

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie in Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H. MEESEN)

Morphologische Befunde an Lymphknoten bei infektiöser Mononukleose*, **

Von

HANS REINAUER

Mit 16 Textabbildungen in 19 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 20. Oktober 1958)

Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen im Lymphknoten bei infektiöser Mononukleose ist von zahlreichen Autoren (SPRUNT und EVANS 1920, LONGCOPE 1922, DOWNEY und MCKINLAY 1923, BALDRIDGE, ROHNER und HANSMANN 1926, CHEVALLIER 1928, HARTWICH 1929, GLANZMANN 1930, LEHN-DORF und SCHWARZ 1932, DOWNEY und STASNEY 1936, GALL und STOUT 1940, MOESCHLIN 1941, CUSTER und SMITH 1948, SHARP 1950, FRESEN 1954 u. a.) berichtet worden. Trotzdem ist über die Feststellung einer unspezifischen Adenitis hinaus keine einheitliche Sicht der einzelnen Veränderungen und ihrer zeitlichen Folge Zustände gekommen. Die häufig sich widersprechenden Befunde sind einmal bedingt durch das nicht sehr zahlreiche und uneinheitliche Untersuchungsgut, bei dem der Beginn und die Schwere der Erkrankung sich nicht genau erfassen lassen, zum anderen aber auch durch die verschiedenen Präparationen des Gewebes. Die uneinheitliche Nomenklatur täuscht außerdem differente Befunde vor. Unsere Untersuchungen wurden von Herrn Prof. MEESEN angeregt und hatten zum Ziel, mit histologischen und einigen histochemischen Methoden sowie mit den Methoden der Elektronenmikroskopie den zeitlichen Ablauf der Veränderungen zu studieren und einen Beitrag zur Spezifität der Adenitis zu liefern.

Die ersten histologischen Untersuchungen an Lymphknoten bei der infektiösen Mononukleose wurden von SPRUNT und EVANS durchgeführt, die der Krankheit den jetzigen Namen gegeben haben. In ihrer Arbeit, die leider keine Abbildungen enthält, berichten sie von einer ausgeprägten lymphoiden Hyperplasie sowie von unspezifischen Veränderungen, die gegenüber dem Lymphosarkom, der lymphatischen Leukämie und einer gewöhnlichen Lymphadenitis nicht abzugrenzen waren. LONGCOPE fand in seinem Fall einen vollständigen Verlust der normalen Struktur des Lymphknotens und ein histologisches Bild, das sehr stark an die Hodgkinsche Erkrankung erinnerte. Ähnlich berichten CUSTER und SMITH, die in einigen Fällen durch die enorme Hyperplasie aller Elemente ein kompaktes, an ein malignes Lymphom erinnerndes Gewebe vorfanden. Verwaschene Lymphknotenstrukturen sahen DOWNEY und MCKINLAY sowie CUSTER und SMITH. Nach DOWNEY und STASNEY erinnert das histologische Bild einiger Lymphknoten zunächst an eine frühe lymphatische Leukämie, aber im Unterschied hierzu sahen sie niemals einen vollkommenen Verlust der normalen Grundstruktur, und die Kapsel war nicht infiltriert. Die Hyperplasie der Reticulumzellen, des Sinusendothels und der lymphatischen Elemente ist von fast allen Autoren beschrieben worden; ebenso die rege Mitotität. FRESEN spricht zusammenfassend von einer „universellen reaktiv-hyperplastischen Aktivierung des retothelialen Systems“ bei der

* Ein Teil der Befunde wurde auf der Sitzung der Arbeitsgemeinschaft rheinisch-westfälischer Pathologen am 21. Juni 1958 in Düsseldorf mitgeteilt.

** Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

infektiösen Mononukleose. Einige Autoren berichten über Ödem (FOX; DOWNEY und STASNEY) und eine geringgradige Infiltration der Kapsel und der Trabekel mit normalen und atypischen Lymphocyten (SPRUNT und EVANS; CUSTER und SMITH; SHARP). Während die meisten Untersucher von unspezifischen Veränderungen sprechen, vertreten GALL und STOUT die Ansicht, daß im floriden Stadium — alle Veränderungen zusammengenommen — ein weitgehend spezifisches histologisches Bild vorliegt. DOWNEY und STASNEY betonen, daß die pathologischen Veränderungen nicht einheitlich sind innerhalb eines Knotens, sondern qualitative und quantitative Unterschiede aufweisen.

In den Sinus haben bereits LONGCOPE und DOWNEY und MCKINLAY Proliferation von Reticulumzellen festgestellt. HARTWICH und GLANZMANN sprachen von einem Sinuskatarrh als einer unspezifischen Schwellung und Wucherung der Sinusendothelen auch bei der infektiösen Mononukleose. Seither ist dieser Befund vielfach bestätigt worden. Der Grad dieser Proliferation wird — ohne und mit Beziehung zum Krankheitsverlauf — verschieden angegeben: LONGCOPE, DOWNEY und STASNEY, CUSTER und SMITH beschrieben in einigen Lymphknoten durch die starke Proliferation obliterierte Sinus; in anderen Fällen wurden zwischen den Marksträngen deutlich abgrenzbare Sinus gesehen (MARCHAL, BARGETON, MAHOUDÉAU, DOWNEY und STASNEY, GALL und STOUT, CUSTER und SMITH); SPRUNT und EVANS fanden in einem Fall die Marksinus obliteriert, die Randsinus hingegen frei. Die abgelösten Sinusendothelen — von den oben zitierten Autoren auch als Clasmacyten (GALL und STOUT), Histiocyten (CUSTER und SMITH), Monocyten (HARTWICH), Monozyten, Monozytoid (GLANZMANN) und als histiocytäre Monocyten (FRESEN) bezeichnet — entfalten eine rege Phagocytosetätigkeit, erkennbar an den aufgenommenen Zelltrümmern (FOX, CUSTER und SMITH, SHARP) sowie an der Vacuolisierung des Cytoplasmas (GALL und STOUT, SHARP). Nach HARTWICH, GLANZMANN sowie FRESEN erreichten sie die Blutbahn und bedingen das symptomatische Blutbild. Neben diesen großen Zellen, die sich in der Supravitalfärbung und in Gewebsausschüssen wie Monocyten und verwandte Elemente darstellen (GALL und STOUT, FRESEN), liegen Lymphocyten, Lymphoblasten und „infectious mononucleosis cells“, die nach den Untersuchungen von GALL und STOUT große, atypische Lymphocyten sein sollen. Das Sinuslumen kann auch durch Kompression verschwinden (BALDRIDGE, ROHNER und HANSMANN, GALL und STOUT). In der Regenerationsphase herrschen Lymphocyten und Reticulumzellen in den Sinusoiden vor (FOX).

Die Markstränge sollen nach LONGCOPE von großen, eosinophilen Epitheloidzellen infiltriert sein; dort können sie inmitten der basophilen Elemente kleine Granulome vortäuschen (GALL und STOUT). Bereits PRATT sowie DOWNEY und STASNEY sahen in den untersuchten Fällen kleine Herde von geschwollenen Reticulumzellen, die dem histologischen Bild ein fleckiges Aussehen verleihen. In diesen knötchenartigen Reticulumzellhyperplasien beschreibt PRATT zentrale Nekrosen. Neben einer extremen Reticulumzellhyperplasie wurden Gruppen von Plasmazellen (GLANZMANN, DOWNEY und STASNEY), große und kleine Lymphocyten, Lymphoblasten, große mononukleäre Zellen in mitotischer und amitotischer Teilung beschrieben (GALL und STOUT).

Über die Größe und Zahl der Follikel im Verlaufe der Erkrankung stehen verschiedene Meinungen gegenüber. Deutliche Hyperplasie der Keimzentren mit Mitosen und Kernzerfall sahen LONGCOPE sowie BALDRIDGE, ROHNER und HANSMANN. Vorwiegend kleine und verschieden große Follikel mit erkennbaren Keimzentren beschrieben DOWNEY und MCKINLAY und SHARP in ihrem Untersuchungsgut. Nach SPRUNT und EVANS sowie FOX fehlt eine übereinstimmende Veränderung an den Follikeln. DOWNEY und STASNEY fanden auf dem Höhepunkt der Erkrankung hyperplastische Follikel und Keimzentren, im fortgeschrittenen Stadium sahen sie keine Follikel. Hyperplastische Follikel mit großen Sekundärknöpfchen, die aus „stem cells“ und „infectious mononucleosis cells“ bestehen sollen, beschreiben auch GALL und STOUT als frühe Veränderungen in den Lymphknoten, aber nach diesen Autoren nehmen die Keimzentren im weiteren Verlauf der Erkrankung an Größe derart zu, daß sie die sphärische Form verlieren und Fortsätze in das umgebende Gewebe vortreiben. FRESEN weist auf die Reticulumzellproliferation im aufgelockerten Follikel hin. Nach GALL und STOUT sowie CUSTER und SMITH sind die Keimzentren an der Bildung der großen mononukleären Zellen beteiligt; in der Restitutionsphase sollen sie vorwiegend Lymphocyten produzieren.

An den Gefäßen hat bereits PRATT degenerative Veränderungen der Endothelen und seröse Exsudate beschrieben. GALL und STOUT beobachteten eine rege Proliferation der

Endothelien mit Teilungsfiguren; die Endothelien sollen anschwellen und wie Epithelien bzw. wie Drüsencini imponieren (so auch SHARP).

Da wir keine cytologischen Studien in Gewebsausstrichen und Punktaten vorgenommen haben, können wir auf die Arbeiten von MOESCHLIN, TISCHENDORF, HEILMEYER, SIEDE und HÖRSTER nicht eingehen.

Untersuchungsgut und Methoden

Bei drei an infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten¹ wurde in verschiedenen Stadien der Erkrankung je ein kleinkirschgroßer Lymphknoten aus der Leiste excidiert. Die wichtigsten Daten aus den 3 Krankengeschichten sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle

Fall	Alter	Paul-Bunnel-Test	Am Tage der Exstirpation			Milz	Leber	Bemerkungen
			Tag der Erkrankung	Temperatur	Leukozyten und Mono-nukläre (%)			
1	18 Jahre, ♂	Ø	24.	36,5°	4500/66	4 cm ↓	tastbar	Ikterus
2	17 Jahre, ♂	1:64	12.	37°	6400/?	4 cm ↓	—	—
3	19 Jahre, ♂	Ø	11.	37,6°	9700/76	2 cm ↓	—	—

Während der Lymphknoten des 3. Falles noch aus der akuten Phase der Erkrankung stammt, klangen die akuten klinischen Erscheinungen des Patienten im 2. Fall zur Zeit der Exstirpation des Lymphknotens ab. Der erste Lymphknoten stammt aus der Ausheilungsphase der Erkrankung.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurde das frische Operationsmaterial in 1%iger, gepufferter Osmiumsäure [pH = 7,2—7,4 nach PALADE (1952)] zu Gewebsstücken von 1—2 mm Kantenlänge zerschnitten und bei 0° C 2—3 Std fixiert, danach in Aqua dest. gewaschen und im Bernhard-Gerät sowie in der hochprozentigen Alkoholreihe entwässert. Für die Einbettung verwendeten wir ein Gemisch von Methyl- und Butylmethacrylat (1,5:8,5) in vorpolymerisiertem Zustand. Die endgültige Polymerisation vollzog sich im Brutschrank bei 63° C während 48—60 Std. Großflächige Dünnschnitte von 200 bis 350 Å Dicke fertigten wir mit dem Porter-Blum-Mikrotom an. Die Untersuchungen wurden mit dem Siemens Übermikroskop vom Typ ÜM 100d und mit dem RCA/EMU-Gerät Typ 3c durchgeführt².

Befunde

Obgleich das Untersuchungsgut aus drei verschiedenen Phasen der Erkrankung stammt, wollen wir die *lichtmikroskopischen* Befunde nach den anatomischen Strukturen des Lymphknotens besprechen.

In der floriden Phase der Erkrankung (Fall 3) ist die *Struktur* des Lymphknotens durch eine ödematöse Auflockerung des Gewebes und durch eine Proliferation und Vergrößerung der Reticulumzellen gebietsweise verwaschen. In anderen Teilen des Lymphknotens sind die Reticulumzellen von Lymphocyten durchsetzt, die Sinusoide obliteriert, und in der benachbarten Rinde kommen kleine Follikel mit kleinen Reaktionszentren vor. Der Lymphknoten des 2. Falles besteht vorwiegend aus Rindenpulpa mit Follikeln, die zwischen septenartig

¹ Herrn Prof. Dr. med. F. GROSSE-BROCKHOFF, Direktor der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf, danke ich für die freundliche Überlassung des Untersuchungsgutes.

² Herrn Dr. med. H. SCHULZ danke ich für mannigfache Hilfe bei den Arbeiten am Elektronenmikroskop.

vorspringenden Trabekeln eingebettet ist, während die Markstränge mit den Sinusoïden kaum ausgebildet sind. Das Schwergewicht der Reaktion liegt hier in der Rindenpulpa, wobei die unterschiedliche Reaktion innerhalb des Knotens deutlich wird. Im Lymphknoten aus der Ausheilungsphase finden sich gut ausgebildete, schmale Markstränge und weite Sinusoïde. Die ursprüngliche Struktur des Gewebes ist weitgehend wiederhergestellt; nur noch an einzelnen Stellen sind degenerative Veränderungen in den Sinusoïden zu sehen.

Die endothelartige Auskleidung der *Sinusoïde* durch die Retothelzellen fehlt im akuten Stadium der Entzündung. Die Sinuswand ist aufgelockert, und aus den Marksträngen drängen Retothelzellen und basophile Elemente in örtlich verschiedener Stärke ins Lumen. In den Sinusoïden selbst liegen Retothelzellen mit grober Vacuolisierung oder mit wabig-schaumigem Plasma, degenerierende Zellen mit dichtem eosinophilem Cytoplasma und pyknotischen Kernen, Zelltrümmer, große mononukleäre Zellen, reife und unreife Lympho-

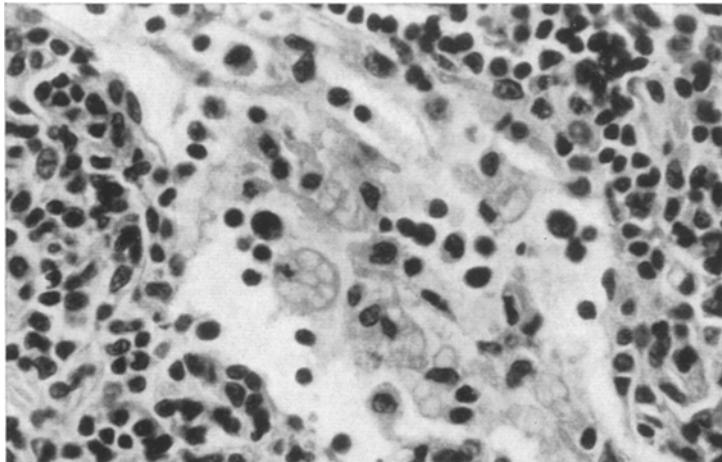


Abb. 1. Vacuolierte Retothelzellen, Zelltrümmer und mononukleäre Zellen im Sinusoid. In der grobvacuolisierten Zelle ist der Kern pyknotisch. Fall 3, Carnoy/Hämatoxylin-Eosin, 500fach

cyten und seltener Plasmazellen (Abb. 1). Vereinzelt gelangen auch große basophile Zellen mit schmalem Plasmasmaum und einem plump-ovalen, an einer Stelle meist eingedellten Kern, der 1—2 große Nukleolen erkennen lässt, bis in die Sinusoïde; mitunter ist im basophilen Cytoplasma der Golgi-Apparat in der Nähe der Kernbucht als ein umschriebener, aufgehellter Bezirk erkennbar. Wir möchten diese Zelle als Makrolymphocyten (MAXIMOW 1927, EHRICH 1931, LENNERT 1953) bezeichnen (Abb. 2 und 4 b). Zelltrümmer liegen diffus zwischen den Zellen oder als eine amorphe, eosinophile Masse an der Wand der zellärmeren Sinusoïde, in die hinein die Proliferation der Retothelzellen noch nicht angefangen hat. An den grobvacuolisierten Retothelzellen, die an ihrem reichlichen, eosinophilen Cytoplasma und an den großen, ovalen, hellen Kernen mit feinverteiltem Chromatin und 2—6 Nukleolen gut erkennbar sind, beobachtet man häufig Pyknose oder Chromatolyse. Im Cytoplasma dieser Zellen findet man auch phagocytierte Zelltrümmer, die dann von einem hellen Hof umgeben sind. Mit Hilfe der PAS-Reaktion stellen sich feine bis grobe Tropfen in ihrem Cytoplasma dar. Durch Sudanschwarz B wird ihr Cytoplasma stellenweise eigentlich rostbraun neben einigen dunkelbraunen bis schwarzen Tropfen. PAS-positiv sind auch Einschlüsse in den Retothelzellen mit wabig-schaumigem Plasma und der größte Teil der extracellulär gelegenen Zelltrümmer. Neben Zelltrümmern sahen wir vereinzelt ganze Kerne und ganze Lymphocyten in Makrophagen liegen. In einer späteren Phase ist die Proliferation der Retothelzellen ausgeprägter, wodurch die Sinusoïde meist obliteriert und von den Marksträngen schwer zu unterscheiden sind. An anderen Stellen sind die Sinusoïde durch die Schwellung (Ödem und Proliferation) der Markstränge ohne Lichtung. Die grobe Vacuolisierung der Retothelzellen ist in dieser Phase seltener, der Zelluntergang dauert aber noch an. Makrolymphocyten kommen nur noch selten vor, während die Plasmazellen häufiger gefunden werden. In der

Restitutionsphase sind die Sinusoide auffallend weit und enthalten vorwiegend mononukleäre Elemente (Abb. 5). Vergrößerte Retothelzellen bilden sich zu Uferzellen um, und in einigen Sinusoiden zeigen sie schon die typische reticuläre Anordnung. Degenerative Veränderungen fanden wir nur noch in wenigen Sinusoiden an der Rinden-Mark-Grenze. Neben Scharen von jungen Lymphocyt und einigen großen Mononukleären lagen hier auch reichlich Erythrocyten im Lumen. Bemerkenswert häufig sahen wir Gewebsbasophile. In den Randsinusoiden ist in keiner Phase der Erkrankung die Proliferation der Retothelzellen — abgesehen von wenigen Ausnahmen im akut befallenen Lymphknoten — stärker ausgeprägt; degenerierende Zellen dagegen kommen hier auch häufig vor. In der Ausheilungsphase sind die Randsinusoide auffallend weit, teils zellarm, teils mit mononukleären Elementen gefüllt.

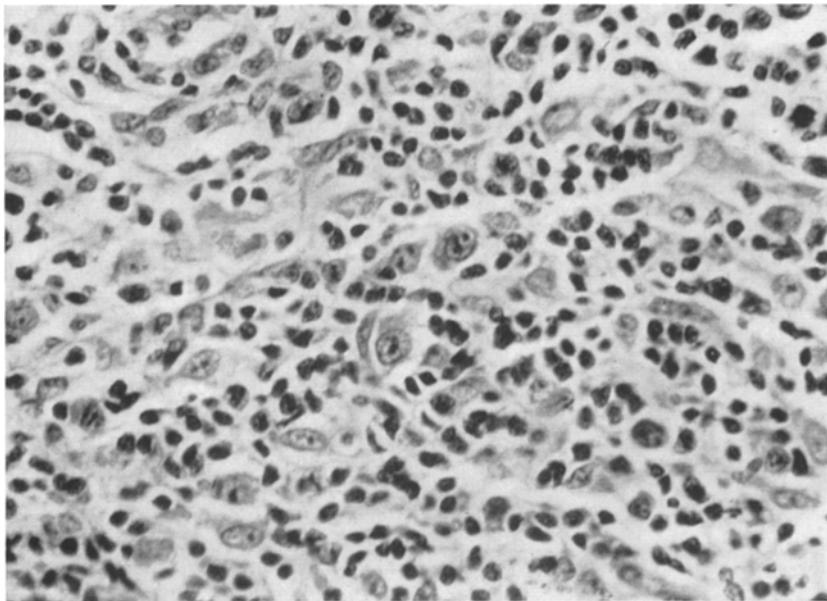


Abb. 2. Rindenpulpa mit großen Reticulumzellen und Makrolymphocyten (Bildmitte).
Fall 3, Carnoy/Hämatoxylin-Eosin, 500fach

Die *Markstränge* sind im akuten Stadium der Erkrankung aufgelockert und zeigen starke Proliferation der Reticulumzellen. Im einzelnen werden Retothelzellen, Reticulumzellen, Makrolymphocyten, Plasmazellen, große mononukleäre Zellen und Lymphocyt gefunden (Abb. 2). Die scharfe Begrenzung zu den Sinusoiden ist aufgehoben. Mitosen sahen wir häufig bei den Makrolymphocyten und bei den Plasmazellen, die vornehmlich in Gruppen anzutreffen sind. Unter den Makrolymphocyten fanden sich auch zweikernige Elemente. Die Lymphocyt sind um die Gefäße zahlreicher gelagert. Zellen mit eosinophiler Degeneration des Cytoplasmas und mit pyknotischen Kernen liegen einzeln oder in kleinen Gruppen im Gewebe. Vacuolierte Retothelzellen kommen wiederholt im Markstrang vor. Vereinzelt erkennt man Zellen mit nierenförmigen Kernen und mit körnigen Einschlüssen im Cytoplasma, die in der Giemsa-Färbung schwarz aussehen. Mitunter fanden wir Gruppen von Retothelzellen, die mit ihrem eosinophilen Cytoplasma und den ovalen, hellen Kernen unter den basophilen Elementen als kleine Granulome imponieren. Sie sind nicht immer gleich von den ebenfalls stark proliferierten und geschwollenen Gefäßendothelen zu unterscheiden. Die Rindenpulpa unter dem Randsinus erscheint häufig zellarm. An diesen Stellen sind die Lymphocyt ausgewandert, so daß nur noch das Netz aus vergrößerten Reticulumzellen und Reticulumfasern zurückgeblieben ist. An einer Stelle ist das Gewebe zwischen einem Follikel und dem Randsinus eigentlich aufgelockert, und zwischen den schütter liegenden Zellen erkennt man stellenweise ein bröckliges, amorphes Material. Der benachbarte Randsinus ist dicht mit Lymphocyt gefüllt. In einer späteren Phase der

Erkrankung hat die Reticulumzellproliferation in den Marksträngen zugenommen; Zelldegenerationsformen werden seltener beobachtet. Die Plasmazellen treten vermehrt auf, die Makrolymphocyten sind spärlicher. Es fällt eine starke Hyperämie des Gewebes auf. An der Sinuswand liegen große Zellen mit chromatinarmen, bläschenförmigen Kernen und zentral gelegenen, dichten Nukleolen; ihr eosinophiles Cytoplasma ist mit teils flockigem,

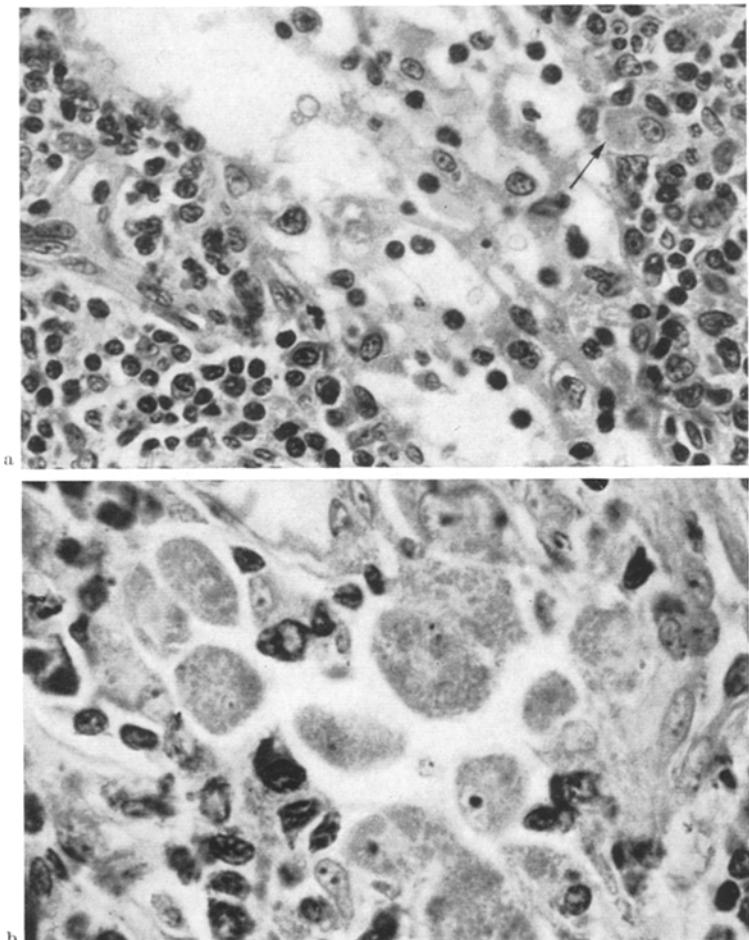


Abb. 3a u. b. Makrophagen. a Zelltrümmer und Phagocytose im Sinusoid und in der Wand des Sinusoids. Fall 1, Carnoy/Giemsa, 500fach. b Eine Gruppe von dichtbeladenen Makrophagen an der Wand eines Sinusoids. Das Lumen und die Uferzellen sind im oberen Bildteil sichtbar. Rechts im Bild ein Gefäß. Fall 1, Carnoy/Giemsa, 750fach

teils körnigem Material dicht angefüllt. Mitunter sieht man runde, opake Gebilde bis zu der Größe eines Lymphozytenkernes in diesen Zellen liegen. Das aufgenommene Material färbt sich in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung nicht an; in der Giemsa-Färbung sieht es auffallend hellblau aus (Abb. 3a und 3b). Weiterhin ist es PAS-positiv, Feulgen-negativ. Eisen lässt sich darin nicht nachweisen. Mit Sudanschwarz B stellt es sich braun, zuweilen schwarz dar. In der Restitutionsphase sind die Markstränge schmäler. Es überwiegen die reifen und unreifen Lymphocyten neben den Reticulumzellen (Abb. 5). Vereinzelt sieht man einen Makrolymphocyt in Gefäßnähe. Auch kommen immer wieder einmal Zellen mit eosinophiler Umwandlung des Zellplasmas zur Beobachtung. Die Markstränge und die Rindenpulpa sind von den oben beschriebenen Makrophagen durchsetzt, die in Gruppen an der

Wand der Sinusoid oder einzeln im Parenchym — meist in Gefäßnähe — liegen können (Abb. 4a). Durch umschriebene, vermehrte Produktion von Lymphocyten bilden sich knötchenförmige Zellansammlungen, die den Markstrang auftreiben. Diese Zellansammlungen imponieren dann als kleine Follikel. Aus den Marksträngen wandern Lymphocyten und vereinzelt große Mononukleäre in die Sinusoide ein (Abb. 5).

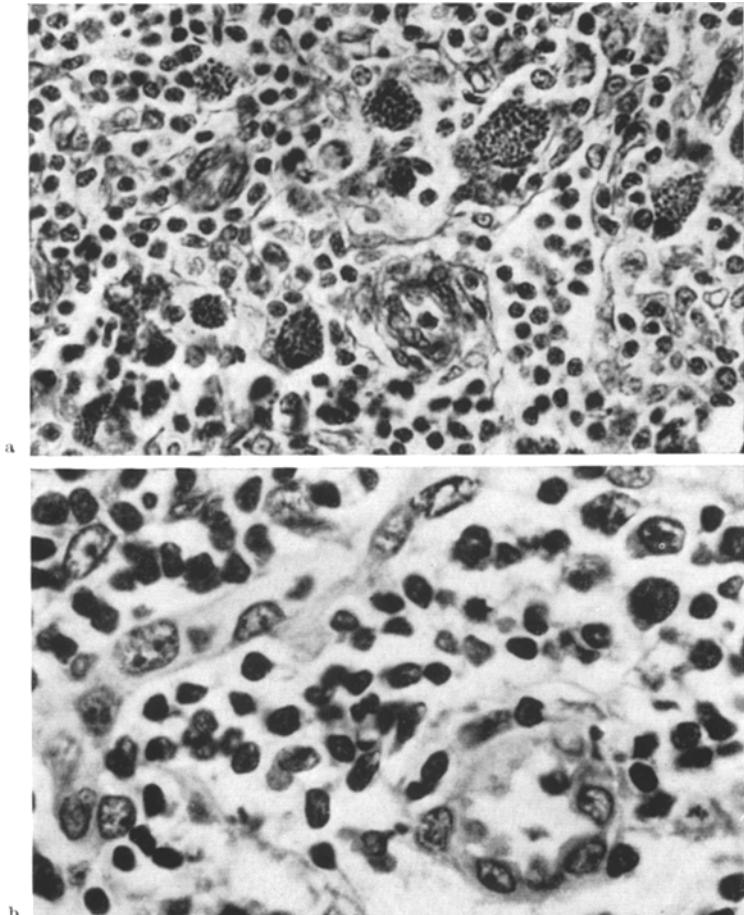


Abb. 4a u. b. a Makrophagen mit körnigem Material beladen in den Marksträngen. In den Sinusoiden liegen vorwiegend Lymphocyten. Fall 1, Carnoy/PAS, 500fach. b Geschwollene, ins Gefäßlumen vorspringende Endothelen. Das Cytoplasma ist feinvakuolig-trüb, die Kerne sind geschwollen und zeigen grobe Chromatinbrocken im aufgeholt Karyoplasma. Einzelne untergehende Endothelzellen. Fall 3, Carnoy/Hämatoxylin-Eosin, 750fach

In dem Gebiet mit Ödem und starker Hyperplasie der Reticulumzellen sahen wir keine *Follikel*. An anderen Stellen fanden sich kleine Follikel mit kleinen Reaktionszentren, die teilweise stark aufgelockert waren. In anderen Teilen dieses Lymphknotens lagen größere Follikel mit gut ausgebildeten Reaktionszentren, in denen Mitose, Zellabbau und Phagozytose in Erscheinung traten. Zahlreiche Follikel mit vergrößerten, runden Reaktionszentren fanden sich in der späteren Phase der Erkrankung. Durch die akute Vergrößerung der Reaktionszentren wird der Zellwall des Follikels allseitig verdrängt, so daß in der Versilberung nach GÖMÖRI ein dichter, konzentrischer Verlauf der argyrofilen Fasern zu sehen ist. Der an das Reaktionszentrum sich anschließende Teil des Follikels besteht aus Reticulumzellen, Makrophagen, Lymphocyten und großen mononukleären Zellen. Vereinzelt

liegen auch Makrolymphocyten in diesem Bereich. Häufig sieht man — vom Randsinus ausgehend — eine keilförmige Durchwucherung des Follikels mit großen Reticulumzellen. Das betreffende Gebiet erscheint dadurch aufgelockert. Ausgeprägter ist dieses Phänomen an Follikeln, die in Kapselmoschen liegen. Hier sieht man eine allseitige, vom Rande zum Zentrum hin fortschreitende Durchwachstung und Auflockerung des Follikels durch Reticulumzellen, wobei an diesen Stellen die Zahl der Lymphocyten vermindert ist. In der Ausheilungsphase sind die Follikel zahlreich, die Reaktionszentren noch vergrößert, zeigen aber keine oder selten eine Mitose. Dagegen beobachtet man häufiger runde, dunkle, oft eigentlich opake Körperchen („tingible Körperchen“ FLEMMINGS), die für Zellabbauvorgänge zu sprechen scheinen. Der umgebende Zellwall besteht aus Lymphocyten und Reticulumzellen.

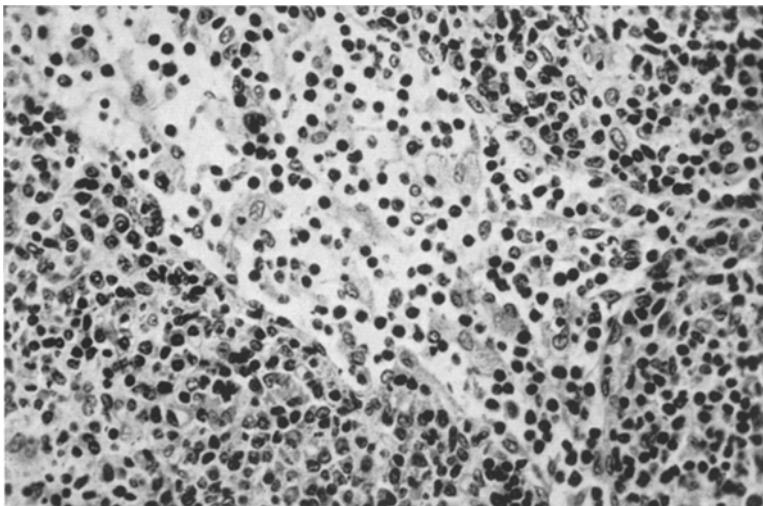


Abb. 5. Ausheilungsphase der Erkrankung: Die Sinusoide werden von geschwollenen Uferzellen ausgekleidet. Im Lumen liegen vorwiegend Lymphocyten. Fall 1, Susa/Hämatoxylin-Eosin, 300fach

Die *Endothelen der Gefäße* unterstreichen die örtlich verschiedenen Reaktionen innerhalb der einzelnen Lymphknoten. Im akut befallenen Lymphknoten können neben normalen Endothelen mit spindelförmigen Kernen — oft nur ein Blickfeld weiter — stark geschwollene Zellen mit feinvakuoligem Plasma und Kernödem beobachtet werden (Abb. 4 b). Vereinzelt sahen wir Auf- und Ablösung von Endothelen, häufiger Mitosen. Auch die Capillarendothelen sind stark verdickt. Die degenerativen Veränderungen und die Proliferation des Gefäßendothels sind in der von uns beobachteten späteren Phase nicht so ausgesprochen. Aber auch hier erscheinen die Endothelzellen mitunter geschwollen, wölben sich in das Gefäßlumen vor und weisen große Nukleolen im Kern auf. Die Kapsel und die Trabekel zeigen in den 3 Fällen außer einer geringen Infiltration durch Mononukleäre (vor allem im Hilusbereich des Lymphknotens) und einer ödematischen Auflockerung keine pathologischen Veränderungen.

Die Versuche, im Schnittpräparat lichtmikroskopisch sichtbare Erreger nachzuweisen, ergaben bei den Färbungen nach GRAM und mit Viktoriablau nach HERZBERG keine positiven Ergebnisse. Mit Hilfe der Feulgen-Reaktion wollten wir die Natur der *intracytoplasmatischen Einschlüsse* klären, die in den Zellen der Sinusoide, der Pulpa und häufiger in den Zellen der Reaktionszentren zu beobachten sind; bisweilen scheinen ähnliche Gebilde auch extracytoplasmatisch zu liegen. Diese Einschlüsse sind in der Feulgen-Reaktion auffallend rot. Teilweise behalten sie eine rötliche Tönung auch nach der Gegenfärbung des Chromatins mit Azur-B-bromid bei. Sie sind stets kleiner als Zellkerne. Außerdem kommen noch Feulgen-positive Körnchen verschiedener Größe in einigen Zellen vor. Neben den üblichen Kernabbaufiltern sahen wir leere, bläschenförmige Kerne; in anderen Zellen liegt das Chromatin in groben Brocken der Kernmembran von innen an. Ganz selten sieht man Kerne,

die einen großen, zentral gelegenen Nucleolus einschließen; das übrige Karyoplasma ist hell. Andere Kerne zeigen eine körnige Umwandlung des Karyoplasmas. Nach der zusätzlichen Chromatinfärbung mit Azur-B-bromid erkennt man vereinzelt schwach rosa gefärbte Nukleolen.

Die *elektronenoptischen* Befunde wurden vornehmlich aus dem Markbereich der Lymphknoten gewonnen, weil dieses lockere Gewebe eine leichtere technische Bearbeitung und bessere Beurteilung erlaubt. Die schon lichtmikroskopisch beobachteten örtlich qualitativ und quantitativ verschiedenen Reaktionen innerhalb eines Lymphknotens treten im submikroskopischen Bereich noch deutlicher in Erscheinung; verschiedene Phasen desselben Reaktionsablaufes werden in zeitlicher Verschiebung nebeneinander gesehen. Aus Gründen der Übersicht wollen wir unsere Befunde an den drei untersuchten Lymphknoten in der Reihenfolge darstellen, daß zuerst normales Gewebe, dann degenerative und reaktiv-hyperplastische Veränderungen beschrieben werden, um schließlich Befunde zu demonstrieren, die zur Ätiologie der Erkrankung beitragen können.

Die *normale Sinuswand* besteht aus lückenlos miteinander verbundenen und verfügten Retothelzellen, die in einer einfachen oder doppelten Schicht die Sinusoide auskleiden (Abb. 6). Die uferbildenden Zellen sind gegen die dunkleren Reticulumzellen, die sich in tieferen Schichten mit reich verzweigten Zellausläufern in das Gewebe einfügen, deutlich abzugrenzen. Unter und zwischen den Zellen sieht man Reticulumfasern mit Grundsubstanz, ohne daß eine Basalmembran ausgebildet wäre. Die helleren Uferzellen, die feine Cytoplasmafortsätze ins Lumen vorstrecken, zeigen deutliche Zellgrenzen. An den Kontaktstellen zweier Zellen finden sich — zweidimensional gesehen und im Sinusoid beginnend — jeweils „trichterförmige“ Einziehungen (FRESEN und WELLENSIEK); von hier aus lassen sich die kontrastreichen Doppelmembranen unschwer ins Gewebe verfolgen, wobei sie die intercelluläre Lage der Reticulumfasern deutlich werden lassen. Im Cytoplasma erkennt man neben Mitochondrien feine, membranbegrenzte Vacuolen und im Anschnitt runde bis ovale, oft stabförmige Gebilde (bis 400 m μ lang), die mit einer einfachen Membran begrenzt und mit einer homogenen, mäßig kontrastgebenden Substanz ausgefüllt sind. Das Cytoplasma ist von Palade-Granula (PALADE 1955) durchsetzt, die teils diffus, teils in Verbindung mit Cytoplasmalamellen vorkommen. Die Kerne der Retothelzellen zeigen schlauchartige Einziehungen; das Karyoplasma ist feingranular und läßt im Schnitt 1—3 unscharf begrenzte, aufgelockerte Nukleolen erkennen. An Reticulumzellen des Markes findet man häufig homogene, eigentlich trübe Bezirke, die bis in die unmittelbare Nähe des Kernes heranreichen können (Abb. 7). Je nach der Größe dieses Bezirkes ist der Kern verschieden stark eingebuchtet. Diese homogenen Felder lassen mitunter die sonst durch Grundsubstanz maskierten *Faserstrukturen* erkennen; sie sind immer gegen das Cytoplasma durch die Zellmembran abgegrenzt (vgl. Abb. 9). Nach den Untersuchungen von WELLENSIEK und FRESEN und WELLENSIEK am Lymphknoten der Ratte und des Affen und von NEMETSCHKE am embryonalen und jugendlichen Bindegewebe der Ratte liegen diese Fasern extracytoplasmatisch in Zellnischen. Wir haben diese scheinbar intracytoplasmatische Lage der Reticulumfasern auch im menschlichen Lymphknoten gefunden. Zuweilen durchziehen Fibrillenbündel die Sinusoide, wobei sie aber stets allseitig vom Cytoplasma der Belegzellen umkleidet sind (Abb. 8). Die interfibrilläre Grundsubstanz fehlt hier weitgehend, wodurch die einzelnen

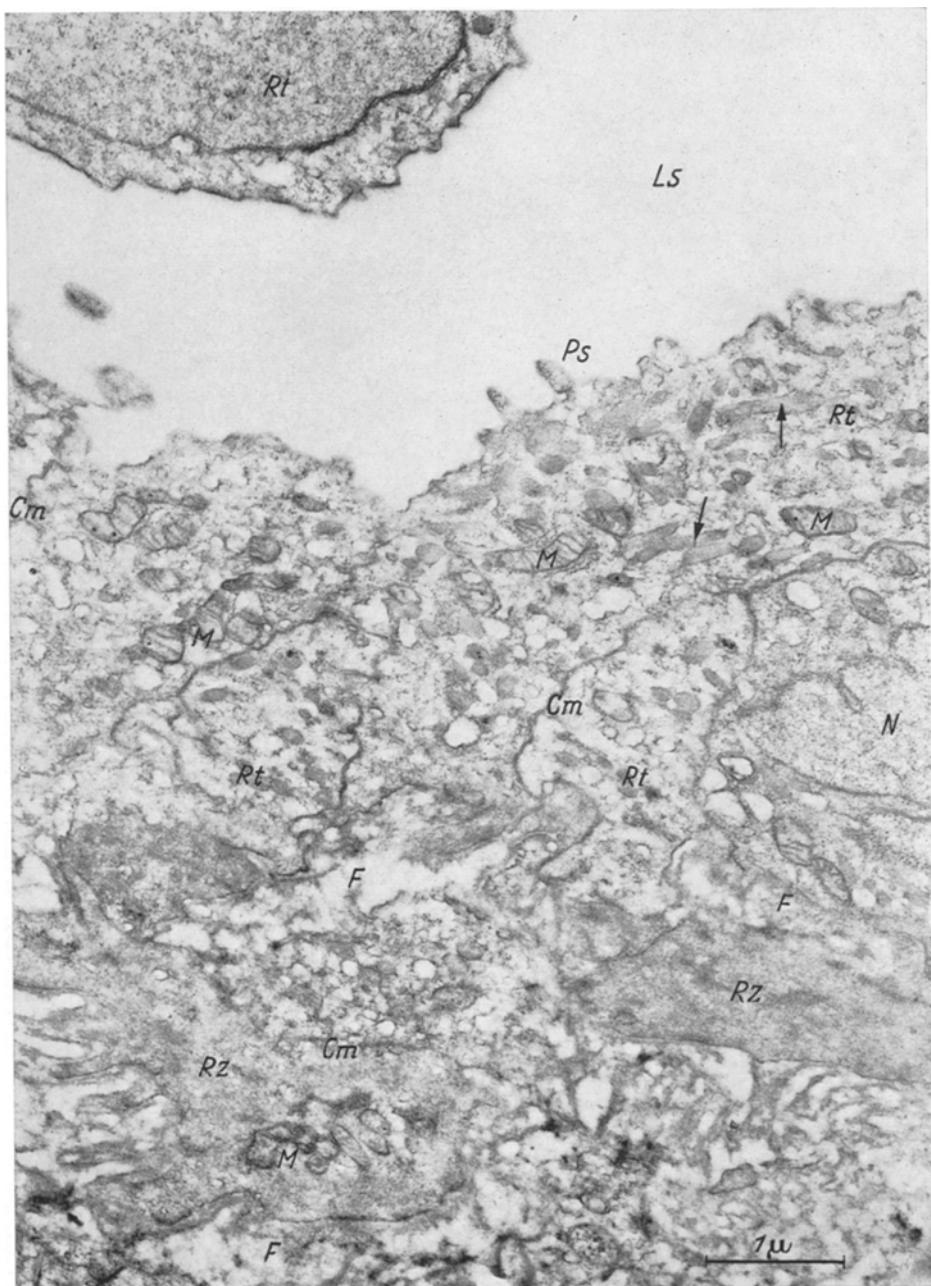


Abb. 6. Normale Sinuswand, aus lückenlos miteinander verbundenen Retothelzellen, Faserbezirken und dunklen Reticulumzellen bestehend. In den Retothelzellen polymorphe, oft stabförmige Einschlüsse (120:400 mμ). Ls Lumen des Sinusoids, Ps Pseudopodien, Rt Retothelzellen, Rz Reticulumzellen, F Fasern, N Kern, Cm Zellgrenze, M Mitochondrien. Fall 1, Archiv-Nr. 13501/57, elektronenoptisch 7900, Endvergr. 17900

Fibrillen deutlich erkennbar werden; ihr Durchmesser schwankt zwischen 370 und 550 Å. Die Belegzellen zeigen einen länglichen, eingebuchteten Kern mit lockrem, feingranulärem Chromatin und einem unscharf begrenzten Nucleolus; im Cytoplasma erkennt man neben feinen Vacuolen einen stark entwickelten Golgi-Apparat und wenige Cytosomen mit einzelnen kontrastreichen Granula.

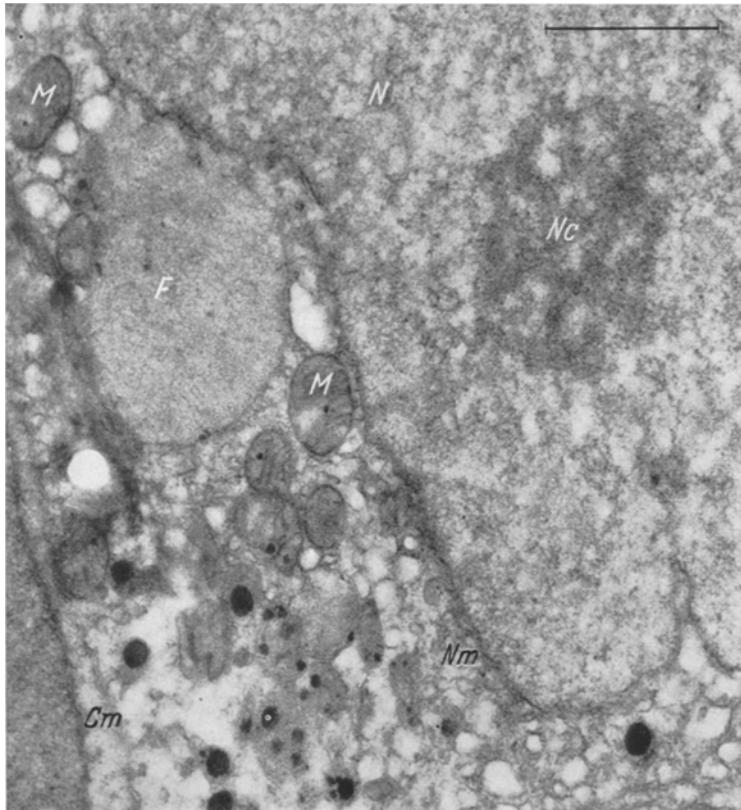


Abb. 7. Ausschnitt aus einer Reticulumzelle mit Faserbezirk. *N* Kern, *Nc* Nucleolus, *Nm* Kernmembran, *M* Mitochondrium, *F* maskierte Fasern, *Cm* Zellmembran. Fall 2, Archiv-Nr. 13508/57, elektronenoptisch 7900, Endvergr. 23600

In den untersuchten Lymphknoten haben wir auffallend häufig einen *Abbau von Erythrocyten* angetroffen. Die roten Blutkörperchen werden in der Regel phagozytiert und intracellulär verdaut. Es treten dabei osmiophile Körper mit kontrastreichen Granula (SCHULZ 1956), Myelinfiguren (POLICARD, BESSIS, BRETON-GORIUS 1957, STOECKENIUS 1957) und elektronendichte Granula von 55 Å Durchmesser herdförmig oder diffus (LINDNER 1956, STOECKENIUS 1957) oder in „round bodies“ (PALADE 1956, WEISS 1957) bzw. in „Siderosomen“ (RICHTER 1957, LINDNER 1958) angereichert auf. Über diese bekannten Befunde hinaus sahen wir einen extracellulären, resorptiven Erythrocytenabbau durch Reticulumzellen (Abb. 9). Das Cytoplasma der Reticulumzellen liegt dem Restkörper des Erythrocyten dicht auf und zeigt in diesem Bereich feinkörnig-feinlamelläre Struktur. An der Oberfläche des roten Blutkörperchens entstehen

lacunenartige Einbuchtungen verschiedener Tiefe und Form oder gezackte, angestaute Oberflächen. Das Cytoplasma dieser Zellen ist von membranbegrenzten Vacuolen durchsetzt („endoplasmic reticulum“ nach PALADE); im Grundplasma

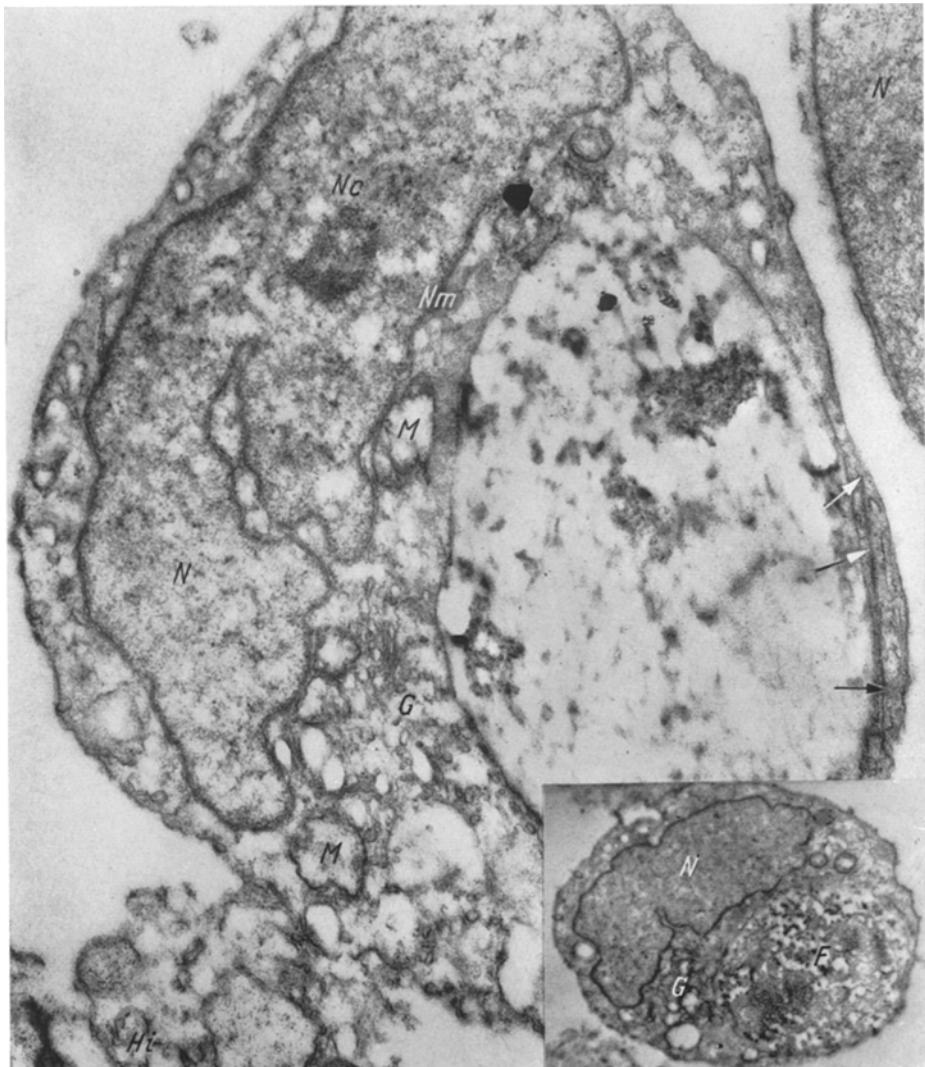


Abb. 8. Reticulumfasern, den Sinusoid durchziehend und von einer Reticulumzelle bedeckt. N Kern, Nc Nucleolus, Nm Kernmembran, G Golgi-Apparat, M Mitochondrium. Bei den Pfeilen erkennt man die Invaginationsstelle der Zellmembran. Das kleine Bild ist ein Stufenschnitt derselben Zelle und zeigt die quergetroffenen Fibrillen (F). Fall 1. Großes Bild: Archiv-Nr. 13511/57, elektronenoptisch 7900, Endvergr. 24500. Kleines Bild: Archiv-Nr. 8730/57, elektronenoptisch und Endvergr. 7900

liegen zahlreiche Mitochondrien, Cytosomen mit verschieden großen, kontrastreichen Körnchen und weniger scharf abgegrenzte Bezirke aus flockig-granulärer Substanz mit verschiedenen osmiophilen Tropfen.

Im frischen Stadium des Prozesses liegen in den *Sinusoiden* teils amorphes Material, teils blasige Zellen neben nackten Kernen und Kerntrümmern.

Dazwischen erkennt man einzelne Lymphocyten oder Zellen mit stark aufgelockertem, feinvacuoligem Cytoplasma, das mitunter nur noch als schmaler Saum den Kern umgibt (Clasmatocyten). Das Chromatin einiger Kerne ist zu wenigen



Abb. 9. Extracellulärer Erythrozytenabbau durch Reticulumzellen. Im Restkörper des roten Blutkörperchens lacunenartige Einbuchtungen. Das abgebaut Material wird teils in Cytosomen, teils in weniger scharf begrenzten Bezirken gelagert. *N* Kern, *Nm* Kernmembran, *F* Reticulumfasern, *Ery* Fragment des Erythrozyten, *Cm* Zellmembran. Fall 1, Archiv-Nr. 10688/57, elektronenoptisch 7900, Endvergr. 18100

Klumpen zusammengeballt und liegt in Kernmitte oder den teilweise verklebten Kernmembranen von innen an. In anderen Kernen ist das Karyoplasma in der Kernmitte aufgelockert und in kontrastreichen Körnern gelagert. Schließlich finden sich Kerne, die grobe Lücken in der Kernmembran haben (Abb. 10); das Karyoplasma, das zwischen Schollen elektronendichten Materials aufgehellt ist, steht mit dem extracellulären Raum in direkter Verbindung und scheint sich dorthin zu entleeren. Das Cytoplasma dieser Zellen ist von Vacuolen durch-

setzt. Daneben sieht man amorphes, fäden-körniges Material mit osmiophilen Tropfen oder elektronendichte, zwiebelschalenartig angeordnete oder aufgerollte Lamellen, die mit feinen osmiophilen Tropfen besetzt sind. Große Vacuolen, die mit einer feinflockigen eiweißreichen Flüssigkeit gefüllt sind, kommen in mannigfacher Ausbildung in anderen Retothelzellen vor (Abb. 11). Diese

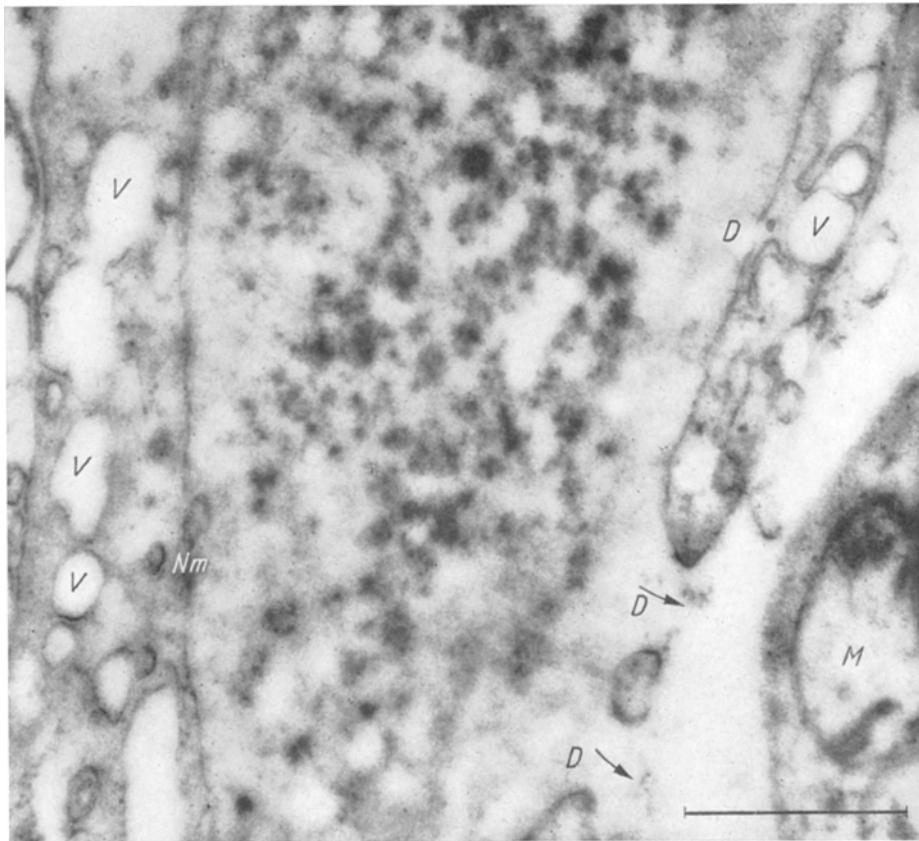


Abb. 10. Degenerierende Zelle im Sinusoid. Das Karyoplasma ist zwischen elektronendichten Schollen aufgehellt, das Cytoplasma vacuolisiert. *D* defekte Kernmembran, *V* Vacuole, *Nm* Kermembran, *M* Mitochondrium. Bei den Pfeilen entleert sich das Karyoplasma in den extracellulären Raum.
Fall 3, Archiv-Nr. 525 d/58, elektronenoptisch 16600, Endvergr. 62200. (Verkleinerung 19/20)

Zellen haben einen gut erhaltenen Kern mit intakter Kermembran; in ihrem Cytoplasma finden sich diffus verteilte Palade-Granula, geschwollene Mitochondrien mit Verlust der Matrix und einzelne Partikel, auf die später noch einmal eingegangen wird. In anderen Sinusoiden treten neben Lymphozyten und Makrophagen auch schon Plasmazellen auf als Zeichen der humoralen Abwehr. Die als Clasmatocyten angesprochenen Zellen haben einen locker gebauten Kern mit feingranulärem Chromatin. Die Kermembran ist leicht gefältelt oder eingebuchtet, der Nucleolus zeigt reticuläre Struktur. In den entzündeten Gewebsabschnitten ist der Kern von wenigem, schwammartig aufgelockertem Cytoplasma umgeben, dessen peripherie, feinvacuolige Teile sich häufig abzulösen scheinen. In der Ausheilungsphase ist das reichliche Cytoplasma teils fein-

vacuolig, teils dicht mit einzelnen kontrastreichen Körnchen im Grundplasma. Eine scharfe Zellgrenze lässt sich an der zerfließlichen, durch feine Zellausläufer und Zellbuchten reich gegliederten Oberfläche meist nicht ausmachen. Ihre Bedeutung zur Reinigung des Entzündungsfeldes wird hier deutlich. Hin und wieder erkennt man eine Gewebsmastzelle an ihren typischen Granula.

Die *Markstränge* sind in den akuteren Stadien dicht, in der Ausheilungsphase aufgelockert; zwischen den Maschen des faserigen, mit Zellen bedeckten Reti-

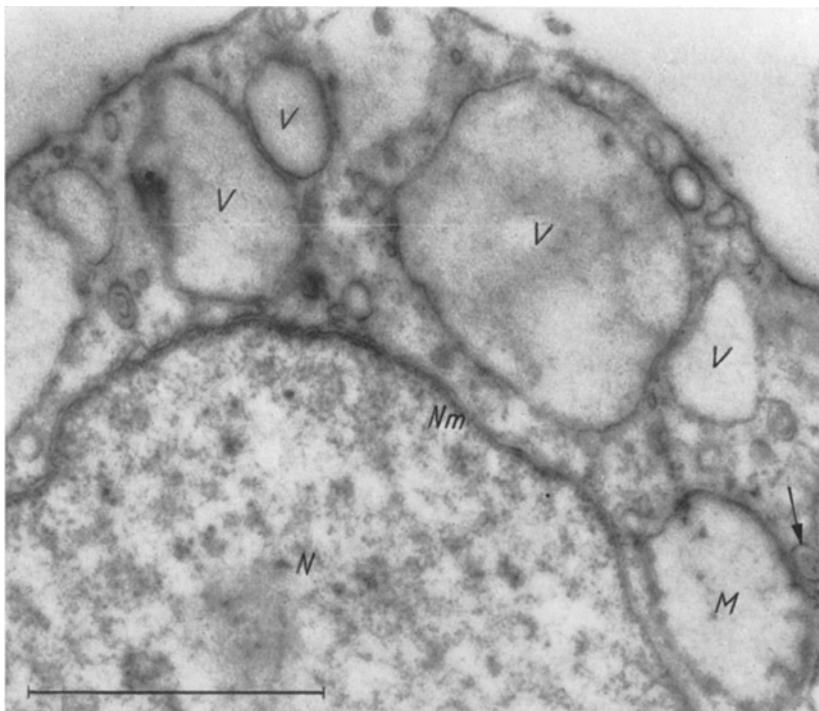


Abb. 11. Ausschnitt aus einer vacuolisierten Zelle im Sinusoid. Im Cytoplasma große und kleinere Blasen mit feinflockigem Inhalt und einzelne Partikel (↗). V Cytoplasmavacuolen, N Kern, Nm Kernmembran, M geschwollenes Mitochondrium mit Verlust der Matrix. Fall 3, Archiv-Nr. 524/58, elektronenoptisch 16600, Endvergr. 38800

cums liegen zahlreiche Zellen, die in ihrem Formenreichtum in diesem topographisch wenig übersichtlichen Gebiet sich nur schwer in ein herkömmliches Schema einordnen lassen. Stellenweise erkennt man neben auffallend hellen Reticulumzellen dunklere Zellen, deren Cytoplasma dicht und arm an Strukturen ist. Weiterhin sieht man Retothelzellen, Plasmazellen und Makrophagen, deren vacuolig-lamellär organisiertes Cytoplasma mit osmophilien Körnchen verschiedener Größe und Dichte herdförmig durchsetzt ist. Vereinzelt findet man typische Fetttropfen. In den dichtbeladenen Makrophagen sind Mitochondrien selten anzutreffen; der Stoffwechsel scheint reduziert. Am Rande der dichten Ablagerungen erkennt man häufig ein System von Doppel-lamellen. In einem Makrophagen mit hypertrophischem Golgi-Apparat sahen wir in einem hellen Bezirk zwischen den agranulären Lamellen und dem Kern ein $0,4:0,7 \mu$ großes, kokardenähnliches Gebilde aus granulärem Material (Abb.12);

in dessen Umgebung liegen osmiophile Tropfen. An dieser Stelle ist in anderen Zellen ein ähnliches Gebilde als Centriol beschrieben worden; hier handelt es sich vielleicht um eine passagere Lagerungsform des phagocytierten und im Abbau befindlichen Materials. Phagocytose von ganzen Zellen und von ganzen Kernen konnten wir wiederholt beobachten. Die phagocytierten Kerne oder Kernteile sind mitunter durch eine Membran abgegrenzt, an anderen Stellen geht die

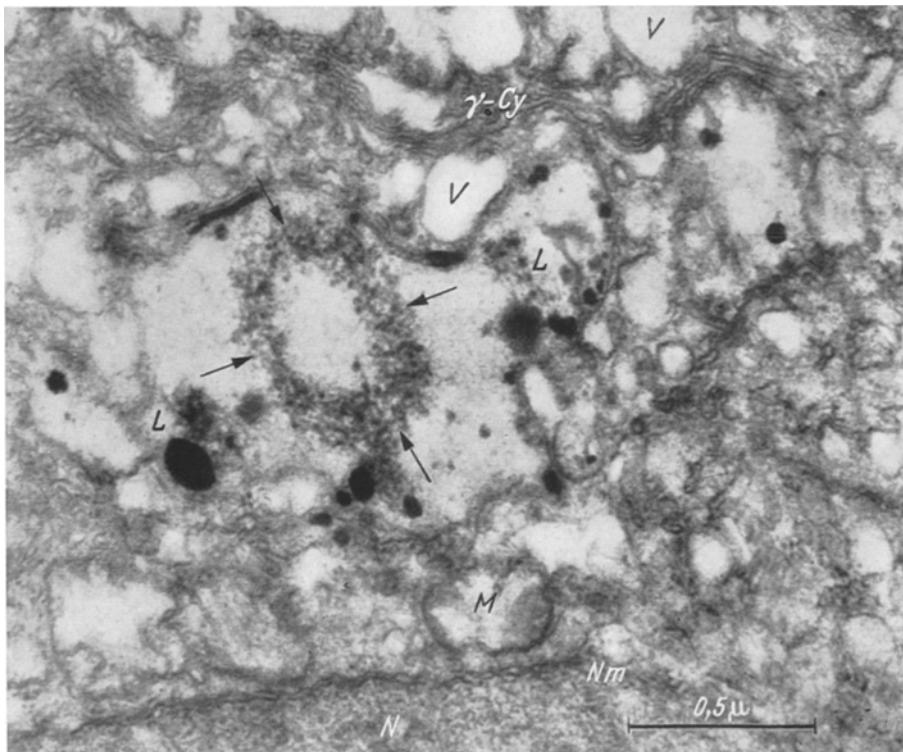


Abb. 12. Ausschnitt aus einem Makrophagen. Zwischen Golgi-Feld und Kern liegt in einem hellen Feld ein kokardenähnliches Gebilde aus granulärem Material. γ -Cy Cytomembranen des Golgi-Feldes, V helle Vacuolen des Golgi-Apparates, N Kern, Nm Kernmembran, M Mitochondrien, L osmophile Tropfen. Fall 3, Archiv-Nr. 438e/58, elektronenoptisch 16600, Endvergr. 49800

Grundsubstanz des Cytoplasmas kontinuierlich in ein körnig-flockiges Material über; der ganze Einschluß ist schwammartig aufgelockert, wobei das Gerüst teilweise noch deutlich als Kernsubstanz erkannt werden kann. Im aufgehellten Bereich zwischen dem Karyoplasmagerüst verliert das körnige Material seinen Kontrast und geht in eine feinflockige bis homogene Substanz über. Das Cytoplasma des Makrolymphocyten ist von 115—150 Å großen Palade-Granula durchsetzt, die keinerlei Affinität zu den spärlich entwickelten Cytoplasmalamellen zeigen; vielmehr liegen sie in Gruppen oder Reihen und scheinen mit einer kontrastarmen, zarten, reticulären Grundstruktur des Cytoplasmas in Beziehung zu stehen. Degenerierende und zerfallende Zellen in der Pulpia sind elektronenoptisch wenig eindrucksvoll; verdächtige Partikel konnten wir in ihnen nicht nachweisen.

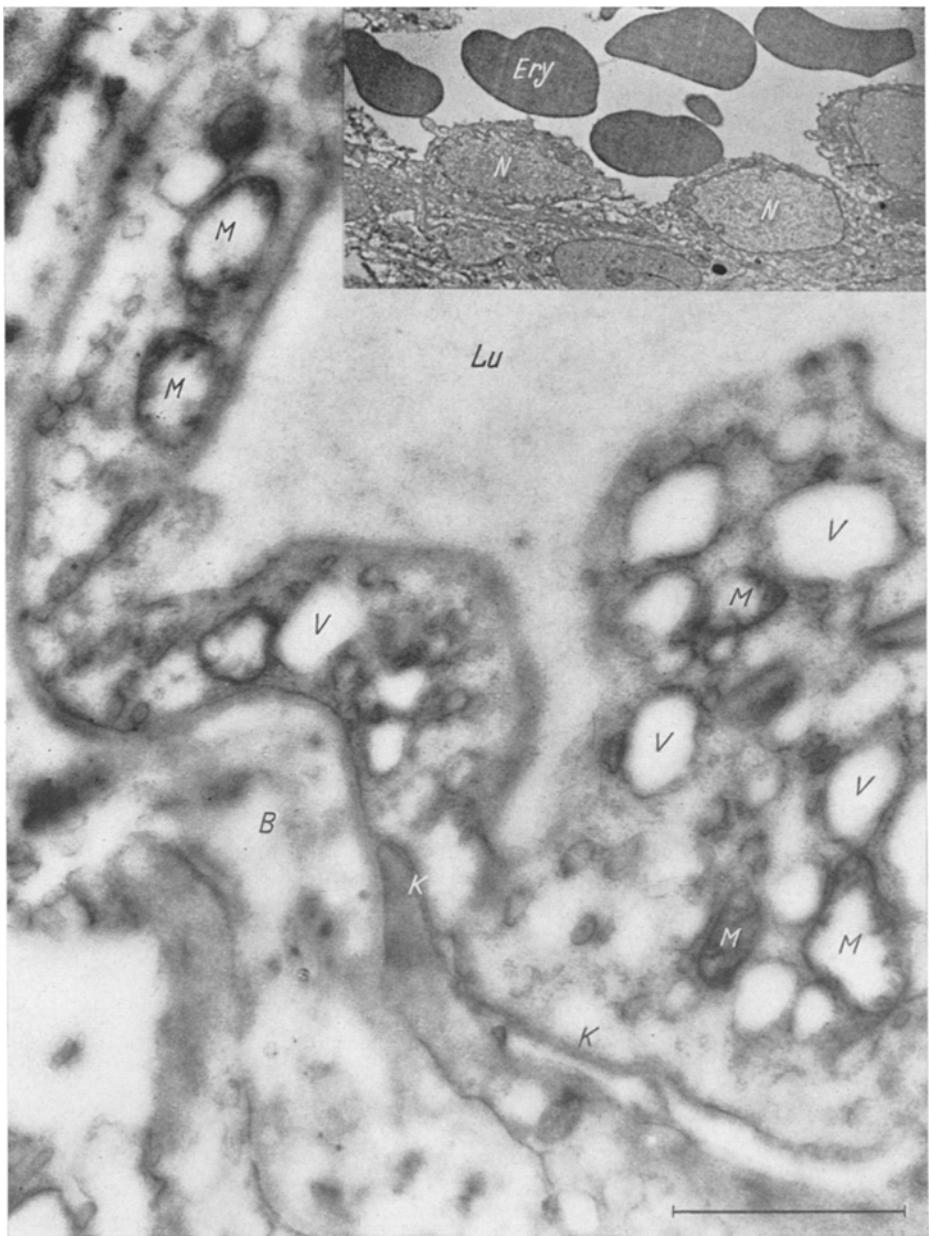


Abb. 13. Starke Vergrößerung: Ausschnitt aus einer Capillare im entzündeten Gewebsabschnitt. Die Zelloberfläche zeigt zum Teil tiefe Einziehungen. Im Cytoplasma helle Vacuolen verschiedener Größe. *V* Vacuolen, *M* Mitochondrium, *K* Kontaktstelle des Cytoplasmas, *B* Basalmembran, *Lu* Lumen. Fall 3, Archiv-Nr. 724e/58, elektronenoptisch 8300, Endvergr. 32000. Kleines Bild: Kleines Gefäß aus dem Lymphknoten der Ausheilungsphase. Die Endothelzellen sind noch leicht geschwollen. Fall 1, Archiv-Nr. 8740/57, elektronenoptisch 1300, Endvergr. 4200. (Verkleinerung 19/20)

Die *Endothelzellen* sind im normalen Gewebe leicht an ihrem langgestreckten, reich gefältelten Kern und an ihrem auffallend hellen Cytoplasma deutlich zu erkennen (Abb. 13, kleines Bild). In den entzündeten Gewebsabschnitten zeigen

sie eine starke Volumenzunahme: Das Cytoplasma ist durchsetzt von membranbegrenzten Vacuolen verschiedener Größe. Neben kleineren Bläschen mit

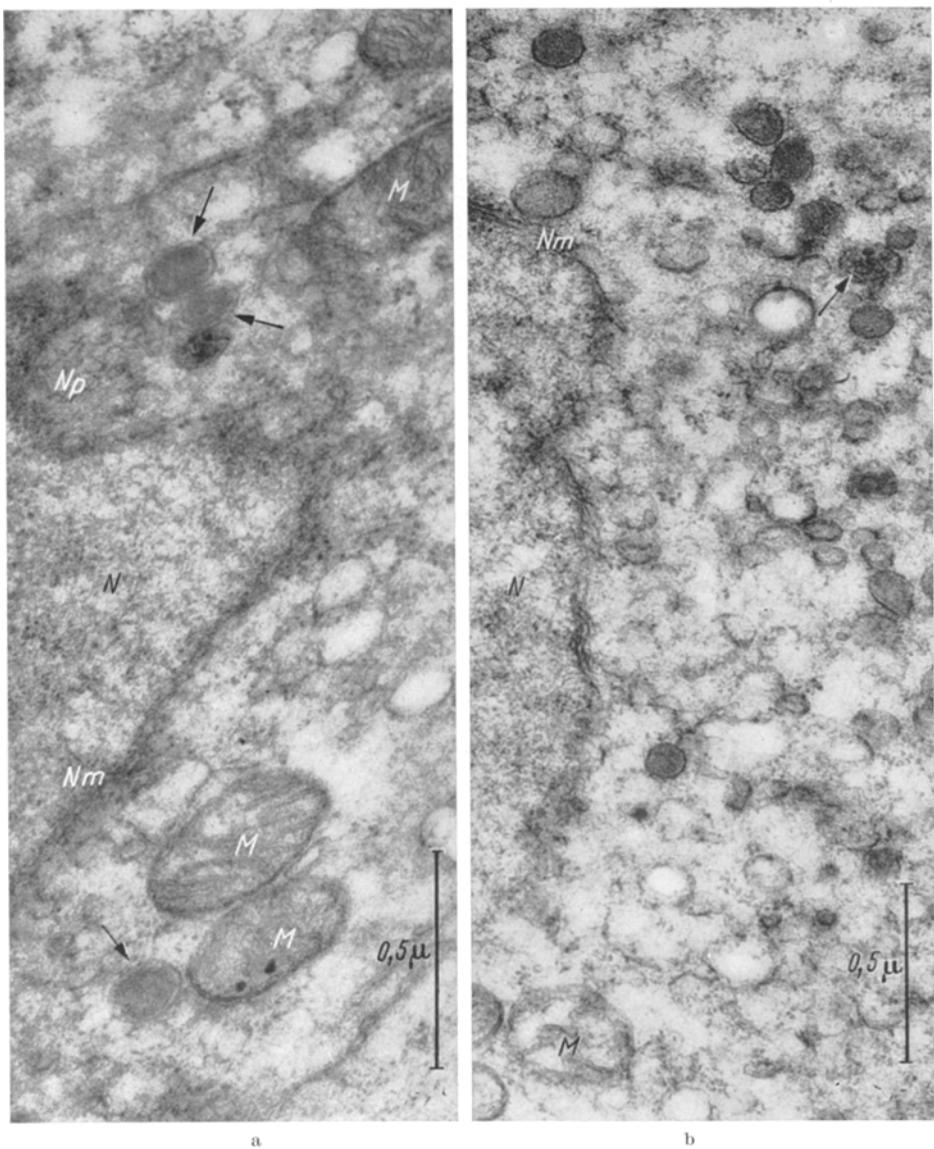


Abb. 14 a u. b. a Ausschnitt aus einem Makrophagen. In der Nähe des Kernes mehrere ovale $108 \times 176 \text{ m}\mu$ große Partikel mit Virusmorphologie (↗). N Kern, Nm Kernmembran, Np Kernporen, M Mitochondrium. Fall 1, Archiv-Nr. 13525/57, elektronenoptisch 16400, Endvergr. 62300. b Ausschnitt aus einer pericapillär gelegenen Zelle. Im Cytoplasma liegen runde bis ovale Partikel mit Innenstruktur; daneben kontrastärmere Partikel. Bei Pfeil zirkuläre Gebilde von einer dichten Schale umgeben. N Kern, Nm Kernmembran, M Mitochondrium. Fall 2, Archiv-Nr. 13509/57, elektronenoptisch 16400, Endvergr. 50800. (Verkleinerung 19/20)

kontrastgebendem, homogenem Inhalt liegen große, verschieden dichte Blasen, die teilweise zweifellos angeschnittene Einstülpungen der Zelloberfläche sind (BUCK 1958); die helleren Blasen sind als echte Cytoplasmavacuolen anzusehen

(Abb. 13). In anderen Abschnitten sind die zottenartig ins Lumen ragenden Ausstülpungen des Cytoplasmas in Zahl und Form besonders ausgeprägt. Die

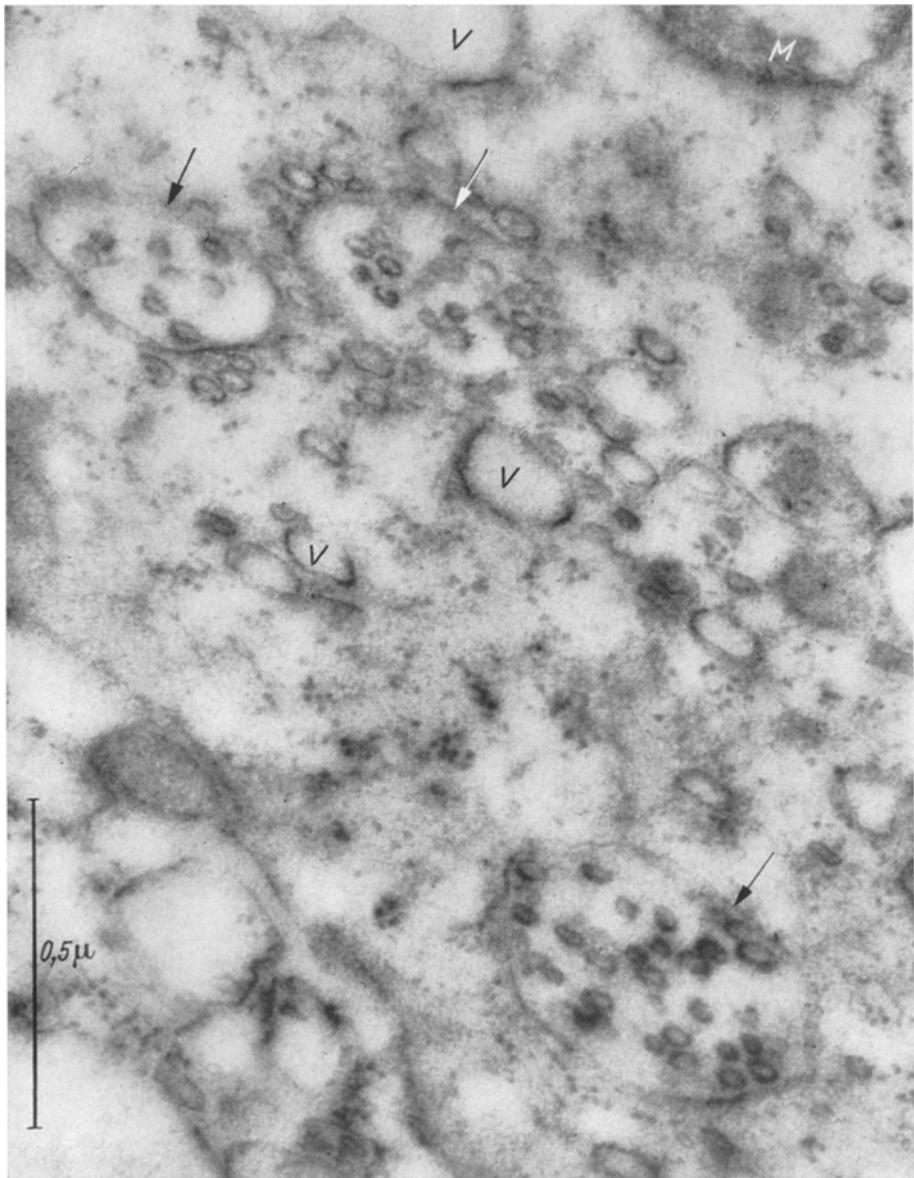


Abb. 15. Ausschnitt aus einer Retothelzelle im Sinusoid. Im Cytoplasma ovale Blasen von einfacher Membran begrenzt und zahlreiche zirkuläre Gebilde aus kontrastreicher Schale einschließend. M Mitochondrium, V Vacuole. Fall 3, Archiv-Nr. 526e/58, elektronenoptisch 16600, Endvergr. 86300

Vesiculationsvorgänge sind nicht vermehrt. Die Basalmembranen erscheinen aufgequollen.

In den von uns untersuchten Lymphknoten haben wir auch verschiedene *corpusculäre Elemente gefunden, die Viruspartikeln sehr ähnlich sind*. Diese

seltenen Befunde heben sich von den bisher beschriebenen normalen Strukturen und den von uns gesehenen degenerativen und entzündlichen Veränderungen deutlich ab. In einem Makrophagen sahen wir mehrere ovale Partikel in der

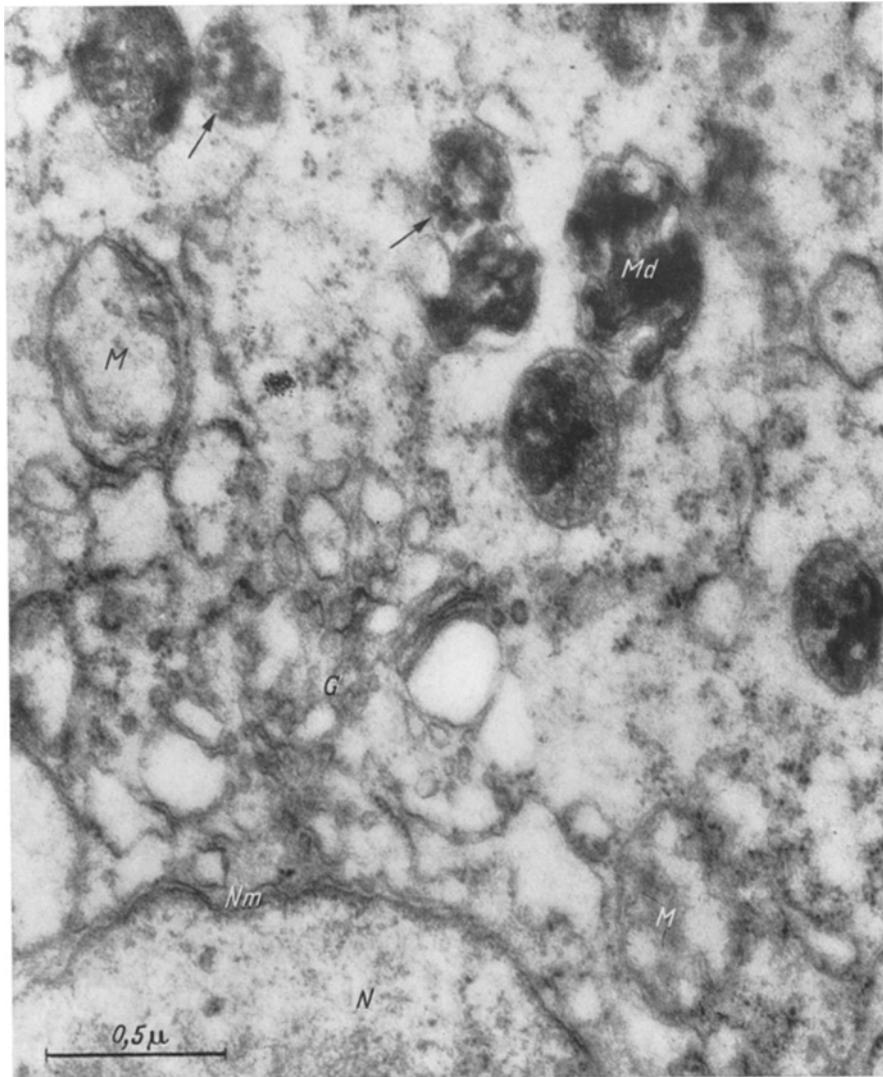


Abb. 16. Ausschnitt aus einer Retothelzelle. Im Cytoplasma liegen mehrere ovale 0,3—0,5 μ große Cytosomen mit dichtem, teilweise aus Partikeln bestehendem Innenkörper. Die eingeschlossenen Partikel messen 32:40 m μ . N Kern, Nm Kernmembran, G Golgi-Apparat, M Mitochondrium, Md degenerierendes Mitochondrium. Fall 3, Archiv-Nr. 340d/58, elektronenoptisch 16600, Endvergr. 49800. (Verkleinerung 19/20)

Nähe des Kernes (Abb. 14a). Diese Partikel messen 108:176 m μ und gliedern sich in einen dichten, zentralen Innenkörper (86:148 m μ), eine darumliegende hellere Zone (82—96 Å) und in eine 48 Å dicke Außenmembran. Das Cytoplasma ist in der Umgebung dieser Partikel unauffällig. Ähnliche Gebilde mit derselben Abmessung fanden wir vereinzelt auch in Retothelzellen (vgl. Abb. 11). In einer pericapillär gelegenen Zelle mit locker gebautem, eingebuchtetem Kern liegen im

Cytoplasma mehrere 100—153 μ große, kontrastreiche Partikel, die ebenfalls in Innenkörper, helle Zone und Außenmembran unterteilt werden können; dazwischen erkennt man weniger Kontrast gebende Partikel und vereinzelt helle Blasen mit dichter Schale (Abb. 14 b). An einigen Partikeln ist die Außenmembran noch nicht oder nicht mehr ausgebildet; der Innenkörper geht in eine feingranuläre Verdichtung der Grundsubstanz des Cytoplasmas über. Diese Partikel wurden auch in anderen Zellen gesehen. In einer lymphatischen Reticulumzelle fanden wir umschriebene Ansammlungen von dichten Granula im Kern und im Cytoplasma. Im Cytoplasma lagen außerdem einige Partikel mit Virusmorphologie; diese Partikel messen 107:138 μ , ihr Innenkörper ist nur 75—92 μ groß. Neben den beschriebenen Partikeln fanden sich einzelne, verschieden große Blasen, deren Wand von einer dichten Membran gebildet wird; in diesen Blasen liegen ovale, 20:34 μ große Gebilde aus elektronendichter Schale und hellerem Inhalt (vgl. Abb. 14 b). Diese Struktur wurde auch in anderen Zellen gesehen mit verdächtigen Partikeln und ohne diese. Da die eingeschlossenen ovalen Gebilde im Anschnitt stets rund oder oval waren, muß ihnen eine Kugelform zukommen. Besonders deutlich sind sie in einer Retothelzelle zu sehen (Abb. 15), wo bis zu 22 dieser Gebilde in 0,3—0,5 μ großen Blasen liegen; hier messen sie 17—22 \times 40—45 μ . Schließlich fanden wir ähnliche Strukturen in anderen Zellen (Abb. 16): In der Nähe des Golgi-Feldes einer Retothelzelle lagen mehrere ovale 0,3—0,5 μ große Körper, die teils mit kontrastreichem, morphologisch unbestimmbarem Material, teils mit zirkulären Gebilden von 32:44 μ Durchmesser ausgefüllt waren; auch diese Gebilde bestehen aus elektronendichter Schale und mit kontrastärmerem Inhalt.

Diskussion

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Lymphknoten bei der infektiösen Mononukleose bestehen im frühen Stadium neben einer anlaufenden Hyperplasie der Retothelzellen und der Reticulumzellen in degenerativen Zellveränderungen in den Sinusoiden und in den Marksträngen. Es läßt sich nicht genau feststellen, ob die Hyperplasie primär durch den Erregerbefall dieser Zellen ausgelöst wird (MOESCHLIN, HEILMEYER) oder ob diese sich an vorher abgelaufene degenerative Veränderungen anschließt. Die Forderung nach Untersuchungen von Lymphknoten zur Zeit ihrer beginnenden Vergrößerung wird deutlich. Eine Organmanifestation des hämatogen ausgesäten Erregers im lymphoreticulären Gewebe ist seit den Übertragungsversuchen von VAN DEN BERGHE, LIJSESENS, KOVACS (1939) und von WISING (1939, 1942) anzunehmen; in diesem Sinne sprechen auch die qualitativ und quantitativ verschiedenen Reaktionen innerhalb desselben Lymphknotens.

Die vacuoligen Zellen in den Sinusoiden wurden von FOX, GALL und STOUT u.a. erwähnt und mit der Phagocytosetätigkeit dieser Zellen in Zusammenhang gebracht. HORSTER beschrieb im Lymphknotenpunktat akut erkrankter Patienten „monocytoide Zellen“ mit fächerförmiger Anordnung optisch leerer Vacuolen und mit oxyphilen Einschlüssen im Cytoplasma; der Autor bringt die Vacuolen mit immunisatorischen Aufgaben dieser Zellen in Verbindung. Nach unseren Untersuchungen treten diese abgelösten Retothelzellen in wechselnd starker Vacuolisierung in den Sinusoiden auf, in denen degenerative Veränderungen

vorherrschen. Zu ihrer Darstellung ist die Auswahl der Fixationslösung von Bedeutung: Die besten Ergebnisse hatten wir mit den Lösungen nach CARNOY und nach SUSA. Die Vacuolen selbst erscheinen licht- und zunächst auch elektronenoptisch leer. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man einen feinflockig-grauen Inhalt, der hierdurch eiweißreicher erscheint als die umgebende Lymphe. Es handelt sich also nicht um Einstülpungen der Zelloberfläche, wie man sie zuweilen bei Gefäßendothelen beobachten kann („membrane flow“, BENNETT, BUCK). Die Vacuolenoberfläche ist glatt und nicht mit Palade-Granula besetzt; eine Bedeutung im Rahmen der Antikörperbildung scheint den Blasen daher nicht zuzukommen. Naheliegender erscheint eine toxische Entstehungsursache, die extracellulär durch chemische Änderung der Lymphe oder intracellulär durch Erreger bedingt sein kann; letzteres wird durch das — allerdings seltene — Auftreten von Partikeln mit Virusmorphologie im Cytoplasma nahegelegt, entsprechend den Befunden von MERLING (1945), der den Untergang von Makrophagen durch phagocytierte Variolaviren beobachtet hat. Ferner muß erwogen werden, daß diese Cytoplasmavacuolen der morphologische Ausdruck vermehrter Aufnahme (Pinocytose) bzw. Ausscheidung von Stoffen sein können, die in diesen Zellen verdaut werden (RICHTER 1955). Schließlich scheint es nicht ausgeschlossen, daß die Retothelzellen nach ihrer Ablösung von der Sinuswand über eine Phase der Vacuolisierung zugrunde gehen. Untergangsformen und Zelltrümmer sind in den Sinusoïden häufig anzutreffen, so daß wir annehmen müssen, daß zumindest ein großer Teil von ihnen die Blutbahn nicht erreicht. Die von HORSTER beschriebenen oxyphilen Einschlüsse im Cytoplasma sahen wir vereinzelt in den vacuolisierten Zellen der Sinusoide, in den Zellen der Pulpa und der Reaktionszentren. Unter ihren mannigfachen Formen lassen sich einige Einschlüsse bereits lichtoptisch als phagocytierte Kerne oder Kerntrümmer erkennen. Dieser Befund ließ sich in Ultradünnschnitten bestätigen, wobei es mitunter sehr schwierig sein kann, das mehr oder minder verdauta Material als Zell- oder Kernabbau zu erkennen und von möglicherweise ähnlich geformten Einschlußkörpern, wie sie beispielsweise HARFORD, HAMLIN und PARKER (1955) beschreiben, zu trennen. Nach unseren bisherigen Untersuchungen haben wir aber keine eindeutigen Einschlußkörper gesehen. Hierin können wir die negativen Befunde von NETTLESHIP an der Chorionallantoismembran, von DOLGOPOL und HUSSAN im Lymphknoten und von WADSWORTH und KEIL in der Leber bestätigen. Verdächtige Befunde an Kernen, die in der Darstellung nach FEULGEN bzw. nach FEULGEN und mit Azur-B-bromid (BLOCH, MORGAN, GODMAN, HOWE und ROSE 1957) gesehen werden, kommen vereinzelt zur Beobachtung. Hier zeigen die vergleichenden elektronenoptischen Untersuchungen Veränderungen im Karyoplasma, die den Befunden von TOURNIER, CATHALA und BERNHARD in Fibroblastenkulturen, die mit dem Virus der Varizellen infiziert worden waren, ähneln (vgl. Abb. 10). Obgleich wir auch in anderen Kernen immer wieder Verdichtungen des Karyoplasmas beobachten konnten, fanden wir in ihnen kein eindeutiges Viroplasma und keine Elementarkörper.

Die dichtbeladenen Makrophagen schließen — nach den histochemischen Befunden zu urteilen — Lipoproteine oder Glyko- bzw. Phospholipoide ein, die in feiner Verteilung schon in den abgelösten Retothelzellen der Sinusoide nachweisbar werden. Zweifellos handelt es sich um phagocytierte Zelltrümmer aus

den Sinusoiden. In den elektronenoptischen Untersuchungen verdeutlicht die verschiedene Osmophilie die Eiweiß- und Lipoidkomponente des aufgenommenen Materials. Die dichtbeladenen Makrophagen scheinen einen reduzierten Stoffwechsel zu haben und sind mit Speicherfunktion betraut. Wiederholte fanden wir enge räumliche Beziehungen zwischen dem aufgenommenen Material und dem Golgi-Apparat (vgl. Abb. 12). Die als Makrolymphocyt bezeichnete Zelle, die nach LENNERT mit dem Lymphoblasten (FLEISCHACKER und KLIMA 1937, MONTES 1939), mit der indifferenten endothelialen Zelle (TISCENDORF), mit der jungen Rundzelle (STAHEL), mit der großen lymphatischen Reticulumzelle (MOESCHLIN, HEILMEYER) identisch ist, kommt vorwiegend in der Rindenpulpa vor, kann auch in den Marksträngen zu beobachten sein und zuweilen bis in die Sinusoide gelangen. Während sie in der akuten Phase der Erkrankung häufig vorkommt, nimmt sie zahlenmäßig im weiteren Verlauf stark ab. Submikroskopisch ähnlich gebaute Zellen kommen im Verband in den Follikeln vor. Der auffallende Reichtum an Palade-Granula, die an eine feinreticuläre Grundstruktur im Cytoplasma geordnet erscheinen, läßt an eine bedeutende Rolle im Abwehrgeschehen denken. Die Veränderungen an den Follikeln erwiesen sich als wenig charakteristisch. In den Gebieten mit Ödem und Proliferation der Reticulumzellen können sie vorübergehend verschwinden. Die Reaktionszentren nehmen im Laufe der Erkrankung an Größe zu. Wiederholte fanden wir in frühen Stadien eigentlich aufgelockerte Reaktionszentren, die wie Gewebsdefekte imponierten. Der in der Rinde beschriebene aufgelockerte Bezirk mit spärlichen Zelltrümmern ließ sich im Stufenschnitt verfolgen. Möglicherweise entstand er aber durch das Operationstrauma. Ansammlungen von Granulocyten haben wir nicht beobachtet. Die degenerativen Veränderungen an den Gefäßendothelien und ihre Proliferation können wir bestätigen. Die Entstehung der hellen Cytoplasmavacuolen in den Gefäßendothelien, die im Unterschied zu den angeschnittenen Einziehungen der Zelloberfläche keine Vesiculationsvorgänge aufweisen, wird als Entzündungsfolge angesehen.

Aus bisherigen Untersuchungen von Viren in Ultradünnschnitten geht hervor, daß die Elementarkörper fast ausnahmslos eine charakteristische Feinstruktur aufweisen, die weitgehend spezifisch sein kann. Im allgemeinen besteht ein Viruskörper aus einem dichten, feingranulären Innenkörper, einer darumliegenden helleren Zone sowie aus 1—2 Außenmembranen. Ähnliche Feinstrukturen können die Enzymgranula in den Inselzellen des Pankreas (FERREIRA; STOECKENIUS und KRACHT), die Golgi-Granula (SJÖSTRAND und HANZON) und die als Vorstufen der Mitochondrien angesehenen „microbodies“ (RHODIN; ROUILLER und BERNHARD; SCHULZ) aufweisen; letztere waren in den abgelösten Uferzellen häufig anzutreffen, ließen sich aber — ebenso wie die Golgi-Granula — von den als Elementarkörper angesehenen Partikeln durch ihre Abmessung, ihre ungleiche Größe und durch ihre Lage unterscheiden. Dagegen ist es noch nicht bekannt, ob den in den verschiedenen Zellen des Lymphknotens histochemisch nachgewiesenen Enzymen eine submikroskopische Struktur zukommt. Partikel mit Virusmorphologie fanden wir im Cytoplasma von Makrophagen, von Reticulumzellen, in einer pericapillär gelegenen Zelle und in Retothelzellen. Ihre Form ist — durch den Messerdruck beim Schneiden am Ultramikrotom bedingt — meist oval. Die Größe der Partikel schwankte zwischen 78—120:153—176 m μ ; sie wurden in jedem untersuchten Lymphknoten nachgewiesen. Diese Partikel mit der Ätiologie der Er-

krankung in Zusammenhang zu bringen, ist naheliegend, aber nicht zwingend. Entsprechend den Untersuchungen von ADAMSON (1949), der im normalen Lymphknoten nichthämolytische Streptokokken und coliforme Bakterien nachgewiesen hat, müssen wir erwarten, daß auch Viren vereinzelt im normalen Lymphknoten vorkommen können. Eine sichere Entscheidung über die ätiologische Bedeutung wird also erst nach Züchtung und Darstellung des pathogenen Agens aus infizierten Zellkulturen zu erbringen sein. Die in der Abb. 15 gezeigte Struktur kommt in Begleitung von Viruspartikeln oder ohne diese in Retothelzellen, Reticulumzellen und in Gefäßendothelen vor. Wir vermuten einen Zusammenhang mit dem Cycle der Virusentwicklung in der Zelle. Möglicherweise sind diese Strukturen aber nur der morphologische Ausdruck besonderer Substanzaufnahmen oder Ausscheidungen der leistungsgesteigerten Zelle im Entzündungsfeld. Die 300—500 m μ großen Körper in den Retothelzellen (vgl. Abb. 16) bleiben innerhalb der Fragestellung nach dem Erreger vorerst ohne Deutung. Ihre Innenstruktur erinnert stellenweise in Form und Größe an die zirkulären Gebilde in den Blasen der Retothelzellen.

Die Abstammung der großen mononukleären Zellen, die das symptomatische Blutbild bedingen, läßt sich auch nach den elektronenoptischen Befunden nicht endgültig klären. Die im Blut auftretenden Zellen zeigen submikroskopisch ein System von agranulären Lamellen in tubulärer Form oder als abgeflachte Blasen im Cytoplasma, wie wir es im Parenchym des Lymphknotens nicht gesehen haben. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um die Zwischenformen zu finden. Der submikroskopische Aufbau des menschlichen Lymphknotens stimmt im wesentlichen mit den von FRESEN und WELLENSIEK veröffentlichten Befunden am Lymphknoten der Ratte und des Affen überein.

Zusammenfassung

Bei drei klinisch gesicherten Fällen von infektiöser Mononukleose wurde in verschiedenen Stadien der Erkrankung je ein Lymphknoten licht- und elektronenoptisch untersucht. Im frühen Stadium der Erkrankung liegen vacuolierte Retothelzellen und Zelltrümmer in den Sinusoiden, während in den Marksträngen und in der Rindenpulpa die Hyperplasie der Reticulumzellen und der basophilen Elemente anläuft. Die abgelösten Retothelzellen in den Sinusoiden zeigen zum Teil Phagocytose; die großen Cytoplasmavacuolen werden untersucht und diskutiert. In der Sinuswand kommen dichtbeladene Makrophagen vor, die Glyko- bzw. Phospholipoide und Lipoproteine einschließen. Die Adenitis geht im weiteren Verlauf in eine reine Hyperplasie über, wobei die unterschiedliche Reaktion in verschiedenen Teilen desselben Lymphknotens noch deutlich ist. Die Makrolymphocyten treten vorwiegend in der Rindenpulpa auf und nehmen im Verlauf der Erkrankung zahlenmäßig ab. Ihr Cytoplasma ist von Palade-Granula durchsetzt, die mit einer feinreticulären Grundstruktur im Grundplasma verbunden scheinen. Die Gefäßendothelen zeigen Kernödem und wabigeschaumiges Cytoplasma; elektronenoptisch erkennt man tiefe Einstülpungen der Zelloberfläche, helle Cytoplasmavacuolen und Vesiculationsvorgänge. Die lichtoptischen Befunde ergeben in ihrer Gesamtheit ein charakteristisches histologisches Bild von diagnostischem Wert. Spezifische submikroskopische Befunde scheinen einmal durch Kernveränderungen gegeben, die auf Virusbefall verdächtig sind. Weiterhin fanden sich in einigen Zellen aller untersuchten Lymph-

knoten 76—120:153—176 m μ große Partikel mit Virusmorphologie; sie werden als Elementarkörper angesprochen, und ihre Bedeutung für die Ätiologie der Erkrankung wird erwogen. Ein Teil der virushaltigen Zellen und andere Zellen ohne verdächtige Partikel enthielten im Cytoplasma 17—22:40—45 m μ große, zirkuläre Strukturen in membranbegrenzten Blasen und zum Teil in 300—500 m μ großen Körpern. Ihre Bedeutung ist unklar. Die Sinuswand eines Lymphknotens des Menschen wird beschrieben, die scheinbar intracytoplasmatische Lage der Reticulumfasern verdeutlicht und ein extracellulärer Erythrocytenabbau durch Reticulumzellen gezeigt. Eine weitgehende Übereinstimmung im submikroskopischen Aufbau des menschlichen Lymphknotens mit dem Lymphknoten der Ratte und des Affen wird festgestellt.

Summary

A lymph node was removed from each of three patients with infectious mononucleosis during three different stages of the illness. They were studied with both the light and the electron microscope. Early in the disease vacuolated reticulum cells and cellular fragments were found lying within the lymph node sinusoids. In the medullary cords and in the cortical lymphoid tissues hyperplasia of the reticulum cells and of the basophilic cellular elements was just beginning. The reticuloendothelial cells which were found free within the sinusoids showed evidence of phagocytosis. The significance of their large cytoplasmic vacuoles is discussed. The walls of the sinusoids contained macrophages whose cytoplasm was filled with tiny droplets of either glyco- or phospholipids, and lipoproteins. The earliest reactive changes were variable, and were followed by a true and profound hyperplasia. All these different changes may be recognized simultaneously.

During the course of the disease the large lymphocytes, which were found predominately in the cortical tissues, began to decrease in number. Their cytoplasm contained a lot of Palade granules. Apparently these were part of a delicate reticular network in the cytoplasmic matrix. The endothelial cells lining the small blood vessels revealed nuclear edema, and their cytoplasm was swollen and foamy appearing. With the electron microscope deep invaginations of the plasma membrane-, clear cytoplasmic vacuoles, and small vesicles (pinocytosis) were observed in these cells. The characteristic morphologic changes as seen with the light microscope are of diagnostic importance.

The specific ultramicroscopic changes, i. e.; certain nuclear alterations, were suggestive of a viral disease. Particles having the morphology of viruses were found within the cytoplasm of several cells. They measured 76—120 × 153 — 176 m μ . They are referred to as elementary bodies, and their importance is discussed from the standpoint of etiology. Some of these cells with the elementary bodies, but others without them contained as well small rounded structures that measured 17—22 × 40—45 m μ . These were enclosed within larger vacuoles formed by a single membrane, or were part of larger denser particles of from 300—500 m μ size. No interpretation was made of these small structures, or of the vacuoles or particles.

The submicroscopic structure of the sinusoidal wall of a human lymph node is described. The extracytoplasmic position of the reticulum fibrils is demonstrated. Extracytoplasmic degradation of an erythrocyte by reticulum cells is

portrayed. No essential differences were seen between the morphology of the human lymph node and the lymph nodes of the rat or of the monkey.

Literatur

- BALDRIDGE, C. W., F. J. ROHNER and G. H. HANSMANN: Glandular fever. (Infectious mononucleosis.) Arch. intern. Med. **38**, 413 (1926). — BENNETT, H. S.: The concept of membrane flow and membrane vesiculation as mechanisms for active transport and ion pumping. J. biophys. biochem. Cytol. **2**, Suppl., 99 (1956). — BERNHARD, W., A. BAUER, M. GUERIN et CH. OBERLING: Etude au microscope électronique de corpuscules d'aspect viral dans des épithéliomas mammaires de la souris. Bull. Ass. franç. Cancer **42**, 163 (1955). — BERNHARD, W., A. BAUER, J. HAREL et CH. OBERLING: Les formes intracytoplasmiques du virus fibromateux de Shope. Bull. Ass. franç. Cancer **41**, 423 (1954). — BERNHARD, W., CH. OBERLING et PH. VIGIER: Ultrastructure de virus dans le sarcome de rous leur rapport avec le cytoplasme des cellules tumorales. Bull. Ass. franç. Cancer **43**, 407 (1956). — BESSIS, M. C., and J. BRETON-GORIUS: Iron particles in normal erythroblasts and normal and pathological erythrocytes. J. biophys. biochem. Cytol. **3**, 503 (1957). — BLOCH, D. P., C. MORGAN, G. C. GODMAN, C. HOWE and H. M. ROSE: A correlated histochemical and electron microscopic study of the intranuclear crystalline aggregates of adenovirus (Ri-APC) in Hela-cells. J. biophys. biochem. Cytol. **3**, 1 (1957). — BUCK, R. C.: The fine structure of endothelium of large arteries. J. biophys. biochem. Cytol. **4**, 187 (1958). — CUSTER, R. P., and E. B. SMITH: The pathology of infectious mononucleosis. Blood **3**, 830 (1948). — DOWNEY, H., and C. A. MCKINLAY: Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leucemia. Arch. intern. Med. **32**, 82 (1923). — DOWNEY, H., and I. STASNEY: The pathology of the lymph nodes in infectious mononucleosis. Fol. haemat. (Lpz.) **54**, 417 (1936). — EHREICH, W.: Die Entzündung. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/1, S. 1—245. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — FERREIRA, D.: L'ultrastructure des cellules du pancréas endocrin chez l'embryon et le rat nouveau-né. J. Ultrastr. Res. **1**, 14 (1957). — FLEISCHHACKER, H., u. R. KLIMA: Zellbilder von Lymphknotenpunktaten und ihre diagnostische Verwertbarkeit. Münch. med. Wschr. **1937**, 661. — FOX, H.: Infectious mononucleosis. Amer. J. med. Sci. **173**, 486 (1927). — FRESEN, O.: Zur normalen und pathologischen Histologie des retikuloendothelialen Systems: Retikulose-Monocytenleukämie. Habil.-Schr. Düsseldorf 1945. — Die Pathomorphologie des reticuloendothelialen Systems. Verh. dtsch. path. Ges. **37**, 26 (1954). — FRESEN, O., u. H. J. WELLESIEK: Zur elektronenoptischen Struktur des Lymphknotens. Verh. dtsch. path. Ges. (1959). — GALL, E. A., and H. A. STOUT: The histological lesion in lymph nodes in infectious mononucleosis. Amer. J. Path. **16**, 433 (1940). — GAYLORD, W. H.: Intracellular forms of meningopneumonitis virus. J. exp. Med. **100**, 575 (1954). — GLANZMANN, E.: Infektiöse Mononukleose (Morbus Pfeiffer). In Handbuch der inneren Medizin, Bd. I/1, S. 1233ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952. — HAGUENAU, F., C. ROUILLER et F. LACOUR: Corpuscules d'aspect viral dans l'endothéliome de Murray-Begg. Bull. Ass. franç. Cancer **42**, 350 (1955). — HARFORD, C. G., A. HAMLIN and E. PARKER: Electron microscopy of early cytoplasmic changes due to influenza virus. J. exp. Med. **101**, 577 (1955). — HARFORD, C. G., and T. VAN RAVENSWAAY: Globoid structures in the cytoplasm of rapidly growing Hela-cells. J. biophys. biochem. Cytol. **2**, Suppl., 347 (1956). — HARTWICH, A.: Zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion. Dtsch. Arch. klin. Med. **163**, 257 (1929). — HARVEN, E. DE, and C. FRIEND: Electron microscope study of a cell-free induced leukemia of the mouse: a preliminary report. J. biophys. biochem. Cytol. **4**, 151 (1958). — HEILMEYER, L., u. H. BEGEMANN: Die infektiöse Mononukleose. In Handbuch der inneren Medizin, Bd. II, S. 555ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1951. Dort weitere Literatur. — HORSTER, J. A.: Zur Cytologie der infektiösen Mononukleose. Acta haemat. (Basel) **8**, 378 (1952). — HOVDE, R. F., and D. SUNDBERG: Granulomatous lesions in the bone marrow in infectious mononucleosis. Blood **5**, 209 (1950). — LEHNDORF, H., u. E. SCHWARZ: Das Drüsenvieber. Gesamtliteratur bis 1932. Ergeb. inn. Med. Kinderheilk. **42**, 775 (1932). — LENNERT, K.: Histologische Studien zur Lymphogranulomatose. I. Frankfurt. Z. Path. **64**, 209 (1953). — Über die Erkennung von Keimzentrumszellen im Lymphknotenausstrich. Klin. Wschr. **1957**, 1130. — LEWIS, W. H.: Pinocytosis. Bull. Johns Hopkins Hosp. **49**, 17 (1931). — LINDNER, E.: Der elektronenmikroskopische Nachweis von Eisen im Gewebe.

Ergebn. allg. Path. path. Anat. **38**, 46 (1958). — MARCHAL, G., BARGETON et MAHOUDEAU-CAMPOYER: Angina à monocytes, avec biopsie. Sang **7**, 431 (1933). — MASSHOFF, W.: Vergleichende Cyto- und Histologie des leistungsgesteigerten Lymphknotens. Verh. dtsch. path. Ges. **37**, 190 (1954). — MAXIMOW, A.: Bindegewebe und blutbildende Gewebe. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II/1, S. 354ff. Berlin: Springer 1927. — MEESSEN, H., u. H. SCHULZ: Elektronenoptischer Nachweis des Virus im Kehlkopf-papillom des Menschen. Klin. Wschr. **1957**, 771. — MERLING, K. B.: Phagocytosis of vaccinia virus in vitro. J. Path. Bact. **57**, 21 (1945). — MISAO, T., and Y. KOBAYASHI: Studies on infectious mononucleosis (glandular fever). Isolation of etiologic agent from blood, bone marrow and lymph node of patients with infectious mononucleosis by using mice. Kyûshû J. med. Sci. **6**, 145 (1955). — MORGAN, C., S. A. ELLISON, H. M. ROSE and D. H. MOORE: Structure and development of viruses observed in the electron microscope. I. Herpes simplex virus. J. exp. Med. **100**, 195 (1954). — II. Vaccinia and Fowl Pox Viruses. J. exp. Med. **100**, 301 (1954). — MORGAN, C., C. HOWE, H. M. ROSE and D. H. MOORE: RI-APC virus types 3, 4, 7 in Hela-cell culture. J. biophys. biochem. Cytol. **2**, 351 (1956). — NEMETSCHEK, TH.: Zur Morphologie von Kollagen: Querstruktur, Elementarfibrillen und Anordnung im Zellverband. Z. Naturforsch. **13b**, 225 (1958). — NETTLESHIP, A.: On infectious mononucleosis. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **49**, 116 (1942). — OBERLING, CH., et W. BERNHARD: Observation et étude quantitative de corpuscules d'aspect viral dans des cultures de sarcome de Rous. Experientia (Basel) **10**, 138 (1954). — PALADE, G. E.: A study of fixation for electron microscopy. J. exp. Med. **95**, 285 (1952). — A small particulate component of the cytoplasm. J. biophys. biochem. Cytol. **1**, 59 (1955). — Studies on the endoplasmic reticulum. J. biophys. biochem. Cytol. **1**, 567 (1955). — The endoplasmic reticulum. J. biophys. biochem. Cytol. **2**, Suppl., 85 (1956). — PEARSE, A. G. E.: Histochemistry. London: Churchill 1953. — PETRIDES, A. S.: Experimentelle Übertragungsversuche der infektiösen Mononukleose am Menschen. Klin. Wschr. **1950**, 364. — PÖTZ, L.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Kaninchenhaut bei infektiöser Myxomatose. Beitr. path. Anat. **118**, 1 (1957). — PRATT, C. L. G.: The pathology of glandular fever. Lancet **1931**, 794. — RETZKO, E.: Elektronenoptische Untersuchung am Virus der Stomatitis papulosa. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **169**, 425 (1957). — ROTTER, W.: Lymphknoten. In KAUFMANNS Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, herausgeg. von M. STAEMMLER, Bd. I, S. 414ff. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1955. — SCHLEICHER, E. M.: Reticulum hyperplasia and proliferation of lymphoid cells in the bone marrow in infectious mononucleosis. Acta haemat. (Basel) **2**, 242 (1949). — SCHULZ, H.: Vergleichende elektronenmikroskopische Beobachtungen zur intrazellulären Eisenablagerung. Exp. cell Res. **11**, 651 (1956). — Die submikroskopische Morphologie der Cytosomen in den Alveolarmakrophagen der Lunge. Beitr. path. Anat. **119**, 71 (1958). — SHARP, M. E.: Infectious mononucleosis: Report of a case with autopsy. J. Path. Bact. **62**, 176 (1950). — SJÖSTRAND, F. S., and V. HANZON: Ultrastructure of Golgi apparatus of exocrine cells of mouse pancreas. Exp. Cell Res. **7**, 415 (1954). — SPRUNT, T. P., and F. A. EVANS: Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infections ("infectious mononucleosis"). Bull. Johns Hopkins Hosp. **31**, 410 (1920). — STOECKENIUS, W.: Golgi-Apparat und Centriol menschlicher Plasmazellen. Frankfurt. Z. Path. **68**, 404 (1957). — Morphologische Beobachtungen beim intrazellulären Erythrocytenabbau und der Eisenspeicherung in der Milz des Kaninchens. Klin. Wschr. **1957**, 761. — STOECKENIUS, W., u. J. KRACHT: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an den Langerhansschen Inseln der Ratte. Endokrinologie **36**, 135 (1958). — TISCHENDORF, W.: Lymphknoten. In Handbuch der gesamten Hämatologie von L. HEILMEYER u. A. HITTMAIR, Bd. I/1, S. 453ff. München: Urban & Schwarzenberg 1957. — TOURNIER, P., F. CATHALA et W. BERNHARD: Ultrastructure et développement intracellulaire du virus de la varicelle observé au microscope électronique. Presse méd., Paris **65**, 1229 (1957). — WADSWORTH, R. C., and P. G. KEIL: Biopsie of the liver in infectious mononucleosis. Amer. J. Path. **28**, 1003 (1952). — WEISS, L.: A study of the structure of the splenic sinuses in man and in the albino rat with the light microscope and the electron microscope. J. biophys. biochem. Cytol. **3**, 599 (1957). — WELLENSIEK, H. J.: Zur submikroskopischen Morphologie von Plasmazellen mit Russelschen Körperchen und Eiweißkristallen. Beitr. path. Anat. **118**, 173 (1957).