

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus
Westend, Berlin-Charlottenburg (Direktor: Prof. Dr. W. MASSHOFF)

Die postnatale Entwicklung der Lymphknoten bei der Maus

Von

W. MASSHOFF und U. GROSS

Mit 10 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. November 1961)

Einleitung

Bei Menschen und bei höheren Säugetieren sind die Lymphknoten (LK) nach der Geburt bekanntlich definitiv angelegt, auch wenn sie über bestimmte offenbar fakultative Sonderstrukturen wie Sekundär- und Tertiärknötchen noch nicht verfügen. Die LK bei der Maus verhalten sich anders, wie zunächst Befunde bei einzelnen vergleichsweise für eine andere Versuchsserie herangezogenen Jungtieren ergaben.

Wir haben deshalb das postnatale Verhalten der LK bei der Maus einer systematischen Analyse unterzogen einmal, um mit der annehmbar gleichartigen embryonalen Entwicklung beim Menschen vergleichen zu können und zum anderen in der Erwartung, hierbei Einblicke in die normale Entfaltung des lymphatischen Gewebes (Lymphknoten) und die cytopoetischen Fähigkeiten des lymphoreticulären Gewebes (LK-Parenchym) zu gewinnen. Das Studium des postnatalen Wachstums und der physiologischen Differenzierung der Mäuse-LK könnte darüber hinaus dazu beitragen, das Verständnis für manche pathologischen Erscheinungen auch im lymphatischen Gewebe des Menschen zu fördern.

Material und Methodik

Weisse Mäuse des gleichen Stammes wurden unter gleichbleibenden Bedingungen (Raum, Temperatur, Nahrung) gezüchtet und die Würfe jeweils sorgfältig isoliert und gehütet, um exogene Schädigungen zu vermeiden. Die LK von 91 Tieren im Alter von 1—31 Tagen und einigen älteren Tieren wurden untersucht. Tötung durch Dekapitation oder Äthernarkose. Fixierung der LK der Bauchwand und Axilla in Formalin und Carnoyscher Lösung; Serienschnitte nach Paraffineinbettung (Schnittdicke 4 μ); Färbungen mit HE, Methylgrün-Pyronin (GOESSNER 1949, 1952), Gallocyanin, Methylviolett und Versilberung nach GOMORI. Zur Darstellung der Blutgefäße wurden die Arterien mit einer 1%igen durch Karmin- oder Berliner-Blau-Lösung angefärbten Gelatine durchspült und von den danach in Paraffin eingebetteten Lymphknoten 25 μ dicke Schnitte angefertigt.

Ergebnisse

Bei den 1 Woche alten Mäusen lassen sich die LK wegen ihrer Kleinheit und des ungenügenden Kontrastes nur mit Hilfe eines Lupenmikroskopies aus dem zarten lockeren und feuchten Bindegewebe sicher isolieren. Mit der fortschreitenden homologen Vergrößerung nach der ersten Woche treten die LK immer deutlicher hervor. Die zunächst winzigen schwammig-weichen Gebilde werden allmählich kompakter und auch makroskopisch organähnlicher.

Im folgenden versuchen wir, von der Anlage der LK beim neugeborenen Tier ausgehend, die gleichmäßig fortschreitende postnatale Entwicklung bis zur vollen nach 4 Wochen erreichten Ausreifung für die einzelnen LK-Anteile in ihren wesentlichen Zügen zu umreißen.

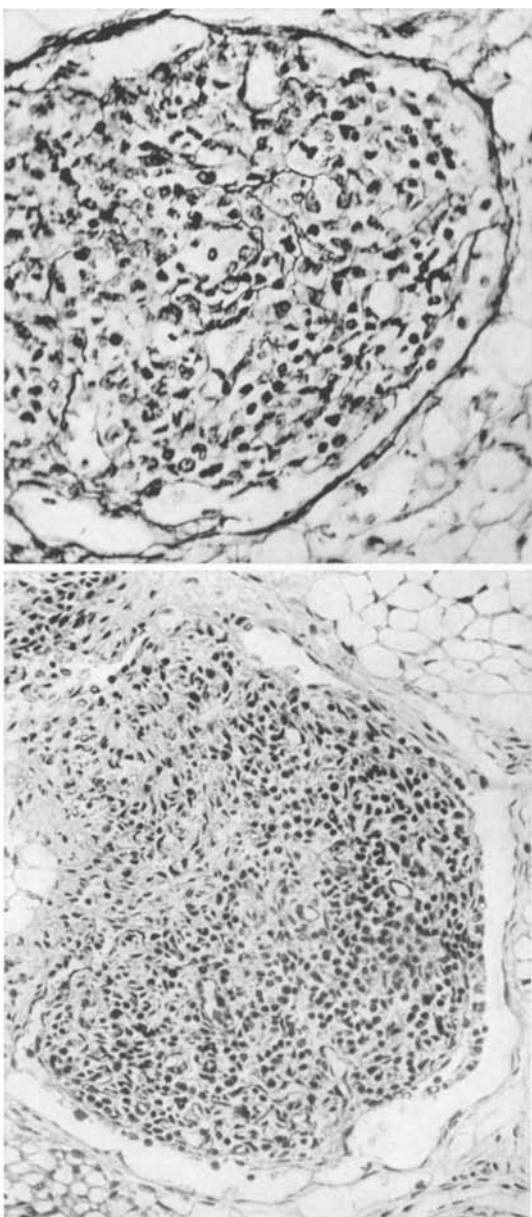


Abb. 1a u. b. Lymphknoten der neugeborenen Maus; retiolumzellige Parenchymalange, Marginalsinus.
a HE, 175fach; b Versilberung nach GOMORI, 350fach

Der *LK* bei der neugeborenen *Maus* ist nur als Organanlage anzusprechen; er besitzt als parenchymale Matrix lediglich ein reticulumzelliges Gewebspolster, allerdings eine bestimmte Gefäßarchitektur und einen Marginalsinus sowie eine Kapsel. Diese Anlage ist mit jener des Menschen etwa im 5.—6. Embryonalmonat zu vergleichen.

Zwischen einem recht breiten Marginalsinus, der die ganze LK-Anlage bis zum Hilus umgibt, und einem großen bis weit in den LK reichenden hilären Gefäßknäuel liegt ein engmaschiges reticulumzelliges Parenchym (Abb. 1a, b). Dem Marginalsinus liegt außen eine Kapsel an, die aus 4—5 Lagen versilberbarer Fibrillen mit jungen Bindegewebszellen besteht. In verhältnismäßig breiten Abständen verlaufen annähernd rechtwinkelig von der inneren Lage der LK-Kapsel Fibrillen um und anscheinend auch durch den Marginalsinus in das reticuläre Gewebe und stehen

mit dessen Fasernetz in Verbindung. Der Randsinus ist von großen flachen endothelartigen Reticulumzellen mit langgestreckten Kernen ausgekleidet, die mit ihren Fasern das reticuläre Parenchym abzudichten scheinen. Im Sinus liegen verschiedenartige Zellen, unter denen die großen cytoplasmareichen

Elemente mit großen bohnenförmigen oder ovalen oft bläschenförmigen Kernen mit zartem Chromatingerüst und mit einem oder zwei Nucleolen im Vordergrund stehen. Neben diesen großen entweder frei in der Lichtung liegenden oder mit der Sinuswand in Verbindung stehenden Zellelementen findet man auch freie Zellen im sonst anscheinend leeren Sinusraum, die größere oder kleinere Rundzellen darstellen mit dichteren Kernstrukturen, ohne daß sich jedoch typische, d.h. ausgereifte Lymphocyten nachweisen ließen (Abb. 2a, b). Nur die großen wandständigen „fixierten“ Reticulumzellen enthalten Mitosen. Am Gefäßpol geht der von einem zellhaltigen Fasernetz durchspinnene Marginalsinus in

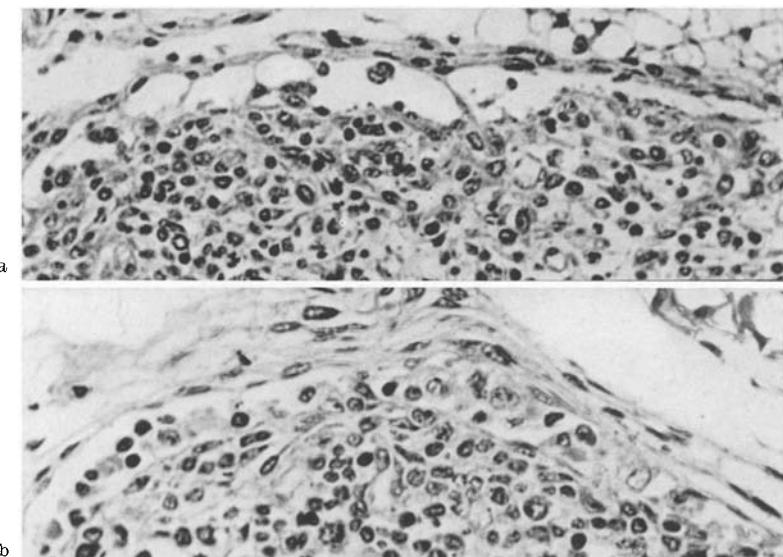


Abb. 2a u. b. Marginalsinus im Lymphknoten einer 1 Tag alten Maus. Grenzmembran, verschieden starke Zellulation im Sinus. a HE, 350fach; b HE, 450fach

mehrere weitlumige Lymphgefäß über, die ein vergleichbares Netzwerk in ihrer Lichtung nicht erkennen lassen.

Der knäuelförmige am Hilus des LK gelegene Gefäßpol besitzt von niedrigem Endothel ausgekleidete kleine Arterien, die sich mehr oder weniger weit in das reticuläre LK-Parenchym verfolgen lassen und in ein capilläres System übergehen, das durch Weitlumigkeit und durch seine Auskleidung mit großen hellen und ziemlich hohen Endothelien ausgezeichnet ist. Die venösen Teile des Capillarnetzes sind etwas enger, besitzen zunächst als Innenauskleidung ein flacheres Endothel, das im weiteren Verlauf der Gefäßstrecke allmählich größer und höher wird und teilweise zweischichtig erscheint. In den großen und großkernigen unmittelbar der Gefäßwand anliegenden Zellen finden sich öfters Mitosen und Amitosen, ihnen sind lumenwärts kleinere und mehr rundlich gestaltete Zellen verschiedenen Aussehens angelagert, die offensichtlich in Rundzellen mit dichten Kernen und wenig Cytoplasma übergehen. Die letztgenannten Zellen sind häufig aus dem endothelialen Zellverband abgelöst und frei in der Lichtung gelegen. Dieser Befund ist regelmäßig zu erheben und auf die postcapilläre venöse Gefäßstrecke beschränkt.

Die Wand aller Gefäße einschließlich der Capillaren ist von Fibrillen umhüllt, deren Zahl und Dichte allerdings im Capillarbereich abnehmen.

Vom Marginalsinus umgrenzt und zwischen den vom Gefäßpol ausstrahlenden Gefäßen liegt das engmaschige reticulumzellige Parenchym. Die Zellen dieses Parenchyms stehen zum größten Teil mit dem Gitternetz in Verbindung, hinsichtlich Größe und Form sind sie uneinheitlich (Abb. 1a und b). Während ein Teil dieser Zellen im Fasernetzwerk verankert erscheint, findet man andere, die dem Fasernetz nur aufzuliegen scheinen. Größe, Form und vor allem Kernstruk-

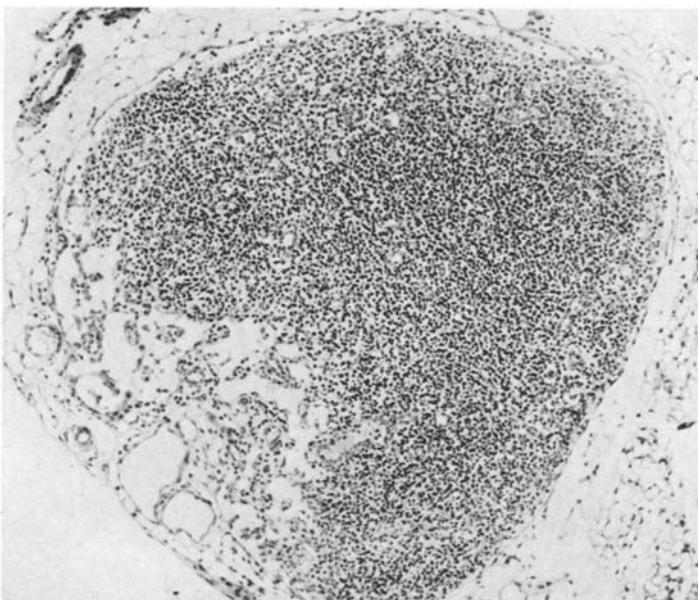


Abb. 3. Lymphknoten einer 6 Tage alten Maus. Lymphoreticuläre Differenzierung des Parenchyms.
(HE, 100fach)

tur der letztgenannten Zellen, die sich zum großen Teil pyroninophil verhalten, sind verschieden, mitotische und amitotische Teilungen kommen hauptsächlich in ihnen vor. Die freien Zellen im Maschenwerk sind spärlich, sie sind rund oder rundlich, besitzen einen schmalen Cytoplasmahof und sind z.T. pyroninophil. Die freien Zellen können bestenfalls als Lymphoblasten gelten, reife Lymphocyten entstehen nicht. Mitosen lassen sich in den freien Zellen niemals nachweisen.

Der bei der neugeborenen Maus angelegte LK besitzt also die für den ausgereiften Zustand notwendigen Strukturelemente. Die Organdetermination ist durch die Kapsel, den deutlich ausgebildeten Marginalsinus und einen allerdings noch unentwickelten hiluswährtigen Gefäßpol, ferner durch eine primitive reticuläre Parenchymmatrix gegeben. Neben einer Cytopoese im Marginalsinus zeichnet sich vor allem die Matrix durch eine lebhafte Zellneubildung aus; das wachsende Parenchym zeigt den späteren Charakter des lymphoreticulären Gewebes aber höchstens in seinen groben Umrissen. Bemerkenswert ist der Befund an bestimmten Anteilen des Gefäßsystems, der für eine intravasale offenbar nicht dem LK-Aufbau dienende Zellneubildung spricht.

Das weitere Wachstum des LK wird durch die gleichmäßig anhaltende Zellvermehrung im reticulären Parenchym bestimmt. Mit der Entfaltung der Intermediärsinus differenziert sich das Parenchym allmählich in Rinde und Mark und erhält die determinationsgemäße lymphoreticuläre Struktur (Abb. 3).

Die Entwicklung der Lymphsinus innerhalb des reticulären Parenchyms beginnt nach etwa 6—8 Tagen.

Das Parenchym zwischen dem lymphgefäßhaltigen Gefäßpol und dem Randsinus zeigt zunächst, wie sich mit der Faserfärbung zeigen läßt, eine vom Gefäßpol nach der Peripherie ausstrahlende Längsrichtung der Netzmaschen, wobei die von der Kapsel über den Marginalsinus mit dem reticulären Parenchym in Verbindung stehenden Fasern deutlicher zutage treten.

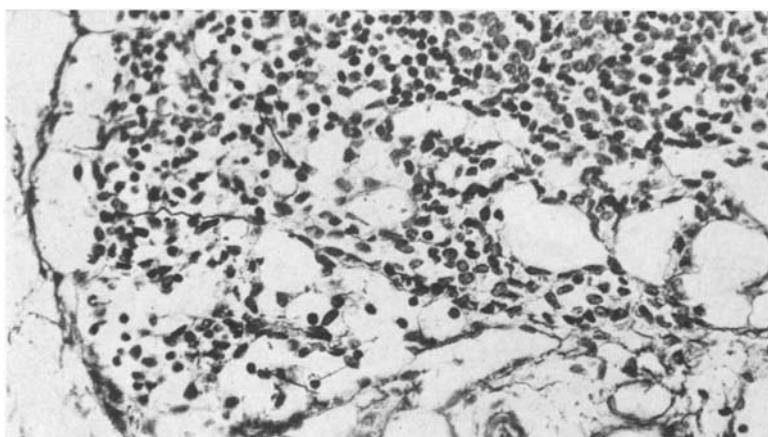


Abb. 4. Lymphknoten einer 6 Tage alten Maus. Ausbildung der Marksinus (Versilberung nach GOMORI, 350fach)

Im Bereich des hilären Gefäßpoles kommt es zu einer netzartigen Entfaltung von Lymphgefäßen mit einem aus Reticulinfasern bestehenden Gerüst und mit flachen endothelialen Zellen als Auskleidung (Abb. 4). In diesen Lymphgefäßen fehlt zunächst eine netzige Verstrebung, sie kommt später zum Vorschein und damit erst entsprechen die Intermediärsinus dem Aufbau des Randsinus. Die am weitesten in das reticuläre Parenchym reichenden Lymphgefäße scheinen bis etwa zum 12. Tag in offener Verbindung mit dem Parenchym zu stehen, eine Begrenzung ist jedenfalls nicht sichtbar.

Die Ausbreitung der intermediären Sinus geht in der Weise vor sich, daß das reticulumzellige Parenchym straßenförmig auseinanderweicht, wobei seine mit dem Netz verbundenen Zellen den Charakter von Retothelien annehmen. Mit der Ausbreitung der intermediären Sinus wird der Randsinus etwas enger und seine anfänglich klar markierte Grenze gegen das Parenchym unschärfer. Die Vergrößerung des LK führt zur weiteren Einengung des Randsinus, in gleichem Maße wird die Zellbildung in ihm geringer (Abb. 5a—c). Nach der Formierung der intermediären Sinus setzt auch hier eine der Cytopoese des Marginalsinus vergleichbare lebhafte Zellbildung ein und damit offenbar in Verbindung stehend wird auch die faserige Verstrebung der Sinus deutlicher. In den Marksinus hält

die Neubildung von Zellen viel länger an als im Randsinus und dabei entstehen mit der Zeit auch freie Zellen, die dem Lymphocytentyp nahestehen.

Die Entfaltung der intermediären Sinus kann in topischer und auch in quantitativer Hinsicht modifiziert werden; wahrscheinlich besteht diesbezüglich ein Zusammenhang mit der Ausbildung der Rindensubstanz, denn LK mit breiten

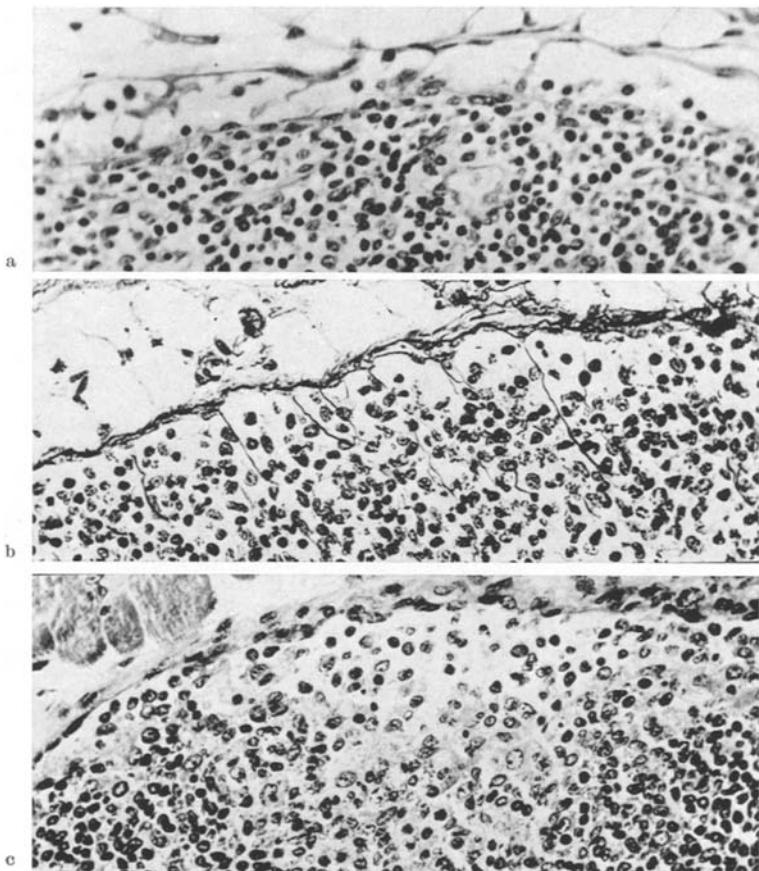


Abb. 5a—c. Verhalten des Marginalsinus. a und b im Lymphknoten einer 6 Tage, c einer 12 Tage alten Maus. Einengung des Sinus, aufgehobene Grenzlamelle, geringere Zellbildung. (a und c HE, b Versilberung nach GOMORI, 350fach)

oder knotenförmigen Rinden zeigen am ehesten eine Abweichung vom geschilderten Haupttyp der Sinusbildung (s. Abb. 9).

Die Sinusbildung ist mit dem numerischen Wachstum der reticulären Parenchymmatrix korreliert. Wie unmittelbar nach der Geburt entstehen auch in den folgenden Tagen auf mitotischem und amitotischem Wege aus den Reticulumzellen unvermindert neue Zellen. Dabei vermehrt sich die Zahl der freien Zellen ständig und neben größeren lymphoblastenartigen Rundzellen erscheinen um den 6. Tag auch reichlicher kleine lymphocytäre Elemente. In den frei im Maschenwerk liegenden Rundzellen sind Mitosen oder Amitosen nicht mit Sicherheit nachweisbar.

In den LK von 10—12 Tage alten Mäusen reichern sich die bis dahin diffus im reticulären Parenchym aufgetretenen lymphocytenartigen Zellen in den dem Marginalsinus benachbarten Gebieten an.

Mit der lymphocytären Besiedlung der marginalen Teile des Parenchyms formiert sich ziemlich schnell die Rinde, die sich allmählich von der Marksubstanz deutlicher abzuheben beginnt. In den Marksträngen führt die zunehmende Entstehung kleiner Rundzellen auch zur Verbreiterung dieser Formationen. Bei etwa 12 Tage alten Tieren werden in der Rinde dichte, unscharf begrenzte, knötchenförmige Ansammlungen von Rundzellen zwischen weit auseinandergedrängten Reticulumzellen sichtbar. Diese ersten Primärknötchen wölben sich manchmal gegen den Marginalsinus vor, dessen Verschmälerung offensichtlich auf die starke Zellvermehrung in der Rinde und den dadurch bedingten Wachstumsdruck zurückgeht. In der 4. Woche sind in der vom Marginalsinus umgebenen Rinde Primärknötchen reihenförmig angeordnet, zu dieser Zeit kann in ihnen bereits ein Sekundärknötchen auftreten mit großen und vorwiegend pyroninophilen Reticulumzellen. Zeichen einer besonderen mitotischen Aktivität sind in den Sekundärknötchen ebenso wie in den Primärknötchen nicht festzustellen. Die Knötchen selbst sind auffallend gefäßarm, in ihrem Zentrum liegt ein kleines arterielles Gefäß und in ihrer Umgebung das wie verdrängt erscheinende Geflecht der Capillaren.

Bei einem Vergleich der Zellbildung im Parenchym und in den Sinus während der verschiedenen Entwicklungsstadien lassen sich grundsätzliche Unterschiede im Zellbildungsmodus nicht feststellen. Den Hauptanteil an der Zellvermehrung haben nach der Zahl der nachweisbaren Mitosen die kleinen Reticulumzellen, mit einem deutlichen Abstand folgen die großen Reticulumzellen. Markante Schritte in der Entwicklung der kleinen lymphocytären Rundzellen lassen sich histologisch nicht erkennen. Zwischen den kleinen Reticulumzellen und den Lymphocyten finden sich lediglich verschiedene Zellformen, die einem allmählichen Übergang zu entsprechen scheinen. Plasmazellen enthält der LK nach der Geburt nicht, auch während der starken Cytopoese in den ersten drei Lebenswochen werden sie nie gesehen. In diesem Punkt besteht eine Parallele zum menschlichen Neugeborenen, in dessen LK ebenfalls erst geraume Zeit nach der Geburt Plasmazellen aufzutreten pflegen.

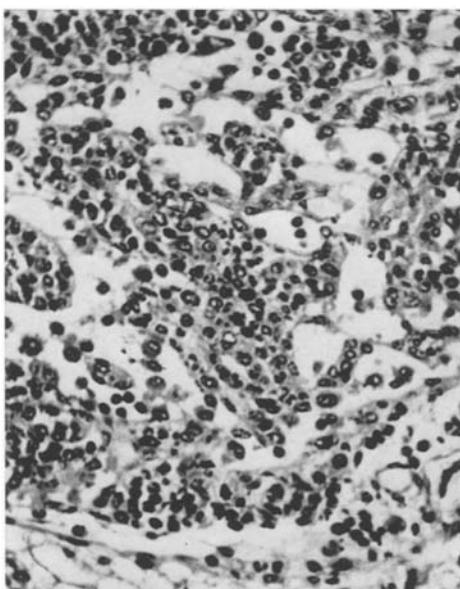


Abb. 6. Lymphknoten einer 6 Tage alten Maus. Myelopoiese im Bereich der hilusnahen Marksinus. (HE, 300fach)

In den ersten 2 Wochen post partum findet man in der Umgebung der hilären Sinus und der sinusnahen Gefäße öfters locker eingestreut leukocytäre Zellelemente und deren Vorstufen. Die oxydasepositiven Leukocytenbildner verschwin-

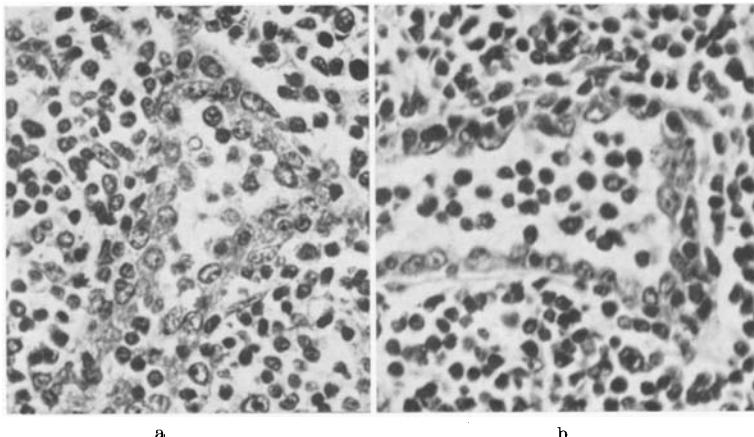


Abb. 7 a u. b. Postcapilläre Vene im Lymphknoten. a einer 6 Tage, b einer 31 Tage alten Maus (HE, 500fach)

den aber bald und damit auch ihre Abkömmlinge. Im eigentlichen reticulären Parenchym ist eine Granulopoese nie zu beobachten.

Mit der Ausbildung der intermediären Sinus und der Differenzierung der Rinden- und Markzone entwickelt sich auch das Gefäßsystem weiter.

Die zu- und abführenden Blutgefäße verlaufen annähernd radiär vom Hilus in das vom Marginalsinus umgebene Rindenparenchym. Nach der Entfaltung der Sinus des Markes liegen die Gefäße etwa zentral in den Marksträngen.

Die den Capillaren nachgeschalteten weitlumigen und von Bündeln versilberbarer Fasern umspinnenden kleinen Venen sind noch zellreicher als beim Neugeborenen. Die endothelialen Zellen sind noch deutlicher geschichtet und in den einzelnen Schichten sind sehr verschiedene Zelltypen vertreten. In der untersten der Grundmembran anliegenden Lage herrschen große cytoplasmareiche und

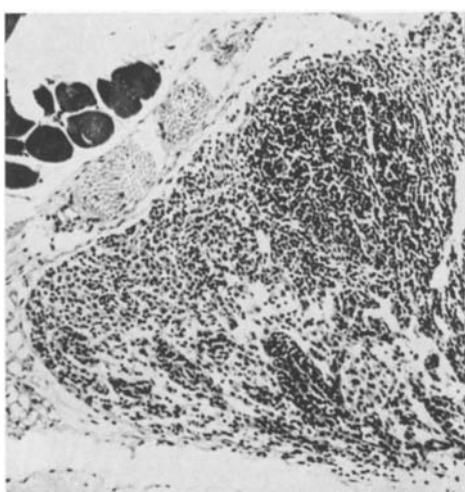


Abb. 8. Wachstumszone am Pol eines Lymphknotens (31 Tage alte Maus) (HE, 100fach)

hellkernige pyroninophile Zellen vor mit Mitosen und gelegentlichen Amitosen (Abb. 7 a und b). In den inneren Schichten erscheinen kleinere polygonale, den kleinen Reticulumzellen ähnelnde Elemente mit vereinzelt nachweisbaren Kernteilungsfiguren und mit diesen in Verbindung stehend runde oder rundliche Zellen mit verhältnismäßig großen aber dunkleren Kernen. Zwischen diesen Zellen

finden sich, wie eingestreut, auch kleine lymphocytären Rundzellen. Reicherlicher treten die letztgenannten Zellen locker den übrigen Zellen anhaftend oder frei an der Oberfläche der endothelialen Zellschicht auf, gewöhnlich sind sie auch in größerer Menge frei in der Lichtung anzutreffen. Die eigentümliche schichtförmige Anordnung, die mitotische Aktivität in der „basalen“ Zellschicht, das Verhalten der übrigen Zellen und die Ablösung von Zellen aus dem „geschichteten Verband“ lässt sich nur im Sinne einer intravasalen Zellbildung deuten. Dieses Phänomen erreicht in der dritten Woche seinen Höhepunkt, wird danach wieder geringer, ohne jedoch während der Beobachtungszeit ganz zu verschwinden.

Am Ende der 4. Woche beobachtet man gelegentlich in bereits ausgereift erscheinenden LK an den Schmalseiten vor allem langgestreckter LK eigenartige kappenförmige Zonen, die offensichtlich mit einem weiteren Wachstum in Verbindung stehen (Abb. 8). Bei diesem appositionellen Wachstum wiederholen sich die schon beschriebenen Vorgänge. Es entsteht zuerst ein primitives reticuläres Gewebe mit lebhafter Zellneubildung, mit zunehmender Zahl der freien kleineren Rundzellen beginnen sich die Sinus allmählich zu entfalten. Der Zuwachs erfolgt einwärts des Marginalsinus.

Besprechung

Nach HELLMAN (1930, 1943) findet sich beim Menschen im 3. Fetalmonat am Bildungsort von LK zunächst ein Konvolut von Lymphgefäßen, das sich wahrscheinlich aus Lymphsäckchen herleitet (SABIN 1905, 1913). Bald danach treten zwischen proliferierten Mesenchymzellen im Zentrum der Lymphgefäßanlage Blutgefäße auf. Durch hinzutretende lymphoide Zellen soll das Gewebe ein „lymphatisches Aussehen“ erhalten (HELLMAN). Die Lymphgefäß werden entsprechend der Zellzunahme und der dadurch bedingten Ausdehnung des Zentrums der LK-Anlage seitlich abgedrängt und bilden durch Konfluenz den Marginalsinus, der die Parenchymalange des LK mit Ausnahme des Hilus allseitig umgibt und erst später ein reticulumzelliges Gerüst erhält. Im 5. Fetalmonat entsteht eine bindegewebige Kapsel. Von den hilusnahen Anteilen des Marginalsinus sprossen nunmehr Lymphgefäß netzförmig in das Parenchym und bilden die Mark- und Intermediärsinus, die anfänglich ebenfalls kein zelliges Reticulum aufweisen. Die Intermediärsinus treten später mit dem Marginalsinus in Verbindung (HEUDORFER 1921). Gefäßhaltige, das Parenchym durchkreuzende Bindegewebszüge entstammen dem mesenchymalen Grundgewebe, sie stellen die Trabekelanlagen dar. Im Parenchym erfolgt das weitere Wachstum. Bis zur Geburt ist der LK voll ausgebildet, abgesehen von den erst wenige Wochen postnatal entstehenden Primär- und Sekundärknötchen (BLACK u. SPEER 1959 u.a.).

Die embryonale Entwicklung der LK der Maus verläuft, wie WASSERMANN (1933) am Beispiel des Bauchwand-LK gezeigt hat, in mancher Hinsicht anders. Bei 12 mm langen Embryonen steht subcutan im Bereich einer Arterie und Vene, denen sich ein Lymphgefäß zugesellt, eine als Verdichtung imponierende Fettkeimgewebsplatte breit mit der arteriellen Gefäßscheide in Verbindung. Zwischen der wuchernden arteriellen Gefäßscheide und der Wand des angrenzenden weiten Lymphgefäßes entsteht der LK. Das spätere LK-Parenchym entstammt dem Gefäßmesenchym und stellt einen an Blutcapillaren reichen Gewebskomplex dar, der sich pilzdachartig in das weite Lymphgefäß vorstülpt und nur noch am

Hilus mit dem primitiven Fettgewebe in Verbindung steht. Das aus Reticulumzellen und Blutcapillaren bestehende indifferente Parenchym dürfte in seiner weiteren Entwicklung durch das Lymphgefäßsystem beeinflußt werden, da nach den Befunden von WASSERMANN aus der gleichen mesenchymalen Matrix dort subcutanes Fettgewebe entsteht, wo Beziehungen zu Lymphgefäßen nicht ersichtlich sind. Das LK-Parenchym vermehrt sich intrauterin nur wenig und bleibt undifferenziert, so daß der LK bei der Geburt ein Primitivorgan verkörpert, das außer der Parenchymmanlage einen Marginalsinus mit einer Art Organkapsel und ein bestimmtes Gefäßsystem besitzt. Diese für den Organbau notwendigen Bestandteile entfalten sich in den ersten 3 Wochen postnatal gleichsinnig durch Volumen- und Massenzunahme, in der 4. Woche erlangt der LK seine volle Ausreifung und zeigt das von DESAGA (1938) näher beschriebene Bild, das nach eigenen Befunden im großen und ganzen zu bestätigen ist. Viscerale und periphere LK sind im wesentlichen nicht verschieden.

Von den Einrichtungen des LK kommt offensichtlich dem Sinussystem besondere Bedeutung zu. Der Marginalsinus ist beim neugeborenen Tier weit und von flachen Zellen ausgekleidet, die sich wahrscheinlich vom Endothel des an der LK-Bildung beteiligten Lymphgefäßes herleiten. Die endothelartige Schranke zwischen Marginalsinus und Parenchym, die Grenzmembran nach HEUDORFER, wird schrittweise wahrscheinlich aus Gründen des besseren Stoffaustausches aufgelockert, wie es ROEMER (1933) auch für den LK des Igels angibt. DRINKER, WISLOCKI u. FIELD (1933) beziehen die Grenzmembran nicht auf ein Lymphgefäß, sondern auf zusammengepreßte parenchymale Reticulumzellen (s. Abb. 5c).

Die sich später erst bildenden Marksinus verhalten sich in mancher Hinsicht ähnlich. Gegen die Markstränge sind sie durch flache endotheliale Zellen abgegrenzt, gegen das Rindenparenchym aber offen. In flachen langgestreckten LK setzen sie sich zwischen straßenförmig auseinandergewichenen Reticulumzellen des Parenchyms fort. Typische durch das Rindenparenchym verlaufende und mit dem Marginalsinus anastomosierende Intermediärsinus, wie von HEUDORFER bei verschiedenen Tieren und beim Menschen, von DESAGA auch bei Mäusen angegeben, konnten wir nicht regelmäßig feststellen.

Mark- und Intermediärsinus werden vielfach nicht scharf auseinander gehalten, was im Hinblick auf die Unterschiede ihrer Anordnung aber wünschenswert erscheint. Die im hilusnahen Parenchym entwickelten netzförmigen Lymphgänge entsprechen den Marksinus, die meist gestreckt durch das Rindenparenchym verlaufenden Sinus, die mit dem Marginal- und Marksinus in Verbindung stehen, repräsentieren die Intermediärsinus.

Der LK der Maus besitzt wie der des Goldhamsters (MICHEL 1958/59) keine gefäßführenden Trabekel, damit entfallen auch die die Trabekel umhüllenden Lymphscheiden, die es z. B. im LK des Menschen und Ochsen gibt. Die Umhüllung der Trabekel durch Lymphscheiden (HEUDORFER) soll durch Einstülpung des Marginalsinus und bestimmter Marksinus zustande kommen (FISCHER 1937). Die Bildung der Intermediärsinus scheint mit derjenigen der trabekulären Sinus gekoppelt zu sein (BUNTING 1905).

Als erster hat JOB (1922) auf die unterschiedlich starke Ausprägung der Marksinus bei wilden Ratten hingewiesen und danach LK vom *nodulären* und *sinusoidalen* Typ unterschieden. Dieser Befund wurde bei weißen Ratten (DAWSON u. MASUR 1929), beim Igel (ROEMER 1933) und beim Kaninchen (JORDAN u. LOOPER 1927) bestätigt. Bei der Maus finden sich beide Typen in peripheren LK (Abb. 9a u. b), was um so mehr interessiert, als die sinusoidale Form vorwiegend visceral vor-

kommen soll. Die Ursachen der verschiedenen Sinusentwicklung, die bisher nur bei Nagetieren bekannt ist, sind unklar. Farbstoffinjektionen lassen annehmen, daß sich beide Formen in funktioneller Hinsicht unterscheiden (JOB 1922).

In den zunächst leeren *Marginal- und Marksinus* entwickelt sich in bestimmter zeitlicher Reihenfolge ein zelliges Reticulum, über dessen Herkunft sich



nichts aussagen läßt. Während der Ausreifung des LK vermehren sich die Reticulumzellen in den Sinus mitotisch und amitotisch, wie schon von DABELOW (1928) und HOEPKE (1933) angegeben, wobei vorwiegend kleine lymphocytenartige Rundzellen entstehen, die als freie Zellen offenbar abgeschwemmt werden.

Die anfänglich aus einem reinen Syncytium von Reticulumzellen bestehende Parenchymlage beim Embryo (WASSERMANN 1933) durchläuft charakteristische Stadien. Unmittelbar nach der

Geburt sind in den Netzmäschchen diffus einzelne freie undifferenzierte Zellen eingelagert, die intraplasmatisch verlaufenden Reticulumfasern deshalb auseinandergedrängt und deutlicher, wie schon 1885 BAUMGAERTEN erkannt hat. Die im Zusammenhang damit diskutierte Frage, ob die kleinen Rundzellen von Lymphoblasten abstammen, auf dem Blut- oder Lymphweg in das reticuläre Netz gelangen, dort sesshaft werden und Zellen produzieren (HEIBERG 1923, ASCHOFF 1938, u.a.) oder sich von den ortständigen Reticulumzellen herleiten, ist heute wohl eindeutig im letztgenannten Sinne entschieden (HOEPKE 1933, MEYER 1943, KLIMA 1951, SINGER 1954 u.a.). Nach der bestimmten

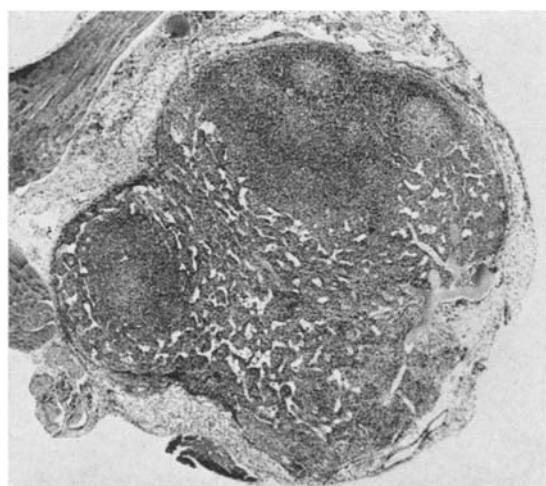


Abb. 9a u. b. Lymphknoten einer 31 Tage alten Maus.
a nodulärer Typ; b sinusoider Typ

Art der „Lymphocytenbesiedlung“ in der sich vergrößernden Parenchymmanlage, nach dem Verhalten der Gefäße und nach den Beziehungen des Marginalsinus zum Parenchym — die Marksinus können für die ersten postnatalen Entwicklungsstadien außer Betracht bleiben — ist überhaupt nur die autochthone Lymphocytenentstehung denkbar.

Die Zellbildung in der reticulumzelligen Parenchymmanlage ist zunächst unendifferenziert und dient offensichtlich in erster Linie der Massenzunahme, erst verhältnismäßig spät und nur allmählich setzt die *Lymphocytopoese* ein. Vom Zentrum aus erfolgt etwa vom 6. Tag an die für den normalen LK charakteristische Durchsetzung mit Lymphocyten. Diese primäre Lymphocytopoese weicht von der normalen „determinierten“ Zellbildung des reifen LK ab. Wie sie im einzelnen erfolgt, bleibt unklar, es läßt sich lediglich feststellen, daß aus den Tochterzellen der Reticulumzellen schrittweise kleine Rundzellen hervorgehen (GRANBOULAN, 1960). Gegenüber der von uns näher untersuchten accidentellen (reaktiven) Cytopoese (MASSHoff u. Mitarb. 1954, 1958, 1960) läßt sich im heranreifenden LK eine mitotische Aktivität nicht nur in den kleinen, sondern auch in den großen im Verband liegenden Reticulumzellen nachweisen. Die amitotische Zellvermehrung ist außerdem erheblich größer. Auf die Häufigkeit von Amitosen haben HOEPKE (1933) und ROEMER (1933) im lymphoreticulären Gewebe der Milz bzw. LK von Fledermaus und Igel hingewiesen.

In der primären Lymphocytenbildung sehen wir eine weitere Stütze unserer Ansicht, daß die Lymphocyten für ihre Entstehung bestimmter Stammzellen nicht bedürfen. Damit soll allerdings nicht in Abrede gestellt werden, daß die Lymphocytopoese im reifen LK nach einem festgelegten Modus erfolgt (GRUNDMANN 1959).

Plasmazellen werden während der postnatalen Entwicklung im LK nicht gebildet. Sie scheinen demnach nicht zum normalen Zellbestand zu gehören. Schon 1911 hat SCHRIDDE darauf hingewiesen, daß das Neugeborene keine Plasmazellen besitzt und daß diese erst nach 1—2 Wochen zuerst in der Darmwand und in der Milz auftreten. Nach Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Antikörper und Plasmazellen beim Neugeborenen bezweifeln THORBECKE u. KEUNING (1956) die Existenz eines „normalen“ γ -Globulins. Die Eigenbildung dieser Eiweißkomponente beginnt nämlich nach der Geburt erst mit der Produktion von Plasmazellen.

Bei Katzen und Hunden beteiligen sich manche LK zu bestimmten Zeiten an der Myelopoese (RÖHLICH 1933). Wir fanden auch bei Mäusen zwischen dem 10. und 14. Tag eine *Granulopoese* mit Auftreten von reifen Leukocyten in den Marksträngen und im übrigen Parenchym, bei älteren und jüngeren Tieren ist ein solcher Befund aber nicht zu erheben. Die extramedulläre Myelopoese im lymphoreticulären Gewebe ist bekannt (JORDAN u. LOOPER 1927, GREGOIRE 1931, KLIMA 1951, SINGER 1954, FRESEN 1953, 1960). LANG (1926) hat diese Myelopoese nach Untersuchungen an Kaninchen aus verschleppten und an bestimmten Orten angesiedelten undifferenzierten Hämocytoblasten (z. B. auch in der Leber) einerseits bezogen, andererseits auch eine autochthone Entstehung von leukocytären Zellen aus undifferenzierten Elementen des lymphoreticulären Gewebes angenommen. Nach Kernmessungen bei winterschlafenden Tieren hat sich HOEPKE (1933) im letztgenannten Sinne entschieden. Über die polyvalenten zellbildenden Potenzen derjenigen Formationen, die anlagemäßig zur Cytopoese befähigt sind, dürfte heute kein Zweifel mehr bestehen. Für die reaktiven Vorgänge im menschlichen LK wurde dies besonders unterstrichen (MASSHoff 1960). Das reichliche Vorkommen

von eosinophilen Leukocyten in den LK von Igeln (ROEMER 1933) und Kaninchen (JORDAN u. LOOPER 1927) dürfte die gleiche Grundlage haben, ob dies allerdings für die gleichzeitig in größerer Zahl gefundenen Erythrocyten ebenfalls gilt, ist eine offene Frage.

Die erste LK-Anlage bei der Maus enthält schon ein reiches *Capillarnetz* und verhält sich damit anders als beispielsweise beim Menschen und Ochsen, bei denen Blutgefäße sekundär vom Hilus in das Parenchym einsprossen (HEUDORFER 1921). Bei höheren Säugetieren verlaufen Arterien und Venen getrennt in den Marksträngen und in den Trabekeln, die gewissermaßen Gefäßlager darstellen (CALVERT 1897, HEUDORFER 1921, FISCHER 1937, DABELOW 1938 u.a.). Die für die höheren Säuger viel diskutierten Beziehungen zwischen den Gefäßen der Trabekel, der Kapsel und der LK-Umgebung sind für den Mäuse-LK gegenstandslos, da dieser überhaupt keine Trabekel und keine Kapselgefäße besitzt. Im Parenchym des Mäuse-LK sind Arterien und Venen ebenfalls getrennt angeordnet und in den Marksträngen den Angaben von HEUDORFER entsprechend allseitig von Parenchym umgeben.

Das im Rindenparenchym sich bildende weite Capillarnetz steht mit weitlumigen *postcapillären Venen* in Verbindung, die wegen ihrer besonderen endothelialen Zellen viel Beachtung gefunden haben (THOMÉ 1898, v. SCHUMACHER 1921, KUSCINSKI 1922, SCHULTZE 1925, LANG 1926, MAXIMOW 1927, HETT 1927, DAWSON u. MASUR 1929, FISCHER 1937, EHRICH 1931, 1956, PISCHINGER 1959 u.a.)¹. Bei vergleichenden Untersuchungen fand SCHULTZE (1925) die eigenartigen postcapillären Venen in den LK von Kaninchen, Hund, Schwein, Rind und auch beim Menschen, HETT (1927) und DABELOW (1938) erwähnen sie auch bei der Maus. Nach SMITH u. HÉNON (1959) stellen die postcapillären Venen ein wurzelartiges Gefäßnetz im Parenchym der Rinde dar, deren Zweige im Mark in größere Venen mit der üblichen Zellauskleidung einmünden. SCHULTZE (1925) hat mit bestimmten Färbemethoden kleine Lücken in der Wand der postcapillären Venen und der zugehörigen Pericytenschicht gefunden und in diesen Lymphocyten nachweisen können. Weil das manchmal mehrschichtige Endothel an diesen Stellen oft auseinandergedrängt erscheint, glaubt er auf eine Ein- und Auswanderung von Lymphocyten schließen zu können. Dieser Deutung haben sich DAWSON u. MASUR (1929), ASCHOFF (1938), EHRICH (1956) sowie SMITH u. HÉNON (1959) angeschlossen. DABELOW (1938) weist besonders auf die Wandlungsfähigkeit des Endothels hin und mißt den postcapillären Venen eine Bedeutung für den Stoff- und Zellaustausch zwischen Blut und Lymphe bei. HETT (1927), der ebenso wie DABELOW (1938) LK von Mäusen untersuchte, sieht zwar die reichlich intravasal vorkommenden Lymphocyten als eingewandert an, erwägt aber außerdem die Möglichkeit ihrer Entstehung aus dem Gefäßendothel. Nach unseren Befunden sind bei neugeborenen Mäusen die Endothelien in den postcapillären Venen fast kubisch, groß- und hellkernig und im Cytoplasma stark pyroninophil. Nach einer Woche werden sie mehrschichtig bei weiterhin bestehender erheblicher cytoplasmatischer Pyroninophilie. SMITH u. HÉNON (1959) fanden in den Endothelien eine hohe Aktivität an unspezifischer Esterase und Succinodehydrase. Die in manchen Stadien deutlich hervortretende Schichtung des Endothels, die

¹ Auf die während der Drucklegung erschienene elektronenoptische Untersuchung über die Feinstruktur der postcapillären Venen im LK der Ratte wird hingewiesen (POLICARD A., A. COLLET u. J. C. MARTIN: Z. Zellforsch. 56, 203—212 (1962)).

mitotische Aktivität in der basalen Zellschicht und die „vertikale“ Differenzierung mit der Bildung kleiner rundkerniger Zellen möchten wir im Sinne einer intravasalen Neubildung lymphocytärer Elemente deuten. Eine den Reticulumzellen des Parenchyms vergleichbare cytopoetische Potenz des Endothels in bestimmten Gefäßstrecken halten wir für durchaus möglich und nehmen an, daß die dabei

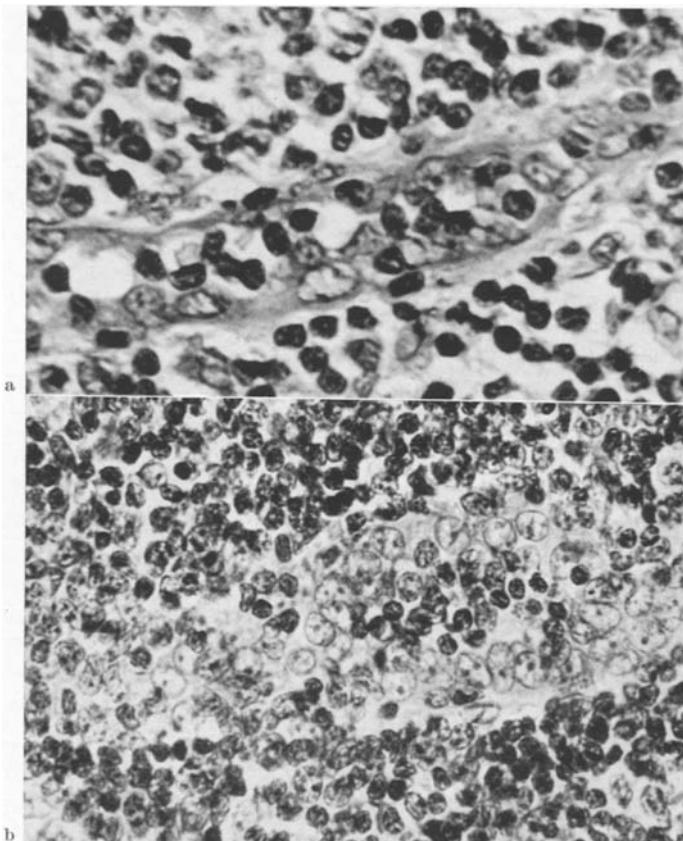


Abb. 10 a u. b. a Postcapilläre Vene im Lymphknoten einer 21jährigen Frau; pleiomorphzellige reaktive Umwandlung (HE, 500fach); b Postcapilläre Vene in einer Tonsille mit folliculärer Hyperplasie bei 18jährigem Mann (HE, 500fach)

entstehenden kleinen Rundzellen dem Blut unmittelbar zugeführt werden. Es wäre damit eine weitere Quelle der Zellbildung im lymphatischen Gewebe erschlossen. Wenn auch lymphocytäre Zellen gelegentlich in den tiefen Lagen der endothelialen Zellschicht angetroffen werden, so scheint dies nicht zwingend für ihre Ein- oder Auswanderung zu sprechen, abgesehen davon, daß andere Gründe gegen eine solche Annahme ins Feld geführt werden können.

Es verwundert, daß dieser schon seit langem auch in den LK des Menschen bekannten vasculären Sondereinrichtung nicht mehr Beachtung geschenkt worden ist. LENNERT (1961) erwähnt sie im neuen Handbuchband im normal-histologischen Teil nur beiläufig. Wir haben eine größere Zahl von LK aus dem biopsischen Material durchgesehen und müssen das eigentümliche Verhalten der Endo-

thelien in den postcapillären Gefäßstrecken bestätigen. Das Endothel dieser Gefäße hebt sich stets durch seine Größe und Höhe von der Auskleidung der übrigen Gefäße ab, ist darüber hinaus aber offensichtlich zu beachtlichen proliferativen Reaktionen fähig. Zwei Beispiele mögen dies illustrieren. Die Abb. 10a gibt eine postcapilläre Vene wieder mit einem Befund, wie er in fast gleicher Art auch im heranreifenden LK der Maus zu erheben ist. Das Gefäß stammt aus dem nuchalen LK einer 21jährigen Frau mit einer erheblichen uncharakteristischen polymorphzelligen reaktiven Umwandlung (keine Toxoplasmose!). Die Abb. 10b zeigt einen ähnlichen Befund in einer Tonsille eines jungen Mannes mit einer homologen Hyperplasie (ektomiert wegen chronischer Tonsillitis). Daß die endotheliale Proliferation mit einer starken Zellneubildung des lymphoreticulären Gewebes zusammentrifft, ist sicherlich nicht zufällig und könnte dafür sprechen, daß bei der accidentellen Cytopoese die postcapillären Venen gleichfalls ihre zellbildenden Fähigkeiten verstärkt entfalten. Weitere in Angriff genommene Untersuchungen sollen über die Bedeutung der postcapillären Venen näheren Aufschluß zu geben versuchen.

Aus der Pathologie ist zur Genüge bekannt, daß aus verschiedensten Ursachen „heterotop“ lymphoreticuläres Gewebe mit Primär- und Sekundärknötchen entstehen kann, wobei in erster Linie das adventitielle Mesenchym mit seinen pluripotenten Zellen die Matrix abgibt. Die accidentelle Entstehung oder regeneratorische Neubildung von Lymphknoten ist zwar verschiedentlich behauptet, aber nie bewiesen worden. Wenn man die Entwicklung von Lymphknoten beim Menschen oder wie in unserem Falle bei der Maus verfolgt, kann es derartiges nicht geben. Voraussetzung für den Aufbau eines Lymphknotens sind Blut- und Lymphgefäß, die zu einer die Organstruktur bestimmenden Entfaltung fähig sind. Eine entsprechende Konstellation ist offensichtlich nur im Zuge der organischen Entwicklung gegeben. Für das lymphoreticuläre Gewebe trifft dies nicht in gleicher Weise zu. Entsprechend seiner Herkunft aus dem pluripotenten Mesenchym kann es, eine bestimmte Organisation vorausgesetzt, seine zellbildenden Potenzen behalten, wie dies im Lymphknoten physiologisch verwirklicht ist. Wie nach der accidentellen „heterotopen“ Entstehung vermag das lymphoreticuläre Gewebe auch im Lymphknoten über die ihm eigene Lymphocytopoese hinaus andere zellbildende Potenzen zu entfalten, was das Verhalten der Parenchymalange des LK deutlich zu erkennen gibt.

Auch in der Organisation des LK bleibt das lymphoreticuläre Gewebe Teil des aktiven Mesenchyms und kann, sofern die Umstände es erfordern, zellbildende Eigenschaften annehmen, von denen die normale Entwicklung ein Bild vermittelt. Wachstum und Differenzierung des lymphatischen Gewebes können unseres Erachtens als weiterer Beleg für seine ihm von Natur aus innwohnende Plastizität gelten, die bezüglich des breiten cytopoetischen Spektrum und unter Umständen auch der gewöhnlichen Manifestationen besonders unter krankhaften Bedingungen zutage tritt.

Zusammenfassung

Die Lymphknoten bei der Maus stellen bei der Geburt primitive Anlagen dar und entwickeln sich erst in den ersten 3 Lebenswochen zur vollen Reife. Ihre Ausbildung zur Zeit der Geburt entspricht etwa dem 5.—6. Embryonalmonat beim Menschen. Die postnatale Entwicklung des Mäuselympatknotens wird

aufgezeigt. Das Verhalten der Sinus und Blutgefäß ist für die endgültige Struktur des Lymphknotens maßgebend. Plasmazellen werden während der Entwicklungsphase nicht gebildet. Im ausgereiften Lymphknoten der Maus zeichnen sich die postcapillären Venen durch eigentümliche endotheliale Strukturen aus, die die Annahme einer intravasalen Cytopoese nahelegen. Ein gleichartiges Phänomen findet sich auch im lymphatischen Gewebe des Menschen, wie an zwei Beispielen gezeigt wird.

Summary

The lymph nodes of the newborn mouse represent „Anlagen“ that become fully developed during the 3rd week of life. At the time of birth the degree of development corresponds to about the 5th to 6th fetal month in the human.

The postnatal development of the mouse lymph node is systematically traced, especially in regards to certain structures of this organ. The relationships between these structures during the differentiation of the lymph node are also presented. The manner by which the sinuses and the blood vessels develop is significant for the final structure of the lymph node. The primarily pure reticulum cell „Anlage“ is capable of assuming various forms depending upon its origin and determination. Its growth and differentiation are discussed from the cytopoetical aspect. Plasma cells are not formed during the developmental stage.

In the mature lymph node the postcapillary veins are characterized by peculiar endothelial structures which suggest an intravasal cytopoiesis. In human lymphatic tissue reactive processes demonstrate the same phenomenon, as shown in 2 cases. The acting mechanism, however, remains unknown. These observations are discussed with regard to their significance for „general pathology“.

Literatur

- ASCHOFF, L.: Über die lymphatischen Organe. Anat. Anz. **86**, 423 (1938).
- BAUMGARTEN, Zit HELLMANN, 1930.
- BLACK, M. M., and F. D. SPEER: Lymph note reactivity. II. Fetal lymph nodes. Blood **14**, 848 (1959).
- BUNTING, T. L.: The histology of lymphatic glands: The general structure. The reticulum and the germ centers. J. Anat. and Physiol. **39**, 55 (1905).
- CALVERT, W. J.: The blood vessels of the lymphatic gland. Anat. Anz. **13**, 174 (1897).
- DABELOW, A.: (1) Die Vorgänge in Mesenteriallymphknoten der Maus während der Chyluspassage. Anat. Anz. **66**, Erg.-H., 248 (1928).
— (2) Veränderungen im Aufbau des Mesenteriallymphknotens der weißen Maus im Zusammenhang mit der Verdauung. Münch. med. Wschr. **1928**, 1105.
— (3) Das Gefäßsystem der lymphatischen Organe. Anat. Anz. **86**, 424 (1938).
- DAWSON, A. B., and J. MASUR: (1) Variations in the histological structure of the inguinal lymph nodes of the albino rat. Anat. Rec. **44**, 143 (1929).
— — (2) Variations in the microscopic structure of the inguinal nodes of the albino rat. Anat. Rec. **42**, 46 (1929).
- DESAGA, H.: Siehe HOEPKE u. Mitarb.
- DRINKER, C. K., G. G. WISLOCKI and M. E. FIELD: The structure of the sinuses in the lymph nodes. Anat. Rec. **56**, 261 (1933).
- EHRICH, W.: Studien über das lymphatische Gewebe mit besonderer Berücksichtigung der Lymphopoiese und der Histogenese der Sekundärknötchen, ihres Schicksals und ihrer Bedeutung. Beitr. path. Anat. **86**, 287 (1931).
- Die Entzündung. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/1, S. 1—324. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

- FISCHER, H.: Die Veränderungen im Bau des Lymphknotens und die Bedeutung seines Gefäßsystems. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **229**, 41 (1937).
- FRESEN, O.: Die Pathomorphologie des retothelialen Systems. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **26** (1953).
- Orthologie und Pathologie der heterotopen Hämopoese. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **40**, 139 (1960).
- GOESSNER, W.: Beitrag zur Cytochemie der Plasma -und Plasmozytomzellen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **85**, 434 (1949).
- Eine kontrollierbare Modifikation der Methylgrün-Pyronin-Färbung und ihre Anwendung zum histochemischen Nucleinsäurenachweis. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **89**, 173 (1952).
- GRANBOULAN, N.: Étude au microscope électronique des cellules de la lignée lymphocytaire normale. *Rev. Hémat.* **15**, 52 (1960).
- GRÉGOIRE, Ch.: Beitrag zur Frage der allergischen Veränderungen des lymphatischen bzw. lymphoiden Gewebes besonders in den Lymphknoten. *Z. Krankh.-Forsch.* **9**, 97 (1931).
- GRUNDMANN, E.: Über die Unterscheidung von zwei Lymphozytentypen im Phasenkontrastmikroskop. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 17 (1959).
- HELLMAN, T.: Lymphgefäß, Lymphknötchen und Lymphknoten. In *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. VI/1, S. 235. 1930; Bd. V/4, S. 173. 1943.
- Die Reaktionszentren des lymphatischen Gewebes. *Anat. Anz.* **86**, 421 (1938).
- HETT, J.: Untersuchungen am Lymphknoten. *Verh. anat. Ges. (Jena)* **63**, 139 (1927).
- HEUDORFER, G.: Über den Bau der Lymphdrüsen. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **61**, 365 (1921).
- HOEPKE, H.: Beiträge zur Morphologie und Physiologie des Lymphgewebes. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **99**, 411 (1933).
- W. HEMPFING u. H. DESAGA: Das Lymphgewebe der Maus bei saurer und basischer Ernährung. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **108**, 644 (1938).
- JOB, T. T.: Studies on lymph nodes. *Amer. J. Anat.* **31**, 125 (1922/23).
- JOLLY, J., et A. CARRAU: Sur le développement des ganglions lymphatiques des mammifères. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **67**, 640 (1909).
- JORDAN, H. E., and J. B. LOOPER: The comparative histology of the lymph nodes of the rabbit. *Amer. J. Anat.* **39**, 437 (1927).
- KLIMA, R.: Das Zellbild in der Pathologie des lymphatischen Systems. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **87**, 371 (1951).
- KLING, C. A.: Studien über die Entwicklung der Lymphdrüse beim Menschen. *Arch. mikr. Anat.* **63**, 575 (1904).
- LANG, F. J.: Experimentelle Untersuchungen über die Histogenese der extramedullären Myelopoese. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **417**, 4 (1926).
- LENNERT, K.: Lymphknoten. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Bd. I, Teil 3. Bandteil A: Cytologie und Lymphadenitis. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- LEWIS, Fr.: The first lymph glands in rabbit and human embryos. *Anat. Rec.* **3**, 341 (1909).
- MACCLURE, C. F. W.: On the provisional arrangement of the embryonic lymphatic system. *Anat. Rec.* **9**, 281 (1915).
- MASSHOFF, W.: Über Reaktionen des lymphatischen Gewebes. *Med. Welt* **26**, 1393 (1960).
- , u. B. FROSCH: Untersuchungen über den Reaktionsablauf im Lymphknoten. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 666 (1958).
- , u. P. RIEKERT: Vergleichende Cyto- und Histologie an leistungsgesteigerten Lymphknoten. *Frankfurt. Z. Path.* **65**, 43 (1954).
- MAXIMOW, A.: Bindegewebe und blutbildende Gewebe. In *Handbuch der normalen mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. II/1, S. 232—583. Berlin: Springer 1927.
- MEYER, G.: Die Lymphocytengeneration im Lymphknoten. *Z. Zellforsch.* **32**, 435 (1943).
- MICHEL, G.: Beitrag zur mikroskopischen Anatomie des Lymphknotens des syrischen Goldhamsters. *Wiss. Z. Univ. Leipzig* **8** (1958/59).
- PIRINGER-KUCHINKA, A.: Zur Kenntnis des Bauplanes und der Zellvermehrung im Knochenmarkgewebe. *Wien. klin. Wschr.* **1951**, 909.
- PISCHINGER, A.: Über die Zellen des weichen Bindegewebes. *Wien. klin. Wschr.* **1959**, 73—77.

- RÖHLICH, K.: Myelopoese in den Lymphknoten bei neugeborenen Katzen und Hunden.
Z. mikr.-anat. Forsch. **33**, 467 (1933).
- ROEMER, H.: Untersuchungen an den Lymphknoten des Igels während des Winterschlafs.
Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **99**, 492 (1933).
- SABIN, F. R.: The development of the lymphatic nodes in the pig and their relation to the lymph hearts. Amer. J. Anat. **4**, 355 (1905).
- Der Ursprung und die Entwicklung des Lymphgefäßsystems. Ergeb. Anat. Entwickl.-Gesch. **21**, 1 (1913).
- SCHRIDDE, H.: In ASCHOFFS Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Jena: Gustav Fischer 1911.
- SCHULTE, W.: Untersuchungen über die Kapillaren und postkapillären Venen lymphatischer Organe. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **76**, 421 (1925).
- SINGER, J.: The cellular reactions to infections with plasmodium Berghei in the white mouse. J. infect. Dis. **94**, 241 (1954).
- SMITH, CH., and B. K. HÉNON: Histological and histochemical studies on the high endothelium of postcapillary veins of lymph nodes. Anat. Rec. **135**, 207 (1959).
- THORBECKE, G. J., and F. J. KEUNING: Antibody and -globulin-formation in vitro in hemopoietic organs. J. infect. Dis. **98**, 157 (1956).
- WASSERMANN, P.: Fettorgan und lymphatisches System. S.-B. Ges. Morph. u. Physiol. **42**, 43 (1933).

Prof. Dr. W. MASSHOFF,
Pathologisches Institut der Freien Universität Berlin, Krankenhaus Westend,
Berlin-Charlottenburg 9, Spandauer Damm 130