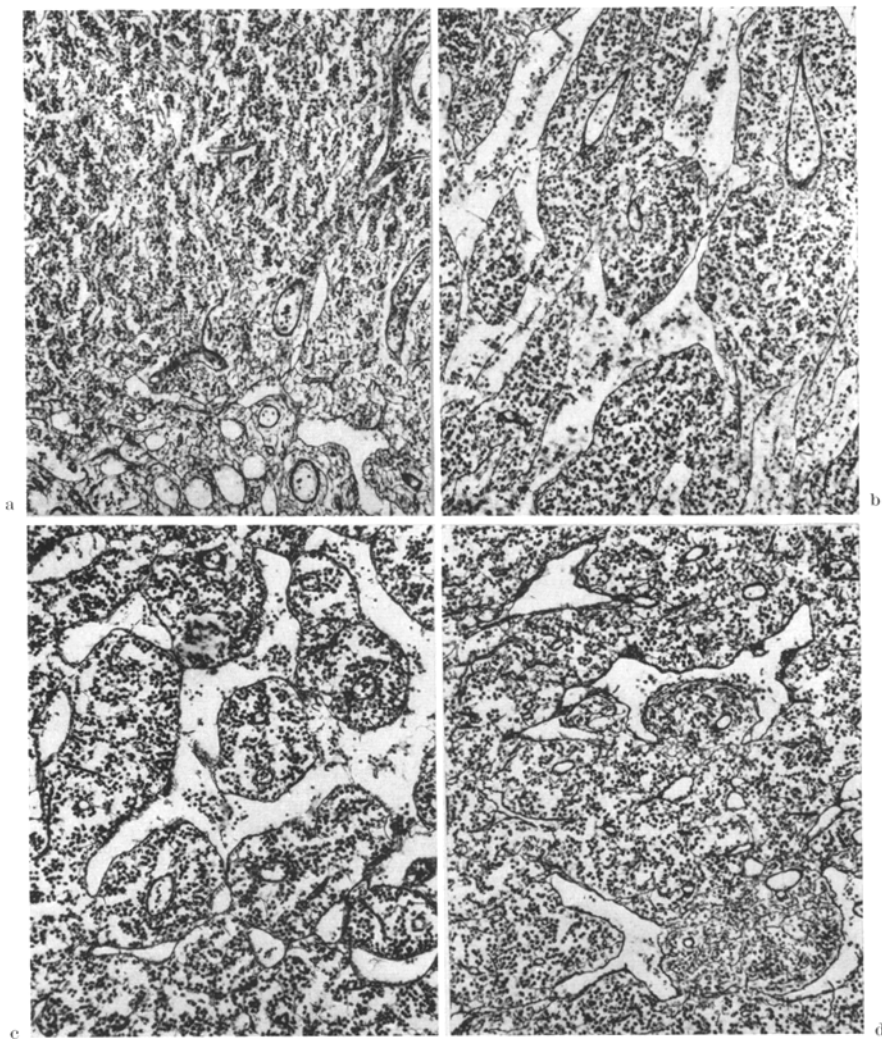


Abb. 3 a—d. Markstränge und Intermediärsinus (Vergr. ca. 120 \times). a) normal; b) nach 6 Tagen; c) nach 26 Tagen; d) nach 34 Tagen

durch eine Zellzunahme, nicht etwa nur durch eine Vermehrung der ungeformten zwischenzelligen Substanz bedingt ist, dürfte aus dem Vergleich der Abbildungen deutlich werden.

Die durch die *reticulären Fasergitter* gewissermaßen gegebenen Einheiten der Markstränge vergrößern sich, die Fasern werden dünner, z. T. schlechter darstellbar und manchmal scheint es, als ob die Fasern des Netzes sich verlieren. Ob dieses Netz seine Kontinuität wirklich aufgibt, oder ob ein solches Phänomen vorgetäuscht ist, muß dahingestellt bleiben (vgl. Abb. 4a—d). Wahrscheinlich handelt es sich nur um die Folge einer unzulänglichen Darstellbarkeit, wobei wir allerdings bemerken möchten, daß mit verschiedenen Verfahren eine Klärung dieser Frage nicht herbeigeführt werden konnte. Eine Neubildung von Fasern haben wir nicht beobachten können.

In den durch die Fasergitter charakterisierbaren Einheiten sind Zellen zu unterscheiden, die mit dem Netz in Verbindung stehen und solche, die innerhalb desselben liegen und einen Zusammenhang mit Fasern nicht erkennen lassen. Die erstgenannten vergrößern sich, runden sich ab und lösen sich aus dem netzigen Verband, wobei wir jedoch das von FRIESE (1953, 1956) beschriebene Phänomen des Faser- aufbruches nicht gesehen haben. Die kontinuierlich verfolgte Entwicklung spricht dafür, daß zunächst im netzigen Faserverband fixierte Elemente aktiviert und zur Vermehrung angeregt werden, und daß die neuentstandenen Zellen als freie Zellen innerhalb des Gitternetzes zu liegen kommen. Ob hierbei eine cytoplasmatische Verbindung der Zellen untereinander in der von FEYRTER (1952, 1955, 1957) auf Grund seiner Studien an mit saurem Hämatoxylin gefärbten nativen Gefrierschnitten postulierten Form besteht, können wir mangels entsprechender Untersuchungen nicht entscheiden. Wir nehmen an, daß die von den Fasernetzen eingeschlossenen freien Zellen sich in einem ähnlichen unstrukturierten zwischenzelligen Milieu befinden wie die blutzellenbildenden Elemente im Knochenmark.

Wir versuchten im histologischen Schnitt die cellulären Verhältnisse in den Marksträngen zur Kontrolle der aus den Cytogrammen gewonnenen Ergebnisse im einzelnen zu analysieren. Bei entsprechender Technik und vor allem bei der Anwendung verschiedener Färbefahrverfahren läßt sich *im Schnitt eine qualitative Differenzierung* der gewünschten Art ohne weiteres durchführen. Wie bereits aus den beigefügten Abb. 3a—d und 4a—d zu ersehen, ist das Zellbild in den Marksträngen ziemlich uneinheitlich. Diese Uneinheitlichkeit bezieht sich nicht nur auf die Zellgröße sondern auch auf die Struktur von Cytoplasma und Kern.

Nach den Zellanalysen im histologischen Schnitt kommen wir zu dem Ergebnis, daß die cellulären Vorgänge in den Marksträngen mit den aus der Auswertung der Cytogramme gezogenen Schlüssen übereinstimmen. Dies betrifft sowohl die qualitative Zellbewegung als auch den phasischen Ablauf der Reaktion.

Wir sind in der Weise vorgegangen, daß die in bestimmten Flächeneinheiten der Markstrahlen gelegenen Zellen mit der Ölimmersion ausgezählt und differenziert wurden. Einen Ausschnitt der Ergebnisse gibt die Tabelle 1. Aus ihr sind prozentuale Verteilung der einzelnen Zellarten und absolute Zahl der Zellen in der untersuchten Flächeneinheit ersichtlich.

Ein Vergleich mit dem Ergebnis der Auszählung der Cytogramme (vgl. Abb. 1) führt zu einer interessanten Feststellung. Wie schon bemerkt, ist das *qualitative korrespondierende Verhalten* zu bestätigen. In quantitativer Hinsicht jedoch ergeben sich nicht unerhebliche Differenzen. In den Marksträngen fällt die Zahl der kleinen Lymphocyten wesentlich stärker ab, als dies aus den Cytogrammen hervorgeht; die Zahl der kleinen Reticulumzellen m. P., der Übergangs- und Plasmazellen nimmt dagegen in viel stärkerem Maße zu. Eine quantitative Divergenz besteht in einer eindrucksvollen Form für die großen Lymphocyten. Der bei der Markstrahlauszählung viel stärker in Erscheinung tretende Ab-

Tabelle I

	5. Tag			22. Tag			25. Tag			33. Tag			36. Tag		
Kleine Lymphocyten .	38,5	38,6	40,0	3,4	7,7	6,6	5,2	5,9	4,3	21,4	22,3	18,6	26,9	29,6	31,0
Große Lymphocyten .	18,4	24,0	20,0	5,3	5,0	3,8	4,2	3,2	3,0	13,2	14,1	12,3	17,3	15,2	12,5
Kleine Reticulumzellen mit Pyroninophilie .	27,7	24,7	25,2	51,7	50,0	37,5	36,3	48,3	49,0	42,7	37,0	41,3	33,1	32,2	33,5
Kleine Reticulumzellen ohne Pyroninophilie	—	—	—	—	—	0,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Große Reticulumzellen mit Pyroninophilie .	6,3	6,0	6,6	7,9	11,3	15,4	14,6	3,2	4,0	2,3	5,5	6,8	6,9	6,3	4,0
Große Reticulumzelle ohne Pyroninophilie	—	—	—	—	—	0,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Übergangszellen . . .	2,5	1,8	2,8	13,9	10,5	15,0	15,2	12,4	14,0	8,2	7,3	7,2	5,2	6,9	8,5
Plasmazellen	4,1	2,3	2,5	14,6	12,8	16,6	20,2	24,0	23,0	10,9	11,4	10,9	5,6	5,7	7,5
Endothelzellen . . .	2,5	3,6	3,9	2,7	4,6	3,5	3,6	4,4	3,6	1,8	1,8	2,2	3,9	3,7	4,0
Absolute Zahl (pro Markstrahl-Blickfeld)	223	216	203	257	222	235	189	247	298	221	217	217	226	225	202
Mitosen	3	1	2	3	4	3	4	3	4	1	1	1	0	1	0
Kernausstülpungen und Zwergkerne . .	9	4	7	15	16	14	18	20	23	12	16	13	8	6	11

fall der Lymphocyten als im Cytogramm hängt offensichtlich mit der Tatsache zusammen, daß die Abnahme dieser Zellen je nach Struktureinheit des Lymphknotens in einem unterschiedlichen Ausmaß erfolgt und daß die Lymphocytenverminderung in der Rinde nicht in gleichem Maße vor sich geht wie im Mark. Auch die quantitativen Differenzen der übrigen Zellformen sind offenbar aus der Verschiedenartigkeit der einzelnen Formationen des Lymphknotens zu erklären. Aus dem Vergleich zwischen Cytogramm und Histologie ergibt sich beispielsweise für die großen Lymphocyten, daß ihre aus dem Cytogramm zu erschließende Vermehrung nicht allein auf die Markstränge bezogen werden kann sondern im wesentlichen aus der Reaktion der Rinde resultieren muß.

Ob das verschiedene reaktive Verhalten von Rinde und Mark lediglich zeitlich bedingt ist, oder auf strukturabhängige Funktionsunterschiede hinweist mit u. U. auch voneinander abweichenden cytopoetischen Potenzen, ist eine vorerst noch offene Frage: Die bekannte Tatsache, daß in der Rinde Primär- und Sekundärknötchen „kommen und gehen“ (EHRICH 1929), könnte in diesem Sinne sprechen. Vielleicht weist die Beobachtung, daß bei der Zellumwandlung in den Marksträngen Übergangs- und Plasmazellen reichlich erscheinen, dagegen nicht oder nur wenig in der Rinde trotz einer auch hier eingetretenen reticulumzelligen Aktivierung, in die gleiche Richtung.

Während der zelligen Umwandlung der Markstränge enthalten die angrenzenden *Intermediärsinus* häufig größere Mengen von Zellen, die überwiegend kleine Lymphocyten z. T. auch größere Rundzellen darstellen (s. Abb. 3b). Zu Beginn des Versuches sind die in den Sinus auftretenden Lymphocyten wahrscheinlich aus den Markstrahlen abgewandert oder durch den Proliferationsdruck abgedrängt. Später, wenn das Mark weitgehend von Lymphocyten entblößt ist, erfolgt offenbar die Einschwemmung in die Sinus aus der Rinde, in der die Lymphocytopoese anscheinend in der gewöhnlichen Form weiter abläuft.

Es drängt sich nunmehr die Frage auf: Was ist auf der cellulären Ebene in den Marksträngen eigentlich vor sich gegangen? Man könnte zunächst daran denken, daß sich unter den Bedingungen des Experimentes die in dem Gitternetz gelegenen Lymphocyten *umgewandelt* hätten entsprechend der Vorstellung von der Modulationsfähigkeit dieser Zellen (KLIMA 1949, 1952, 1953). Dies halten wir nicht für zutreffend. Nach allgemeinen cytologischen Kriterien ist der Lymphocyt als eine ausdifferenzierte und damit spezialisierte sowie als eine am Ende des Lebenscyclus stehende Zelle zu betrachten, von der nicht anzunehmen ist, daß sie zu einer Art Redifferenzierung fähig ist. Außer diesem Argument (s. EHRICH 1956), glauben wir auch spezielle Gesichtspunkte ins Feld führen zu können; eine einfache Umwandlung von Lymphocyten in verschiedene andersgeartete Zelltypen ist mit den gegebenen quantitativen Verhältnissen nicht recht in Einklang zu bringen, ab-

gesehen davon, daß offensichtlich das Auftreten neuer Zellen mit einer Abwanderung von Lymphocyten verbunden ist.

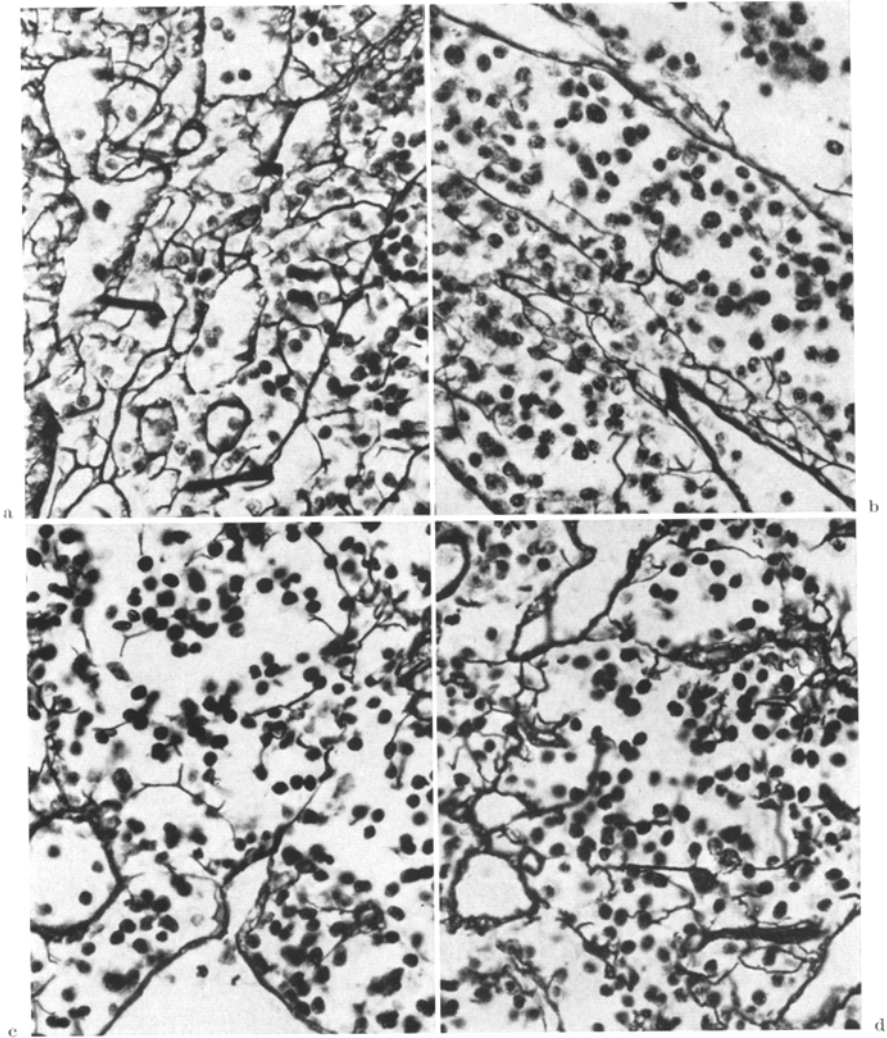


Abb. 4a—d. Markstränge nach Versilberung (Vergr. ca. 450 \times) (vgl. Abb. 2a—d). a) normal; b) nach 6 Tagen; c) nach 26 Tagen; d) nach 34 Tagen

Das histologische Bild mit der Volumen- und Zellzunahme der Markstrahlen weist unseres Erachtens eindeutig auf eine *Zellneubildung* hin. Dasjenige Element mit der signifikanten Zunahme innerhalb der Markstrahleinheit und mit der nachweisbaren größten Teilungsrates ist

die kleine Reticulumzelle, und wir sehen deshalb in ihr die für die Umwandlung der Markstrahlen entscheidende Zelle. In Abhängigkeit von der Zahl der kleinen Reticulumzellen erfolgt das Auftreten der von uns als Übergangszellen bezeichneten Elemente und der Plasmazellen. Die zeitlichen und die quantitativen Beziehungen zwischen den kleinen Reticulumzellen einerseits, Übergangs- und Plasmazellen andererseits, den nicht sicher zu führenden Nachweis von Mitosen in den letztgenannten Zellen interpretieren wir in dem Sinne, daß Übergangs- und Plasmazellen sich von der kleinen Reticulumzelle herleiten und daß sie besondere Differenzierungsformen dieser Zelle darstellen. Die nach Abklingen der Reaktion auf Kosten der Übergangs- und Plasmazellen an Zahl wieder zunehmenden kleinen und großen Lymphocyten möchten wir ebenfalls auf die Funktion der Reticulumzelle beziehen.

Von der cellulären Seite gesehen, halten wir also die *kleine Reticulumzelle für den Träger der Reaktion in den Markstrahlen*. Diese Zelle ist offensichtlich das reaktionsfähigste Element im lymphoreticulären Gewebe; sie besitzt die größte Teilungsrate und ihr scheint außerdem eine besondere funktionelle und strukturelle Plastizität eigen zu sein (MASSHOFF 1953, 1955, 1958; SCHALLOCK 1954), die je nach den Umständen Zellen verschiedener Differenzierung entstehen lassen kann, ohne daß für sie eigene cytogenetische Reihen oder Stammzellen zu postulieren wären.

Für die geschilderten cellulären Vorgänge im reaktiv veränderten Lymphknoten haben wir die Bezeichnung *zellige Transformation* vorgeschlagen und damit die aus der reaktiven Proliferation der Reticulumzellen resultierenden Rundzellen und ihre Verschiedenartigkeit als eine Folge der jenseits der physiologischen Aufgaben liegenden Leistung des lymphoreticulären Gewebes charakterisieren wollen.

Mit diesem Punkt steht das Problem der *Cytopoese im lymphoreticulären Gewebe* in engstem Zusammenhang. Wenn allgemein und zu Recht angenommen wird, daß physiologisch der Lymphknoten der Lymphocytopoese dient, so ist andererseits die Frage der Art und Weise der Lymphocytenbildung sehr umstritten; die Rinde wird jedoch für die hauptsächliche Bildungsstätte gehalten. Ohne auf Details näher einzugehen (Lit. s. EHRICH 1956), sind wir in Übereinstimmung mit einer Reihe von Untersuchern der Ansicht, daß die Funktion der Rindenknötchen als Lymphocytenbildner durchaus fraglich ist, zumal da die Bedeutung der durch eine gewisse Instabilität ausgezeichneten Knötchen der Rinde bei dem augenblicklichen Wissensstand noch völlig ungeklärt ist. Aus unseren Versuchen kann zu der Frage der Knötchenfunktion nichts besonderes beigetragen werden.

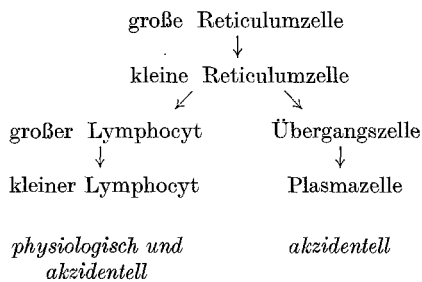
In den Lymphknoten unseres Versuches haben wir es zweifellos mit einer in ihrem Ergebnis allerdings von der physiologischen sich unter-

scheidenden Zellneubildung zu tun, die als *reaktive Cytopoese* die akzidentellen zellbildenden Potenzen des lymphatischen Gewebes deutlich werden läßt. Für den Modus dieser *akzidentellen Cytopoese* ergeben sich — wie wir glauben — aus der von uns durchgeführten dynamischen Analyse interessante Hinweise und aus diesen wiederum lassen sich vielleicht auch Ansatzpunkte für die Vorstellung von der Zellbildung unter normalen Bedingungen gewinnen. Da unter den Bedingungen des Experimentes offenbar eine entsprechende Zellneubildung — eben die akzidentelle Cytopoese — gegen Ende des Versuches in eine Lymphocytenbildung übergeht, ist wohl die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß das lymphoreticuläre Gewebe der Markstränge auch für die *physiologische Lymphocytopoese* in Betracht kommt. Die Lymphocytenbildung als eine Funktion des gesamten lymphoreticulären Gewebes erscheint uns im übrigen viel einleuchtender als ihre Koppelung an bestimmte Sonderformationen, beispielsweise an die Knötchen der Rinde.

In diesem Sinne sprechen auch die interessanten Versuche von SANDERS und FLOREY (1940), die nach weitgehender Entfernung des lymphatischen Gewebes (Milz, Thymus, Mehrzahl der Lymphknoten und Peyerschen Haufen) bei Kaninchen und Ratten im Blut keine wesentliche Verminderung der Lymphocyten beobachten konnten. Die sich reaktiv einstellenden kompensatorischen Wucherungen lymphoreticulären Gewebes in der Leber bei der Ratte, in der Lunge beim Kaninchen haben also offensichtlich die Lymphocytopoese übernommen.

Die *Entwicklung der verschiedenen reaktiv auftretenden Zellen* im lymphoreticulären Verband der Markstrahlen läßt sich lückenlos verfolgen, auch wenn man sich den berechtigten Hinweis von SUNDBERG (1955) vor Augen hält, daß die jungen unreifen Zellen des lymphoiden Gewebes morphologisch zwar voneinander zu unterscheiden sind, daß aber ihre Ähnlichkeit oft größer ist als ihre Verschiedenheit. Die kleine Reticulumzelle ist — wie schon hervorgehoben — das bei der reaktiven Umwandlung besonders hervortretende Element, und zwar steht die Zelle mit cytoplasmatischer Pyroninophilie dabei zahlenmäßig weit im Vordergrund, wie die Markstrahlauszählung besonders eindrucksvoll zu erkennen gibt. Diese kleine Reticulumzelle ist — wie eigentlich auch nicht anders zu erwarten — kein morphologisch durch strenge Einheitlichkeit ausgezeichnetes Element (s. hierzu auch FEYRTER 1957), sondern von einer gewissen strukturellen Variationsbreite. Diesen Tatsachen haben wir bei den cytologischen Analysen Rechnung getragen (s. Vorbemerkungen S. 668). Danach möchten wir es für feststehend halten, daß die Übergangszelle eine weiterentwickelte Reticulumzelle darstellt, ebenso wie die Plasmazelle mit ihren verschiedenen Erscheinungs- bzw. Reifungsformen von der Übergangszelle herzuleiten nach unseren quantitativen und qualitativen Untersuchungen zwingend erscheint.

Mit der Umbildung bzw. Weiterentwicklung von kleinen Reticulumzellen zu Übergangs- und Plasmazellen ist die strukturelle und offenbar auch funktionelle Plastizität der Reticulumzellen jedoch noch nicht erschöpft; offensichtlich kann die Reticulumzelle auch Zellen vom Typ der großen Lymphocyten und daraus kleine Lymphocyten entstehen lassen. Der kleinen Reticulumzelle ist danach also eine ziemlich breite und polyvalente Plastizität einzuräumen, die es ihr ermöglicht, nach den jeweilig herrschenden Bedingungen Zellen verschiedener struktureller Ausprägung entstehen zu lassen. In der ersten und zweiten Phase des Versuches werden die Reticulumzellen aktiviert und proliferieren; aus ihnen entstehen offenbar durch differenzierende Vorgänge hauptsächlich Übergangs- und Plasmazellen, in der 3. Phase dagegen große und kleine Lymphocyten. Daß die von uns als Folge einer Zellneubildung gedeuteten zelligen Erscheinungen etwa durch eine Transformation von Lymphocyten bedingt sind, wie von manchen vermutet wird (s. YOFFEY und COURTICE 1956, dort ausführliche Literatur), halten wir für so gut wie ausgeschlossen. Wie wir meinen, sind die cytopoetischen Potenzen des lymphoreticulären Gewebes kaum eindrucksvoller zu demonstrieren als durch die aufgezeigte zeitlich unmittelbar aufeinanderfolgende Entstehung von Zellen, die einerseits pathologische, andererseits orthologische Verhältnisse repräsentieren. Der sich hier abzeichnende Weg der Lymphocytopoese sollte auch unter ausschließlich physiologischen Bedingungen beschritten werden können. Die von der Reticulumzelle ausgehende Zellbildung stellen wir uns folgendermaßen vor: .



Das Schema soll die *kleine Reticulumzelle* als die durch besondere *Reaktionsfähigkeit ausgezeichnete Matrix-Zelle im lymphatischen Gewebe* kennzeichnen. In ihrer Bedeutung und Wertigkeit möchten wir sie mit den Zellen des aktiven Mesenchyms auf die gleiche Stufe stellen. Aus dieser Sicht ist unseres Erachtens nicht nur die cytopoetische Potenz als solche, sondern auch die cytopoetische Pluripotenz mit der Ausprägung von verschieden strukturierten und nicht eigens determinierten Zellen am ehesten zu verstehen. Unter normalen Bedingungen erfolgt

offenbar eine entwicklungsgeschichtlich gegebene determinationsgemäße permanente und monomorphe Zellbildung in Richtung der kleinen Lymphocyten; unter abnormen Bedingungen steigert sich nicht nur die cytopoetische Leistung, sondern bei dieser akzidentellen Zellbildung tritt auch ein viel breiteres morphologisches Spektrum der entstehenden Zellen zutage. In der Ausdrucks- und Anpassungsfähigkeit der Zellbildung offenbaren sich Eigenschaften, über die im allgemeinen nur die Zellen der Wechsellgewebe und als potentielle Zellbildner das aktive Mesenchym verfügen. Daß das lymphoreticuläre Gewebe seinem Wesen nach ein Bestandteil dieser Formationen ist, kann wohl nicht in Abrede gestellt werden.

Welches Ausmaß übrigens die anscheinend je nach den herrschenden Bedingungen erfolgende Cytopoese annehmen kann, zeigen manche durch eine erhebliche Polymorphie der reticulumzelligen Abkömmlinge ausgezeichneten reaktiven Lymphknotenveränderungen, von denen das Lymphogranulom und die Umwandlung beim Morbus Waldenstroem nur beispielhaft genannt seien.

Es mag an dieser Stelle vielleicht interessieren, daß GILLMAN und GILLMAN (1949) die von uns den kleinen Reticulumzellen zugeschriebenen Eigenschaften auf die Endothelzellen der Blutgefäße, insbesondere der Venolen übertragen haben, die nach ihrer Mobilisation im normalen Lymphknoten Lymphocyten und unter pathologischen Bedingungen auch andere Zellen zu bilden imstande sein sollen. MAXIMOW (1908) fand dagegen das Gefäßendothel in Kulturen relativ inert; auch wir haben für eine zellbildende Funktion des Endothels keinen Anhalt gefunden. Nach cytomorphologischen und karyometrischen Untersuchungen in Lymphknoten bei jungen Ratten glaubt GRUNDMANN (1957) 2 lymphocytopoetische Entwicklungsreihen aufstellen zu können, die von einer pluripotenten, weitgehend undifferenzierten Reticulumzelle über 6 Stufen zum kleinen reifen Lymphocyten führen. Die eine der beiden sich nahezu entsprechenden lymphocytopoetischen Reihen hat ihren Sitz elektiv an den Sinus (Sinuslymphocytopoese; s. hierzu auch KESSLER 1955), die andere in den Follikeln (Follikellymphocytopoese). In diesen Befunden und in dem schon von BLOOM (1938) gegebenen Hinweis, daß die Reticulumzellen "as potential precursors of hemopoetic cells" zu betrachten seien, sehen wir eine wesentliche Stütze für unsere Ansicht von der Reticulumzelle als Stammzelle der Lymphocyten.

Die große Reticulumzelle

Die große Reticulumzelle gilt als ein integrierendes Element des lymphoreticulären Gewebes, sie tritt in einwandfreien Schnittpräparaten unverkennbar hervor, läßt sich aber vorteilhafter wohl in Ausstrichpräparaten studieren. Auf diese in ihrer Stellung und Bedeutung umstrittene Zellart soll etwas näher eingegangen werden, wobei wir uns in erster Linie auf die in den eigenen Untersuchungen erhobenen Befunde stützen.

Die morphologische Charakterisierung der großen Reticulumzelle ist nicht ganz einfach, denn auch diese Zelle zeigt, ebenso wie manche der schon erörterten, kein einheitliches Strukturbild, sondern besitzt bei bestimmten gestaltlichen Grundmerkmalen, die als Basis ihrer

Klassifizierung zu dienen haben, im einzelnen jedoch ein recht breites morphologisches Spektrum, das offenbar die besondere Dynamik dieser Zellform widerspiegelt.

Der *Grundtyp* der großen Reticulumzelle wird repräsentiert durch eine große Zelle mit undeutlichen Grenzen im Ausstrich und schärferer Begrenzung im Schnittpräparat, durch einen großen runden, bläschenförmigen Kern mit wenig zartnetzartig verteiltem Chromatin und mit entweder mehreren im Kern anscheinend regellos verteilten Nucleolen oder mit einem größeren in Kernmembrannähe gelegenen Nucleolus. Das Cytoplasma umgibt den Kern annähernd konzentrisch, die Breite des Cytoplasmasaums macht etwa $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{6}$ des Kerndurchmessers aus; die cytoplasmatische Substanz verhält sich verschieden stark basophil bzw. pyroninophil.

Von diesem Zelltyp ist eine *weniger voluminöse* Form abzugrenzen mit einem größeren, intensiver *pyroninophilen Cytoplasma* und einem Kern, der etwas kleiner ist als der des beschriebenen Grundtyps. Das Chromatinnetz dieses gleichfalls bläschenförmigen Kernes ist etwas dichter. Zwischen dieser Form und der als charakteristisch bezeichneten kleinen Reticulumzelle bestehen über gering abgewandelte Zwischenstufen fließende Übergänge, weshalb auch hier eine scharfe Grenze zu ziehen schwierig ist.

Im Gegensatz zu unseren früheren Untersuchungen, die größere Werte für die großen Reticulumzellen ergaben, haben wir jetzt nur die Zellen als große Reticulumzellen registriert, die dem genannten Grundtyp entsprechen oder nahe stehen. Unter dem Eindruck der stets zu beobachtenden Übergangsformen wurden die Zellen, deren Kern nach Größe und Chromatinverteilung dem der kleinen Reticulumzelle nahesteht, dieser auch zugerechnet, selbst wenn das Zellvolumen jenes der kleinen Reticulumzellen übersteigt.

Eine besondere Variante des Grundtyps stellt eine Zelle dar mit *auffallend großem* Volumen und mit einem wie aufgebläht erscheinenden, großen blassen hypochromatischen Kern, der ein verwaschenes, schwach hervortretendes Chromatingerüst besitzt und keine Nucleolen erkennen läßt. Der Kern ist im wesentlichen offenbar für das große Volumen dieser Zelle verantwortlich; das ihn in Form eines dünnen Mantels umgebende Cytoplasma hat seine Baso- bzw. Pyroninophilie weitgehend eingebüßt. Dieses Strukturbild ist mindestens als ein Äquivalent einer ruhenden, inaktiven Zelle zu werten, könnte vielleicht aber auch schon als Ausdruck einer Regression gewertet werden und in dieser Hinsicht wäre an eine Parallele zu den sog. "shadow-cells" (SYMMERS 1938) zu denken. Es dürfte in diesem Zusammenhang interessieren, daß KAUFMANN (1958) in parallel durchgeführten Untersuchungen nach Injektion von Diphtherietoxin solche Zellbilder im Lymphknoten in relativ großer Zahl auftreten sah. Dabei fanden sich auch Zellen ohne jegliche cytoplasmatische Basophilie; hierbei könnte

es sich am ehesten um "shadow-cells" handeln. Phagocytosen und andere auffällige Resorptionsercheinungen wurden in allen Varianten der großen Reticulumzellen nicht beobachtet.

Im normalen Lymphknoten-Ausstrich beträgt die Zahl der großen Reticulumzellen durchschnittlich 2,3%. Sie steigt bis zum Höhepunkt der reaktiven Umwandlung auf 4—6% an. Bei der Auszählung im Schnittpreparat wird die Vermehrung in den Markstrahlen etwas deutlicher, hier erreicht sie mit maximal 15% etwa das $2\frac{1}{2}$ -fache des Ausgangswertes. In diese Zahl sind die großen Zellen mit den blassen nucleolenfreien Kernen und mit der spärlichen cytoplasmatischen Baso- bzw. Pyroninophilie einbezogen.

Nach den Ergebnissen der Auszählung halten wir die Annahme für berechtigt, daß auch die große Reticulumzelle in die *Vermehrung* eintritt. Die Tatsache, daß man in diesen Zellen so gut wie nie Mitosen findet, braucht nicht unbedingt gegen diese Annahme zu sprechen, wenn man eine schnell ablaufende Teilung unterstellt und gleichzeitig berücksichtigt, daß sich bei der relativ geringen Zellzahl Mitosen dem Nachweis entziehen können. Eine amitotische Vermehrung dürfte kaum in Frage kommen. Wenn man aus den für die großen und kleinen Reticulumzellen ermittelten Zahlen Schlüsse für die Art der Zellvermehrung zu ziehen versucht, so könnte man unter der Voraussetzung, daß zwischen diesen beiden Zellformen ein genetischer Zusammenhang besteht, an einen hemihomo-hemiheteroplastischen Vermehrungsmodus denken. (Lit. s. WEICKER 1956, 1957). Ein reiner Typ dieser Art von Vermehrung kann jedoch nicht vorliegen, denn dabei müßten die quantitativen Ergebnisse anders ausfallen. Die Zahl der großen Reticulumzellen müßte nämlich in diesem Falle kleiner sein, wobei davon ausgegangen wird, daß das dieser Annahme zugrunde gelegte Ergebnis der Markstrahlauszählung zur Verallgemeinerung berechtigt. Trotzdem könnte die hemihomohemiheteroplastische Teilung Gültigkeit haben, allerdings mit der Einschränkung, daß in den Vermehrungsablauf einzelne rein homoplastische Teilungsstufen eingeschaltet werden. Mit der letztgenannten Möglichkeit wären die quantitativen Ergebnisse noch am ehesten in Einklang zu bringen.

Wie die Vermehrung auch im einzelnen vor sich gehen mag, die große Reticulumzelle ist jedenfalls als ein pluripotentes Element zu betrachten, das offenbar die Fähigkeit besitzt, einerseits durch Teilung gleiche und andere Zellen entstehen zu lassen, andererseits durch differenzierende Vorgänge unmittelbar neue Zellformen zu bilden. Die große Reticulumzelle ist offensichtlich die Stammzelle im lymphoreticulären Gewebe (physiologisch mag sie die Bedeutung einer Reservezelle haben), bei der akzidentellen Cytopoese wird sie als undifferenziertes und undeterminiertes Element auf verschiedene Weise ihre zellbildenden Potenzen entfalten können. Damit wird die schon hervorgehobene Stellung der kleinen Reticulumzelle als des eigentlichen Trägers

der reaktiven Umwandlung im Lymphknoten nicht eingeschränkt. Wenn wir auf Grund der Analyse unserer Versuche einer solchen Auffassung Raum geben, so glauben wir hierfür eine wesentliche Stütze zu haben in den zahlreichen unter pathologischen Bedingungen auftretenden reaktiven und auch neoplastischen Lymphknotenveränderungen beim Menschen, die durch eine viel umfangreichere Zellneubildung und durch eine weitaus größere Zellpolymorphie gekennzeichnet sind.

Die von uns als große Reticulumzelle bezeichnete Zellform hat in der Literatur viel Beachtung gefunden und ist nicht nur mit verschiedenen Namen belegt, sondern darüber hinaus auch des öfteren in bestimmtem Sinne interpretiert worden. Am gebräuchlichsten ist für diese Zellform wohl die Bezeichnung „große lymphatische Reticulumzelle“ (MOESCHLIN 1947, BEGEMANN 1951, HORSTERS 1952 u. a.). TISCHENDORF (1940, 1941, 1950) nennt sie „undifferenzierte endotheliale Reticulumzelle“, STAHEL (1943, 1948) „junge Rundzelle“, JECKELN (1934) „Lymphoblast“, MAXIMOW (1932) „Makrolymphocyt“, PAVLOWSKY (1934) „Hämocytoblast“; BEGEMANN (1951) spricht von „Keimzellen“ und MOESCHLIN (1947) identifiziert die große lymphatische Reticulumzelle ebenfalls mit der Keimzentrumzelle. Hierbei herrscht vielfach die Meinung vor, daß die große Reticulumzelle durch Umwandlung von Lymphocyten entsteht, eine Ansicht, die insbesondere durch KLIMA mit Nachdruck vertreten wird und in der Bezeichnung „lymphatische Reiz- bzw. Reaktionsform“ ihren Niederschlag findet (s. auch HECKNER und VOTH 1954). Die dabei sich offenbarende Vorstellung von einer Art Redifferenzierung von Zellen ist allerdings mit den Regeln der allgemeinen Cytologie nur schwer in Einklang zu bringen, was auch von anderer Seite hervorgehoben wird, wie die eingehende Auseinandersetzung EHRLICHs (1956) mit diesem Problem zeigt (s. dort ausführliche Literatur). Neuerdings wird die in Rede stehende Zelle von LENNERT (1957) „basophile Stammzelle“ genannt. Darüber hinaus hat LENNERT eine weitere Zellform herausgestellt und ihre Vertreter als Germिनoblasten bezeichnet. Diese sollen weitgehend spezifisch für die Keimzentren sein.

Was LENNERT als differente Zelltypen mit basophilen Reticulumzellen und Germिनoblasten bezeichnet, halten wir für eine Variante derselben Zelle und außerdem nicht für ein Spezifikum der sog. Keimzentren. Hierin bestärkt uns die Tatsache, daß wir die von LENNERT besonders charakterisierten Zellen in gleicher Weise in Ausstrich- und Schnittpräparaten von Lymphknoten auch ohne sog. Keimzentren sahen und außerdem der Hinweis anderer Autoren, daß zwischen der lymphatischen Reticulumzelle und der sog. Keimzentrumzelle eine Identität besteht.

Die Fragwürdigkeit einer weitgetriebenen Zelldifferenzierung und Interpretation ersieht man beispielsweise aus dem Vergleich der Abb. 5 in der Arbeit von LENNERT (1957) und der Abb. 10 (Tafel I) in der Monographie von MOESCHLIN (Die Milzpunktion, 1947). Die bis in Einzelheiten identischen Zellen werden ganz verschieden gedeutet. Im übrigen ist aus den Abb. 3 und 5 der Lennertschen Arbeit nicht recht ersichtlich, warum die dort wiedergegebenen, für den Unvoreingenommenen gleichen Zellen 2 verschiedene Typen repräsentieren sollen.

Zum Problem der amitotischen Zellvermehrung

Die in den Cytogrammen nachgewiesenen Mitosen betreffen ausschließlich die kleinen Reticulumzellen; ihre Zahl beträgt nie mehr als 3%. Die Auszählung der Mitosen in den kleinen Reticulumzellen in

einzelnen Markstrahlfeldern des Schnittpräparates hat nie mehr als 1,8% ergeben. Diese Differenz hat nicht viel zu bedeuten, da der aus den Cytogrammen ermittelte Mitoseindex auf einer viel größeren Zahl ausgezählter Zellen beruht. Zieht man zum Vergleich die Mitoserate bei Leukämien, beispielsweise bei der akuten Leukose heran, für die die Mitosenzahl mit etwa 20—24% veranschlagt wird, so kann die für die kleinen Reticulumzellen festgestellte Mitosenzahl von maximal 3% als relativ groß und als eine Basis für einen nicht geringen Zellnachschub betrachtet werden, auch wenn der zeitliche Ablauf der Mitosen nicht näher bekannt ist. Wird die Zahl der kleinen Reticulumzellen in Beziehung gesetzt zu jener der aus ihnen entstehenden Übergangszellen, so liegt die Vermutung nahe, daß die Teilung der kleinen Reticulumzellen in reiner homoplastischer Form erfolgt, da sonst die stets kleinere Zahl der Übergangszellen, die zwischen einem Zehntel und der Hälfte derjenigen der kleinen Reticulumzellen

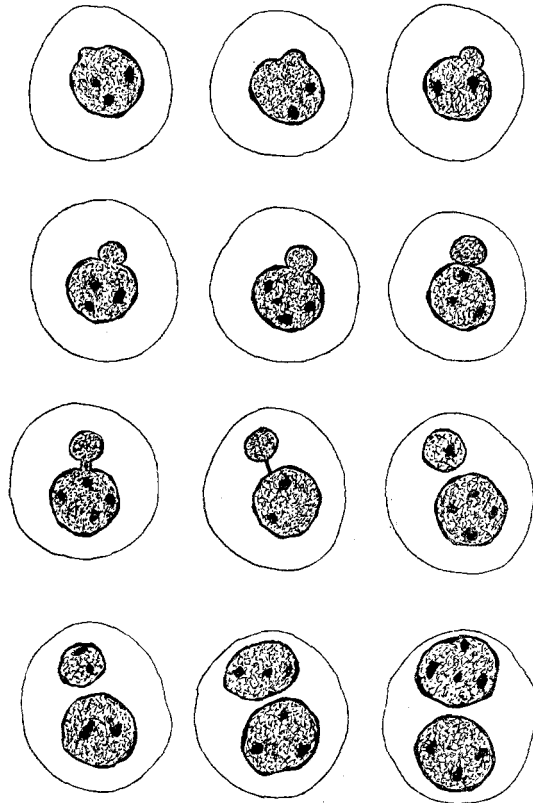


Abb. 5. Reticulumzellen mit Ausstülpung, Abschnürung von Kernsubstanz, Zwergkernen und typischer Doppelkernigkeit

schwankt, schwer erklärbar wäre. Danach stellen wir uns also bei der akzidentellen Zellneubildung im Lymphknoten vor, daß die große Reticulumzelle als ein der Stammzelle entsprechendes Element sich homo- und heteroplastisch zu teilen imstande ist und daß die aus diesen Teilungen entstehenden kleinen Reticulumzellen in einen homoplastischen Teilungsvorgang eintreten. Aus diesen kleinen Reticulumzellen entwickeln sich ohne weitere Teilungen durch Differenzierung bzw. Ausreifung die verschiedenen bereits näher besprochenen Zellformen; in diesem Verhalten offenbart sich die große funktionelle und strukturelle

Anpassungsfähigkeit, die besondere Plastizität der kleinen Reticulumzellen.

Daß die kleinen Reticulumzellen tatsächlich über besondere Eigenschaften verfügen, ergibt sich aus einem weiteren, ausschließlich diese Zellform betreffenden Befund.

An den Kernen der kleinen basophilen (pyroninophilen) Reticulumzellen sind häufig eigenartige Unregelmäßigkeiten in der Konturbildung sichtbar. Diese bestehen in kleinen Höckern oder Buckeln, breitbasigen Fortsätzen oder umschriebenen kleinsten Vorwölbungen des Kerns in das Cytoplasma oder sitzen knospenartig dem Kern auf. Solche Knos-

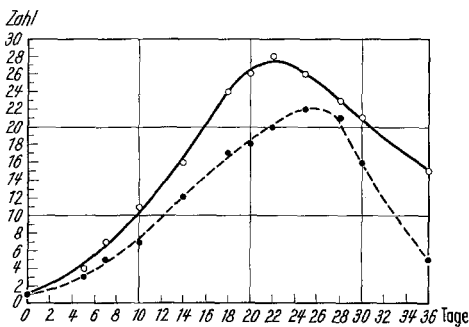


Abb. 6. Zellen mit Kernausstülpungen und Zwergkernen (o—o) und doppelkernige Reticulumzellen (•---•) während des Versuches

pen können vom Kern etwas abgerückt erscheinen und mit diesem nur durch eine schmale Brücke von Kernsubstanz in Verbindung stehen. An Kernfortsätzen sind in der Nähe des Abgangs öfters taillenartige Einschnürungen sichtbar. Außerdem werden Zellen gefunden mit zwei deutlich getrennten Kernkörpern, von denen der eine wesentlich kleiner als der eigentliche Hauptkern ist. Zwischen sol-

chen doppelkernigen Reticulumzellen mit einem Neben- oder Zwergkern und Zellen mit zwei sich größenmäßig völlig entsprechenden Kernen lassen sich alle Übergänge feststellen (s. Abb. 5). Das quantitative Verhalten der Reticulumzellen mit zwei sich entsprechenden gleich großen Kernen haben wir während der Versuchsdauer näher zu bestimmen versucht. Bei der Auszählung in Schnittpräparaten hat sich dabei gezeigt, daß die Zahl der doppelkernigen Reticulumzellen nach Versuchsbeginn langsam ansteigt und daß auf 100 basophile kleine Reticulumzellen zwischen dem 18. und 30. Tag 16—22 doppelkernige Elemente kommen. Danach kann es wohl kaum zweifelhaft sein, daß das Auftreten dieser Zellen ursächlich mit der reaktiven Umwandlung in Zusammenhang steht. Ferner sind wir der Frage nachgegangen, ob etwa Beziehungen zwischen diesen doppelkernigen Zellen und den kleinen Reticulumzellen mit den genannten Unregelmäßigkeiten der Kernoberflächen bestehen und glauben, diese Frage bejahen zu können. Wiederum an histologischen Präparaten hat sich zeigen lassen, daß sich die Zahl der kleinen Reticulumzellen mit Kernausstülpungen und Zwergkernen im Verlauf des Versuches vermehrt und um den 20. bis 26. Tag ihr Maximum erreicht; mit der sich dann einstellenden Rückbildung der reaktiven Umwandlung

nimmt sie sehr schnell ab. Die folgende graphische Darstellung (Abb. 6) mag, auch wenn die ihr zugrunde liegenden Werte der Auszählung für eine statistische Sicherung nicht ausreichen, veranschaulichen, daß die Zunahme der Zellen mit Eigentümlichkeiten an der Kernoberfläche einschließlich der Zellen mit Zwergkernen und der doppelkernigen Reticulumzellen bis zum Gipfelpunkt ziemlich synchron erfolgt, ferner, daß die Zahl der erstgenannten Zellen während der ersten $\frac{4}{5}$ der Versuchsdauer höher liegt als jene der doppelkernigen. Diese kaum zufällige Beziehung legt die Annahme nahe, daß die doppelkernigen Reticulumzellen aus den Zellen mit den verschiedenartigen Kernbesonderheiten entstehen. Eine Stütze erhält diese Annahme durch die verschiedenen Zellbilder und vor allem durch die Tatsache, daß die losgelösten Kernbestandteile mit den daraus resultierenden sog. Zwergkernen zu Gebilden heranwachsen, die mit dem Hauptkern völlig übereinstimmen. Eine Durchschnürung des Kerns (Amitose) als Grundlage der zweikernigen Zellen wurde nicht beobachtet. Aus den Kernausstülpungen entstehen aber offensichtlich nicht obligat doppelkernige Zellen, das abgeschnürte Kernmaterial kann auch verdämmern und der Auflösung anheimfallen.

Um dem Einwand zu begegnen, daß die geschilderten Kernbilder Schnitt-, Fixierungs- oder Ausstrichartefakte darstellen, wurden die Fixierungsmittel und Färbeverfahren in verschiedenster Weise variiert und auch dabei stets dieselben Strukturen gesehen. Auch Effekte des Schneidens sind auszuschließen, da in Ausstrichpräparaten die gleichen Zellbilder auftreten. Autolytisch bedingte Kernveränderungen kommen nach eigens angestellten Versuchen ebenfalls nicht in Betracht; in die feuchte Kammer und in den Brutschrank verbrachte, nach 4, 6, 8, 12 und 24 Std. verarbeitete Lymphknoten (Ausstrich- und Schnittpräparate) haben die hier diskutierten Erscheinungen quantitativ in der gleichen Weise hervortreten lassen wie Kontrollen. Nach der autolysierenden Vorbehandlung lassen die Zwergkerne lediglich manchmal eine ausgeprägte Pyknose erkennen.

Die Kernpropulsionen und die daraus sich herleitenden Zwergkerne müssen danach als Äquivalente intravitaler Vorgänge betrachtet werden. Daß diese Bildungen in der Feinstruktur und in ihrem färberischen Verhalten (Gallocyanin, Feulgen-Reaktion, Methylgrün-Pyronin) der Kernsubstanz entsprechen, sei der Vollständigkeit halber erwähnt.

Eine unter Umständen in Betracht zu ziehende Geschlechtsabhängigkeit der besonderen Kernstrukturen in Analogie zum Sexchromatin (BARR u. BERTRAM 1949; BARR, BERTRAM u. LINDSAY 1950; BARR u. BERTRAM 1951) ist nach vergleichenden Untersuchungen an männlichen und weiblichen Tieren abzulehnen.

Die geschilderten eigenartigen Kernverhältnisse sind nicht unbekannt. Besonders FEYRTER (1951, 1955, 1957) hat sich eingehend mit ihnen befaßt und sie als ein nicht seltenes Phänomen an Zellen bestimmter Formationen herausgestellt (s. auch PRINGER-KUCHINKA 1951, PRISCHINGER 1949, 1954).

Er hat hierbei auf ähnliche Beobachtungen anderer Untersucher und vor allem auf die Befunde von J. A. THOMAS (1937) aufmerksam gemacht. FEYTER hat auf Grund seiner Studien an den auffälligen Kernstrukturen den Begriff Karyonomie geprägt und will darunter „die Verteilung amitotisch abgespornter kleiner Kernteile über ein netzförmig plasmatisches Syncytium“ verstanden wissen (1957). THOMAS hat 1937 in Gewebekulturen eine amitotische Absprossung vom Kern der Mutterzelle mit nachfolgender Meroplasmodiärese beschrieben und diesen Vorgang als Meroamitose bezeichnet. Aus der Meroamitose sollen sich lebensfähige Zellen entwickeln. THOMAS unterscheidet eine multiplikatorische und eine transformatorische Meroamitose und möchte darin einen Weg der homo- bzw. heteroplastischen Neubildung von Zellen sehen. Karyonomie und Meroamitose für identische Vorgänge zu halten, was verschiedentlich in der letzten Zeit geschehen ist (PIRINGER-KUCHINKA 1951), hält FEYTER für nicht berechtigt.

Die Entstehung von Nebenkernen durch Sprossung und Abschnürung vom Hauptkern wurde in Zellen des embryonalen Mesenchyms von MAXIMOW (1908), BENNINGHOFF (1922, 1923) und LIPP (1952) beschrieben. PFUHL (1940) beobachtete nach Röntgenbestrahlung in Fibrocyten von Versuchstieren das Auftreten von Nebenkernen. Während LIPP (1952) aus den durch Sprossung entstandenen Nebenkernen vollwertige Kerne entstehen läßt, lösen sich die abgesproßten Kernbestandteile nach der Ansicht von MAXIMOW (1908) und BENNINGHOFF (1923) auf; PFUHL (1940) vermutet eine spätere Verschmelzung des Nebenkerns mit dem Hauptkern. FEYTER (1957) hält die von MAXIMOW (1908) und LIPP (1952) gesehenen Bilder für inäquale Amitosen hyperploider Kerne. WINNIKOW (1937) sah in der Kultur embryonalen Gewebes vom Augendeckel Knospenbildungen an den Kernen und identifizierte diese mit degenerativen Vorgängen, andererseits aber hat er die Möglichkeit der Entstehung mehrkerniger Riesenzellen offengelassen. HETT (1937) hat sich mit Vorgängen auseinandergesetzt, die mit dem Auftreten von Zwergkernen verwechselt werden können. In Lutein- und Thecazellen und im Epithel des Nebenhodens und Samenleiters fand er nucleäre allmählich sich vergrößernde Blasen, die sich der Kernmembran anlegen und mit ihr verschmelzen. Nach Einreißen der Kernmembran ergießt sich der Inhalt der nucleären Blase in das Cytoplasma und dort bleibt er als wolkige Trübung oder als unregelmäßig dunkler gefärbte Substanz nachweisbar. Die Vortäuschung von Zwergkernen kann nach HETT (1937) nicht nur durch den Austritt nucleärer Bläschen sondern auch durch Phasen des Unterganges eines Kernes einer doppelkernigen Zelle bedingt sein. Zur Auffassung, daß die Kernausstülpungen regressive Phänomene darstellen, sind nach neueren elektronenmikroskopischen Untersuchungen auch GROPP und HUPE (1957) gelangt.

Das Vorkommen von Zwergkernen in Pflanzenzellen wurde bereits 1903 von GRÉGOIRE und WYGARTS, 1910 von NEMÉC beschrieben und ist ausführlicher im Lehrbuch von KÜSTER (1956) behandelt. Die Entstehung von Zwerg- und Nebenkernen nach besonderer Behandlung (Äther, Chloralhydrat, Röntgenstrahlen u. a.) in pflanzlichen und auch in tierischen Zellen gehört offensichtlich nicht hierher; dabei dürfte es sich um Folgen eines gestörten Mitoseablaufes handeln.

Die Verschiebung und Abschnürung von Kernmaterial, die im übrigen nichts mit der von H. W. ALTMANN (1955) beschriebenen Ausschleusung von Kernbestandteilen zu tun haben, werden nach dem Gesagten sehr verschieden beurteilt. Nach unseren Befunden glauben wir sagen zu dürfen, daß aus den ausgestülpten und abgetrennten zwergkernartigen Nuclearbestandteilen vollwertige Kerne entstehen

können und daß auf diese Weise die Doppelkernigkeit der kleinen Reticulumzellen zustande kommt. Dabei mag es zunächst dahingestellt bleiben, ob dieser zum Volumenwachstum aber nach unseren Beobachtungen nicht zum numerischen Wachstum der Zelle führende Prozeß der Meroamitose (THOMAS 1937), der Karyonomie (FEYRTER 1951, 1952, 1955, 1957) oder der Pseudoamitose und Karyomerie nach KÜSTER (1956) und NEMËC (1910) entspricht.

Zusammenfassung

Ein experimentell erzeugter reaktiver Lymphknotenprozeß wurde im langfristigen Versuch cytologisch und histologisch fortlaufend zum Studium der Art und Weise der reaktiven Umwandlung und der ihr zugrunde liegenden cellulären Vorgänge quantitativ und qualitativ analysiert.

Die Reaktion beginnt in den Marksträngen und greift allmählich auf die Rinde über, deren Knötchen sich passiv verhalten, und läßt neue vom orthologischen Zellbestand erheblich abweichende Zellen entstehen. Diese über das physiologische Maß hinausgehende, akzidentell genannte Cytopoese beruht auf einer Aktivierung des reticulumzelligen Systems.

Die Zellen der akzidentellen Cytopoese sind durch einen großen Formenreichtum und durch ständige Übergänge ausgezeichnet. Diese bei der reaktiven Zellneubildung hervortretende Dynamik ist nur durch die fortlaufende Kontrolle zu erfassen. Die kleine Reticulumzelle erweist sich als besonders anpassungsfähiges und plastisches Element, sie ist der eigentliche Träger der Reaktion; aus ihr entstehen sowohl große und kleine Lymphocyten als auch Übergangszellen und Plasmazellen. Für diese Zellen werden keine eigenen Stammzellen postuliert.

Die reaktive Zellvermehrung erreicht um den 20.—26. Tag ihren Höhepunkt und nimmt dann trotz weiterer „Reizung“ des Lymphknotens ständig ab. Während des Ablaufes der Reaktion ergeben sich bemerkenswerte quantitative Beziehungen zwischen den einzelnen Zellgruppen. Die durch die Zellpräparate gewonnenen Ergebnisse werden durch die histologischen Kontrollen unterbaut und in einigen wichtigen Punkten ergänzt.

Die cyto- und histologisch verfolgten Zellbewegungen, die quantitativen Beziehungen zwischen den verschiedenen Zellgruppen und die fortlaufende Formänderung der Zellen während der Reaktion werden zur Grundlage einer Betrachtung der Cytopoese im lymphatischen Gewebe gemacht. Für die akzidentelle Zellbildung bei reaktiven Prozessen wird die große Reticulumzelle als Stammzelle angesprochen, die wahrscheinlich durch hemihomo-hemiheteroplastische Vermehrung den Zellnachschub sichert. Die kleine Reticulumzelle mit der höchsten

Mitosenrate vermehrt sich offenbar homoplastisch; aus ihr entstehen die Zellen, die die Polymorphie der Zellen bei reaktiven Prozessen im lymphatischen Gewebe bedingen. Determinierte Entwicklungsreihen und die rückläufige Umwandlung von Zellen im lymphatischen Gewebe werden abgelehnt..

Die knospenartigen Bildungen an den Kernen der kleinen Reticulumzellen und das Auftreten von Zwergkernen legen nach den quantitativen Beziehungen zur Zahl der zweikernigen Reticulumzellen die Annahme eines Wachstumsmechanismus nahe, der Parallelen zur Karyonomie oder Meroamitose aufweist.

Summary

By means of a lengthy method of continuous cytologic and histologic study, an experimentally produced reactive process in lymphnodes was analyzed. This analysis was made both qualitatively and quantitatively, in an attempt to clarify the mechanisms of reaction and the underlying cellular alterations producing this change.

The reaction begins in the medullary cords and gradually spreads to the cortex. New cells are formed. This cytopoiesis, considered "accidental", quantitatively exceeds the physiologic process, and depends upon stimulation of the reticulo-cellular system.

The cells of this "accidental" cytopoiesis are characteristically very variable in form. A constant transition of forms occurs. This dynamic cell, as it is seen in the reactive formation of new cells, can be observed only by continuous study. The small reticulum cell proves to be a particularly adaptable and plastic element, and is the real basis of the reaction. Large and small lymphocytes, as well as transitional forms and plasma cells are derived from it. For these cell types, no other "parent" cells can be postulated.

The reactive formation of new cells reaches its maximum between the 20th and 26th day, and then shows a steady decrease in spite of further "stimulation" of the lymphnode. During the course of the reaction numerous quantitative interrelationships among the individual groups of cells can be found. The conclusions gained from the cellular preparations are substantiated by means of histological controls and supplemented by a few important other points.

The observation of the cytologic and histologic cellular movements, of the quantitative interrelationships among the individual groups of cells, and of the continuous change in form of the cells during the reaction are made the basis for the survey of the cytopoiesis in lymphatic tissue. The large reticulum cell is considered to be the "parent" cell for the accidental formation of cells in reactive processes. The cellular supply is maintained probably by means of hemihomo-hemiheteroplastic repro-

duction. The small reticulum cell with the highest mitotic rate apparently reproduces itself in the homoplastic way. Those cells derived from it are responsible for the polymorphous picture of cells in the reactive processes of the lymphatic tissue. The theories of determinate developmental processes and the retrograde transformation of cells in lymphatic tissues are rejected.

Both the bud-like formations on the nuclei of the small reticulum cells, and the appearance of dwarfed nuclei, in conjunction with the quantitative relation to the number of binucleated reticulum cells, suggest a mechanism of growth which shows similarity to the karyonomia or meroamitosis.

Literatur

- ALTMANN, H. W.: Zur Morphologie der Wechselwirkung von Kern und Cytoplasma. Verh. Dtsch. Naturforscher und Ärzte; 98. Verslg, Freiburg 1955, S. 60. — BARR, M. L., and E. G. BERTRAM: A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behavior of the nucleolar satellit during accelerated synthesis. Nature (Lond.) **163**, 676 (1949). — BARR, M. L., E. G. BERTRAM and H. A. LINDSAY: The morphology of the nerve cell nucleus, according to sex. Anat. Rec. **107**, 283 (1950). — BEGEMANN, H.: Klinische und experimentelle Beobachtungen am immunisierten Lymphknoten. Pro Med. (Mainz) **12**, 1 (1951). 1. Freiburg: H. F. Schulz. — BENNINGHOFF, A.: Zur Kenntnis und Bedeutung der Amitose und amitoseähnlicher Vorgänge. S.-B. Ges. Naturwiss. Marburg **1922**, 45—68. — Beobachtungen über Umformungen der Bindegewebszellen. Arch. mikr. Anat. **99**, 571 (1923). — BLOOM, W.: Handbook of Hematology, vol. I, p. 273. New York: P. B. Hoeber 1938. — DRINKER, C. K., and J. M. YOFFEY: Lymphatics lymph and lymphoid tissue. Cambridge: Harvard University Press 1956. — EHRLICH, W. E.: Studies of the lymphatic tissue. II. The first appearance of the secondary nodules in the embryology of the lymphatic tissue. Amer. J. Anat. **43**, 385 (1929). — III. Experimental studies of the relation of the lymphatic tissue to the number of lymphocytes in the blood in subcutaneous infection with staphylococci. J. exp. Med. **49**, 347, 361 (1929). — Studien über das lymphatische Gewebe mit besonderer Berücksichtigung der Lymphopoese und der Histogenese der Sekundärknötchen, ihres Schicksals und ihrer Bedeutung. Beitr. path. Anat. **86**, 287 (1931). — Die Entzündung. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 7, S. 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — FAGRAEUS, A.: The plasma cellular reaction and its relation to the formation of antibodies in vitro. J. Immunol. **58**, 1 (1948). — FEYRTER, F.: Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationsstörungen. Wien: Wilhelm Maudrich 1951. — Zur Frage der hellen Zellen der menschlichen Gebärmutter-schleimhaut. Virchows Arch. path. Anat. **321**, 134 (1952). — Über den Mucoproteidnachweis mittels der Thionin-Einschlußfärbung. Zbl. allg. Path. path. Anat. **93**, 442 (1955). — Über Probleme des weichen Bindegewebes. Paracelsus-Beih. 1955 (7. Ärztetreffen Kärnten). — Über den zelligen Bestand des Stroma der menschlichen Corpusmucosa. Arch. Gynäk. **190**, 47 (1957). — FLEMMING, W.: Studien über die Regeneration der Gewebe. III. Zellvermehrung in der Tonsilla palatina beim Erwachsenen. Arch. mikr. Anat. **24**, 338 (1885). — FRIESEN, O.: Die Pathomorphologie des Retothelialen Systems. Verh. dtsch. Ges. Path (37. Tagg) **1953**, 26. — Über die Örtlichkeit und Wertigkeit des Morbus Brill-Symmers. Zbl. allg. Path. path. Anat. **95**, 284 (1956). — GILLMAN, J., and T. GILLMAN: Lymphomata (including Hodgkin's-like sarcomata); their experimental

production; a study of their pathogenesis and etiology and a comparison with corresponding tumors in man. *Clin. Proc.* 8, 222 (1949). — GÖSSNER, W.: Beitrag zur Zytochemie der Plasma- und Plasmazytomzellen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* 85, 434 (1949). — Eine kontrollierbare Modifikation der Methylgrün-Pyroninfärbung und ihre Anwendung zum histochemischen Nucleinsäurenachweis. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* 89, 173 (1952/53). — GRÉGOIRE, V., et A. WYGAERTS: La reconstitution du noyau et la formation des chromosomes dans les cellules somatiques. *Beitr. bot. Zbl.* 14, 13 (1903). — GROFF, A., u. K. HUPE: Zytologische Beobachtungen am Zellkern und der Kernmembran in Gewebskulturen. *Verh. dtsh. Ges. Path. (41. Tagg)* 1957, 268. — GRUNDMANN, E.: Cytologische Untersuchungen über Formen und Orte der Lymphocytenreife bei der Ratte. *Verh. dtsh. Ges. Path. (41. Tagg)* 1957, 261. — HECKNER, F., u. H. VOTH: Cytologische Begriffsbestimmung der Reticulumzellen. I. Ergebnisse am Knochenmarkpunktat. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 201, 511 (1954). — II. Untersuchungen am Lymphknoten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 201, 582 (1954). — HETT, J.: Über den Austritt von Kernsubstanzen in das Protoplasma. *Z. Zellforsch.* 1, 239 (1937). — Weitere Befunde über den Austritt von Kernsubstanzen in das Protoplasma. *Z. Zellforsch.* 3, 473 (1937). — HOEPKE, H.: Der Kreislauf der Lymphe im menschlichen Körper. *Süddtsch. Rundfunk, Sendg.* 26. I. 1958 „Lebendige Wissenschaft“. — HORSTERS, J. A.: Zur Cytologie der infektiösen Mononucleose. *Acta haemat. (Basel)* 6, 378 (1952). — Zur Ätiologie und Pathologie der Lymphogranulomatose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 199, 327 (1952). — JECKELN, E.: Zit. nach LENNERT, *Klin. Wschr.* 1957, 1130. — KAUFMANN, H.: Cytologische Studien am gereizten Lymphknoten der weißen Maus. *Inaug.-Diss. Tübingen* 1958. — KESSLER, H.: Zur Histologie über der Lymphknoten. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* 93, 139 (1955). — KINDRED, I. E.: Study of tinctorial reactions of hemoglobiniferous cells, Russell-body cells, plasma cells, and lymphocytes of albino rat by new method of selective staining. *Anat. Rec.* 53, 43 (1932). — KLIMA, R.: Das Zellbild in der Pathologie des lymphatischen Systems. *Vortr. i. d. Ver.igg der path. Anatomen Wiens*, 27. 2. 1951. — Grundlagen für eine Neuordnung der Hämatologie zellulärer Reaktionen im lymphatischen Apparat. *Wien. Z. inn. Med.* 33, 125 (1952). — KLIMA, R., u. J. BEYREDER: Biopsische Zellstudien beim Lymphosarkom. *Mikroskopie* 3, 65 (1949). — Lymphocytaire Reaktion als morphologisches Substrat bei entzündlichen Vorgängen und beim Lymphogranulom. *Wien. klin. Wschr.* 1953, 775. — KÜSTER, E.: Die Pflanzenzelle, 3. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1956. — LENNERT, K.: Histologische Studien zur Lymphogranulomatose. I. Die Cytologie der Lymphogranulomzellen. *Frankfurt. Z. Path.* 64, 209 (1953). — Über die Erkennung von Keimzentrumzellen im Lymphknotenausstrich. *Klin. Wschr.* 1957, 1130. — LIPP, W.: Die frühe Entwicklung der Architektur des Leberparenchyms beim Meerschweinchen. *Vorstudie zur Untersuchung der menschlichen Leberentwicklung. Z. mikr.-anat. Forsch.* 58, 289 (1952). — Die frühe Strukturentwicklung des Leberparenchyms beim Menschen. *Z. mikr.-anat. Forsch.* 59, 161 (1952). — MASSHOFF, W.: Vergleichende Zyto- und Histologie des leistungsgesteigerten Lymphknotens. *Verh. dtsh. Ges. Path. (37. Tagg)* 1953, 190. — Generalidades y particularidades sobre las manifestaciones reactivas del sistema linfático. *Folia clin. int. (Barcelona)* 5, 2 (1955). — Über reaktive Lymphknotenveränderungen. *Vortr. v. d. ärztl. Verein Stuttgart* 1958 (unveröffentl.). — MASSHOFF, W., u. P. RIECKERT: Vergleichende Cyto- und Histologie am leistungsgesteigerten Lymphknoten. *Frankfurt. Z. Path.* 65, 43 (1954). — MAXIMOW, A.: Über Amitose in den embryonalen Geweben bei Säugetieren. *Anat. Anz.* 33, 89 (1908). — Behaviour of endothelium of blood vessels in tissue cultures. *Anat. Rec.* 29, 369 (1925). — MAXIMOW, A., and W. BLOOM: *Special cytology* (Cowdry), p. 603. New York: P. B. Hoeber 1932. —

MOESCHLIN, W.: Untersuchungen über die Genese und Funktion der Blutplasmazellen anhand von Lymphdrüsen- und Sternalpunktaten bei Rubeolen. *Helv. med. Acta* **7**, 227 (1940). — Die Genese der Drüsenfieberzellen anhand von Drüsen-, Sternal- und Milzpunktaten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **187**, 249 (1941). — Die Milzpunktion, S. 29, Basel: Benno Schwabe & Co. 1947. — NEMÊC, B.: Über die Einwirkung des Chloralhydrats auf die Kern- und Zellteilung. *Jb. wiss. Bot.* **39**, 645 (1904). — Das Problem der Befruchtungsvorgänge und andere cytologische Fragen. Berlin 1910. — PAVLOWSKY, A.: La punction ganglionar. Buenos Aires: Im. A. Lopez 1934. — PFUHL, W., u. H. KÜHTZ: Die pathologischen Mitosen in Bindegewebszellen nach einmaliger Röntgenbestrahlung. *Z. Anat. Entwickl.gesch.* **110**, 98 (1940). — PIRINGER-KUCHINKA, A.: Zur Kenntnis des Bauplanes und der Zellvermehrung im Knochenmarkgewebe. *Wien. klin. Wschr.* **1951**, 909. — PISCHINGER, A.: Über den Bau des Lymphoreticulären Gewebes und die Genese des Lymphocyten. *Verh. anat. Ges.* **1951**, 49. — Über den Bau des Lymphgewebes und die Vermehrung der Lymphocyten. *Z. Zellforsch.* **40**, 101 (1954). — ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — SANDERS, A. G., and H. FLOREY: The effects of the removal of lymphoid tissue. *Brit. J. exp. Path.* **21**, 275 (1940). — SCHALLOCK, G.: Neuere Untersuchungen über kollagenes und lymphoretikuläres Gewebe in der Haut. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **198**, 567 (1954). — STAHEL, R.: Subakute Erythroleukämie ohne Splenomegalie. *Helv. med. Acta.* **10**, 605 (1943). — Über groß-follikuläres Lymphoblastom (Brill-Symmers-Disease). *Helv. med. Acta* **15**, 448 (1948). — STERNBERG, C.: Blut-Lymphknoten. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I/1, S. 429. Berlin: Springer 1926. — SUNDBERG, R. D.: Lymphocytes and plasma cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **59**, 671 (1955). — SYMMERS, D.: Giant follicular lymphadenopathy with or without splenomegaly. *Arch. Path.* **26**, 603 (1938). — THOMAS, J. A.: La transformation des cellules en histiocytes. *Arch. exp. Zellforsch.* **19**, 299 (1937). — TISCHENDORF, W.: Akute und subakute Myeloblasten-Leukämien (ihre Diagnose und Differentialdiagnose). *Dtsch. Arch. klin. Med.* **185**, 579 (1940). — Morphologisch-klinische Beobachtungen bei Erkrankungen des lymphatischen Systems. Leipzig: Georg Thieme 1942. — TISCHENDORF, W., u. A. FRANK: Morphologische Betrachtungen über das Retikulum im hämatopoetischen Gewebe. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **186**, 272 (1940). — WEICKER, H.: Die hemi-homoplastische Teilung des Proerythroblasten — die Lösung des Stammzellproblems der Erythropoese. *Folia haemat. (Lpz.)* **74**, 50 (1956). — Das Maß-, Mengen- und Zeitgefüge der Erythropoese unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. *Schweiz. med. Wschr.* **1957**, 1210. — Zellteilung und Zellteilungsstörungen. In Handbuch der gesamten Hämatologie, 2. Aufl., Bd. 1, S. 148. München, Berlin, Wien: Urban & Schwarzenberg 1957. — WINNIKOW, J. A.: Experimentell-histologische Untersuchungen über die retinalen Anteile der Regenbogenhaut und der Ziliarsätze. *Arch. exp. Zellforsch.* **19**, 33 (1937).

Prof. Dr. W. MASSHOFF,

Pathologisches Institut, Katharinenhospital, Stuttgart-N, Kriegsbergstraße 60