

Die Beeinflussung des Lymphknotens durch Glucocorticosteroid * **

H. O. DUSTMANN und H. J. STOLPMANN

Pathologisches Institut der Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend,
Berlin-Charlottenburg (Direktor: Prof. Dr. W. MASSHOFF)

Eingegangen am 11. Mai 1968

Influence of Glucocorticoids on the Lymph-Node

Summary. Two series of experiments were carried out to study the changes in inguinal lymph nodes of the white mouse after a single intraperitoneal injection of a water-soluble glucocorticoid (Solu-Decortin-H). Light microscopy as well as electron microscopy were employed. In both series of experiments the lymph nodes decreased in weight during the first 12 hours. This was mainly due to an increased outflow of lymphocytes. A significant time-dosage relationship was observed, as determined by using lymphocytic damage as criterion. Electron microscopy showed the early changes in the lymphocytes and small reticulum cells to be partial disintegration of the nuclear membrane, focal chromatolysis and an increasing condensation of chromatin and nucleolar material. These findings point to primary damage of the cell nucleus. The damaged cells are phagocytized by histiocytes. After 24 hours the damage caused by the glucocorticoid subsides, the cortex of the lymph-nodes is repopulated and the weight of the lymph nodes as well as the number of lymphocytes in the peripheral blood returns to normal.

Zusammenfassung. In zwei Versuchsreihen wurden die durch eine einmalige intraperitoneale Injektion eines wasserlöslichen Glucocorticosteroids (Solu-Decortin-H) ausgelösten Veränderungen in den inguinalen Lymphknoten der weißen Maus licht- und elektronenmikroskopisch untersucht.

In beiden Versuchsgruppen nimmt in den ersten 12 Std das Gewicht der Lymphknoten hauptsächlich infolge einer vermehrten Ausschwemmung der Lymphocyten ab. Für das Ausmaß der Zellschädigung ist eine eindeutige Dosis-Zeitabhängigkeit nachweisbar. Elektronenmikroskopisch bestehen die Frühveränderungen in den Lymphocyten und kleinen Reticulumzellen in einer partiellen Auflösung der Kernmembran, in herdförmigen Chromatolysen und einer zunehmenden Kondensation der Chromatin- und nucleolären Substanz. Diese Befunde weisen auf eine primäre Schädigung der Kerne hin. Die geschädigten Zellen werden von Histiocyten phagocytiert und abgebaut. Nach 24 Std ist die durch das Glucocorticosteroid gesetzte Zellschädigung abgeklungen, die Lymphknotenrinde repopularisiert und das Lymphknotengewicht ebenso wie die Zellzahl im peripheren Blut weitgehend normalisiert.

Über die Wirkungsweise von Nebennierenrindenhormonen, Nebennierenrindenextrakten bzw. entsprechenden synthetischen Substanzen auf das lymphatische System besteht noch keine völlige Klarheit. Aus klinischen Beobachtungen und experimentellen Untersuchungen ist nach langfristiger Applikation kleiner Dosen von Glucocorticosteroiden eine Involution vor allem der Lymphknoten bekannt (AKERT u. Mitarb., 1950; GRUNDMANN, 1958; DOUGHERTY u. Mitarb., 1964; HINRICHSEN u. PRINDULL, 1966). Die Reduktion der lymphatischen Organe

* Herrn Prof. Dr. W. MASSHOFF zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

** Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung.

nimmt mit steigender Dosis zu und führt nach längerer Verabreichung zum fast völligen Schwund von Thymus und Lymphknoten und zur hochgradigen Atrophie der Milz. Wenige hohe Dosen von Glucocorticosteroiden bewirken eine akute und passagere Regression im lymphatischen System. Diese besteht in einer Gewichtsabnahme und Lymphopenie der Lymphknoten, unter Umständen treten auch Nekrosen auf. Der Angriffspunkt der Glucocorticosteroide an den Zellen des lymphatischen Systems hat sich bisher histologisch nicht sicher erkennen lassen. Es wurde deshalb versucht, Art und Ablauf der cellulären Veränderungen im Lymphknoten nach einer einmaligen Glucocorticosteroidegabe durch eine kombinierte licht- und elektronenoptische Analyse zu erfassen.

Material und Methode

Untersucht wurden die inguinalen Lymphknoten von 96 erwachsenen männlichen NMRI-Mäusen (Lieferant: Dr. E. Hagemann, Bösingfeld, Lippe); Durchschnittsgewicht ca. 20 g, Alter der Tiere 5—6 Wochen. Intraperitoneal injiziert wurde Solu-Decortin-H (Merck) = Prednisolon-21-hemisuccinat-Natrium, das sich wegen der schnellen Resorption und des raschen Wirkungseintrittes als geeignet erwies. Wirkungseintritt und Dosishöhe wurden im Vorversuch ermittelt. Verabreicht wurden Dosen von 0,01, 0,1, 1,0 und 5,0 Solu-Decortin-H pro Gramm/Körpergewicht. Eine Dosis von 0,01 mg wurde gut toleriert, von 1,0 mg erwies sich als toxisch. Nach einer Dosis von 5,0 mg gingen alle Tiere in der ersten Stunde nach der Injektion ein. Zur Kontrolle des gestaltlichen Ablaufes der Veränderungen in den Lymphknoten wurden die Tiere nach 1, 3, 6, 12, 24 und 48 Std getötet. Für den Hauptversuch wurden 72 Mäuse verwendet. Eine Gruppe (30 Tiere) erhielt 0,01 mg, die andere (ebenfalls 30 Tiere) 1,0 mg Solu-Decortin-H pro Gramm/Körpergewicht intraperitoneal, den 12 Kontrolltieren wurden 0,5 cm³ physiologische Kochsalzlösung injiziert. Wegen der nahezu vollständigen Normalisierung der Lymphknoten nach 24 Std wurde im Hauptversuch auf die Untersuchung nach 48 Std verzichtet.

Die Lymphknoten wurden gewogen, vom Herzblut Ausstrichpräparate (Färbung nach PAPPENHEIM) hergestellt und die Differentialblutbilder ausgewertet.

Morphologische Untersuchung:

a) Histologisch: Fixierung der *in toto* entnommenen Lymphknoten nach Susa (HEIDENHAIN) und nach CARNOY (3 Std). Färbung der Paraffinschnitte mit Hämatoxylin-Eosin.

b) Semidünnschnitte und elektronenmikroskopisch: Fixierung in gepuffertem (Michaelis-Puffer, pH 7,4) 6%igem Glutaraldehyd für 12 Std, Nachfixierung in ungepufferten 2%iger Osmiumtetroxydlösung für 1 Std; Einbettung nach Entwässerung über die Acetonreihe in Vestopal-W. Schnittanfertigung mit Glasmessern auf dem Porter-Blum-Microtome (Semidünnschnitte) und auf dem LKB-Ultratome (Ultradünnschnitte). Färbung der Semidünnschnitte mit konzentrierter Giemsa-Lösung (modifiziert nach STOLPMANN). Nachkontrastierung der Ultradünnschnitte mit 1%iger gesättigter Uranyl-Acetat- und gesättigter Bleioxydlösung. Elektronenoptische Aufnahmen mit dem Siemens Elmiskop I, Strahlspannung 80 kV.

Ergebnisse

Nach einmaliger Glucocorticosteroidegabe nimmt das Gewicht der Lymphknoten (Durchschnittsgewicht 5,0 mg) in beiden Versuchsgruppen rasch ab. Wie aus Abb. 1a ersichtlich, ist die Gewichtsabnahme bereits in den ersten 3 Std nach der toxischen Dosis bedeutend stärker als nach der verträglichen. Im weiteren Verlauf verstärkt sich die Gewichtsabnahme in beiden Gruppen und erreicht nach 12 Std den tiefsten Wert. Die Gewichtsabnahme beträgt maximal bei der niedrigen Dosis im Durchschnitt etwa 1,2 mg, bei der toxischen Dosis ca. 1,7 mg. Während das Lymphknotengewicht in den folgenden 12 Std bei der geringeren Dosis wieder ansteigt und den Ausgangswert nahezu erreicht, erfolgt bei der toxischen Dosis bis 24 Std noch keine Gewichtszunahme. Diese setzt erst

(nach Vorversuchen) im Verlauf des 2. Tages ein. Die Kurven resultieren aus Durchschnittswerten von jeweils 10 Lymphknoten.

Die Zahl der Lymphocyten im peripheren Blut ist nach einmaliger Zufuhr von Glucocorticosteroid in niedriger wie toxischer Dosis gegenüber der Norm verändert. Die Kurven der Abb. 1b stellen den Durchschnitt der Auszählung von jeweils 10 Ausstrichen dar. Die Kurven zeigen eine Zunahme der Zahl der Lymphocyten im peripheren Blut in den ersten 3 Std nach der Injektion. Bei der Dosis von 0,01 mg ist der Anstieg geringer, erreicht nach 12 Std sein Maximum und liegt nach 24 Std wieder im Bereich des Ausgangswertes. Demgegenüber sinkt bei der toxischen Dosis die Lymphocytenzahl nach 3 Std beträchtlich ab, erreicht nach 6 Std den tiefsten Wert und strebt nach 24 Std dem Ausgangswert wieder zu.

Ebenso wie bei den Lymphknotengewichten und der Lymphocytenzahl im peripheren Blut ist auch histologisch in den Lymphknoten eine Dosis-Zeit-Abhängigkeit in beiden Versuchsgruppen erkennbar.

Die normalerweise gleichmäßig zellreiche und vorwiegend aus Lymphocyten bestehende Rindenschicht wird im Versuchsverlauf zunehmend lockerer, wobei das retikuläre Grundgerüst deutlicher in Erscheinung tritt. Darüber hinaus finden sich Untergänge von einzelnen Zellen oder von kleinen Zellgruppen. Dabei sind die Kerne pyknotisch oder in mehrere Teile zerfallen. In den ersten 3 Std treten im Bereich der regressiv veränderten Zellen vereinzelt größere reticulumzellige Elemente auf, die im weiteren Verlauf zahlreicher werden und häufiger phagocytiertes Material enthalten. Das Ausmaß der Zellschädigung ist bei der kleineren Dosis sehr viel geringer als bei der toxischen, bei welcher regelrechte Trümmerzonen auftreten, während bei der niedrigen Dosis disseminiert vorwiegend Einzelzellnekrosen gefunden werden. Auch die Lymphocytenreduktion in der Rindenschicht ist bei dieser Dosis geringer. Nach 6—12 Std sind die gesamten Veränderungen am stärksten entwickelt. Danach nimmt die Zahl der Nekrosen rasch ab. Im Bereich von Nekrosezonen finden sich neben Histiocyten und vermehrt großen Reticulumzellen häufig Mitosen (Abb. 2). Nach 24 Std hat

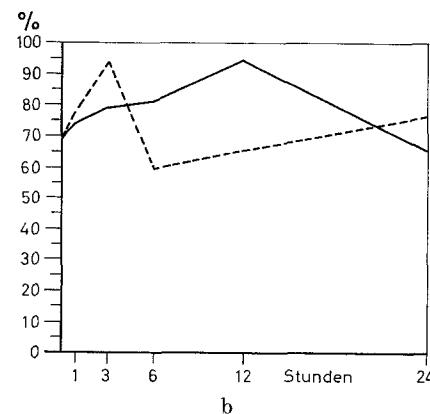
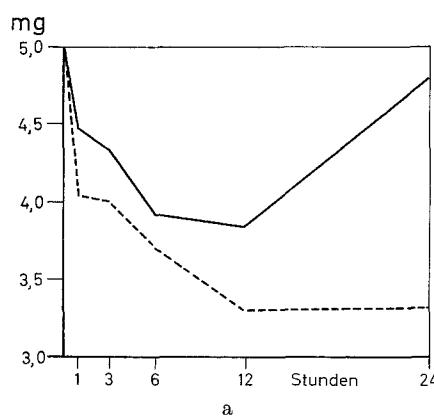


Abb. 1a u. b. Graphische Darstellung des Gewichtes der Lymphknoten (a) und der Lymphocytenzahl im peripheren Blut (b) (Durchschnittswerte) in Abhängigkeit von der Zeit nach einmaliger Glucocorticoidapplikation (— 0,01 mg/g Körpergewicht, - - - 1,0 mg/g Körpergewicht)

sich die Rinde der Lymphknoten bei der niedrigen Dosis weitgehend normalisiert, bei der toxischen ist die normale Lymphocytenbesiedlung aber noch nicht wieder eingetreten.

Elektronenmikroskopisch sind die cellulären Veränderungen in beiden Versuchsgruppen qualitativ gleichartig. Bereits nach 1 Std erscheinen in der Rindenschicht der Lymphknoten gehäuft Kernpyknosen, wie der Vergleich mit

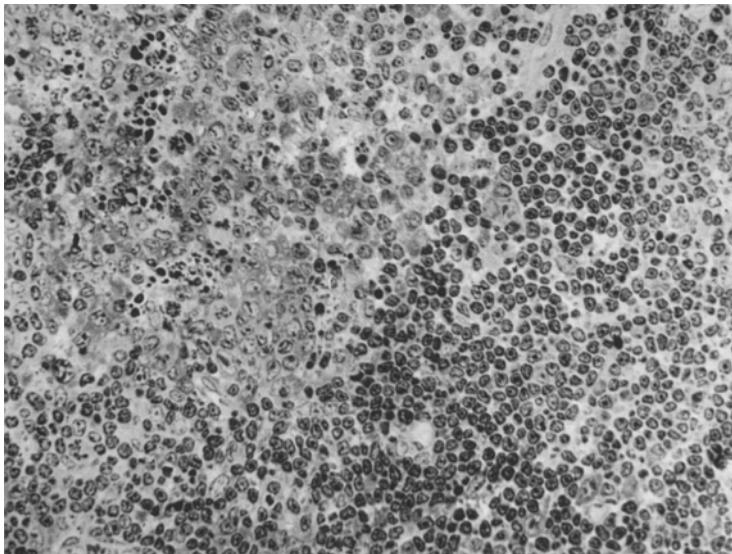


Abb. 2. Lymphknotenrinde 12 Std nach intraperitonealer Zufuhr von 1,0 mg Solu-Decortin-H (Semidünnsschnitt); Giemsafärbung; 1:410. Starke Vermehrung von Reticulumzellen und Histiozyten bei Schwund kleiner Lymphozyten; zahlreiche Mitosen und Phagocytose von Zelltrümmern

einer normalen Rinde verdeutlicht (Abb. 3a, b). Häufig sind die Kerne von Lymphozyten und kleinen Reticulumzellen durch verschieden große knospenförmige Protuberanzen unregelmäßig gestaltet (Abb. 3b). Neben sehr stark verdichteten Kernen finden sich solche mit einer Auflockerung und Aufhellung der Chromatinsubstanz. In derartigen Zellen ist streckenweise die doppelte Kernmembran nur noch in Fragmenten oder als schmale Verdichtung ohne die typische Struktur erkennbar. Auf diese Weise scheint eine breite Kommunikation zwischen Kern und Cytoplasma zu entstehen, in anderen Zellen liegt Chromatinmaterial ohne jede Membranumhüllung im Cytoplasma (Abb. 4a). Der Nucleolus

Abb. 3. a Elektronenmikroskopische Übersichtsaufnahme der normalen Lymphknotenrinde: Annähernd runde bis ovale Kerne der Lymphozyten (*L*) und der kleinen Reticulumzellen (*R*) mit unterschiedlich dichtem Chromatin (*C*), Nucleoli (*N*) vorwiegend im Bereich der Kernzentren. Im Cytoplasma diffus verteilt Ribosomen, einzelne ovale Mitochondrien (*M*) und wenige Lamellen oder Vesikel des glatten endoplasmatischen Reticulum (*ER*). Histiozyt mit unregelmäßiger Kernform und zahlreichen Lamellen und Vesikeln des glatten ER im Cytoplasma. 1:7500. b Elektronenmikroskopische Übersichtsaufnahme der Lymphknotenrinde 1 Std nach Applikation von Solu-Decortin-H: Unregelmäßige Kernform und ungleichmäßige Verdichtung der Chromatin- (*C*) und nucleolären Substanz (*N*) in Lymphozyten (*L*) und kleinen Reticulumzellen (*R*). Intakte Cytoplasmastruktur. 1:7500

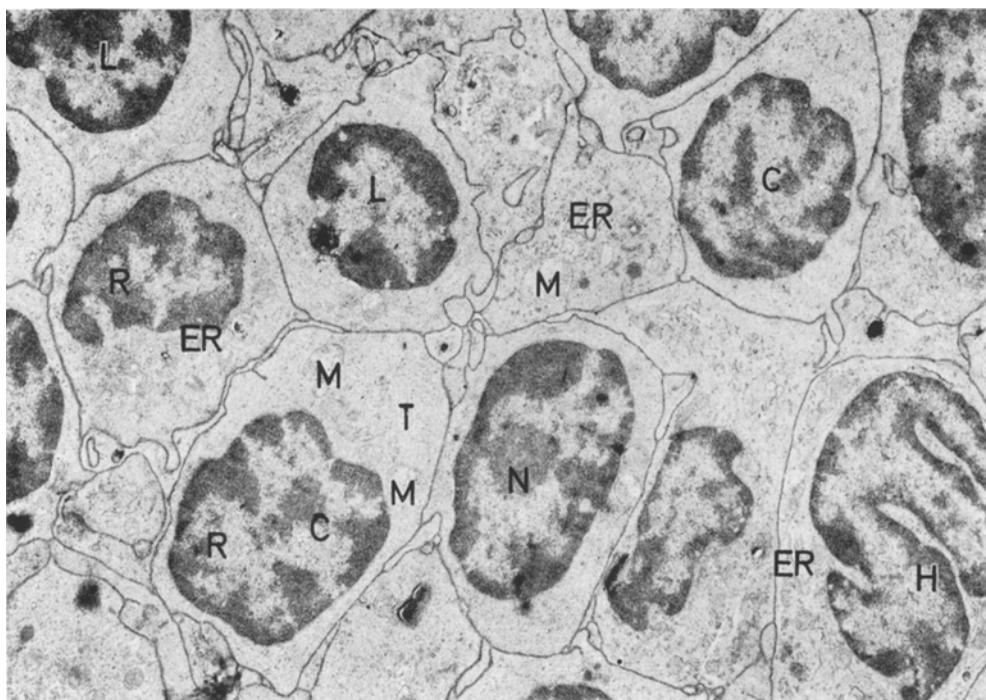


Abb. 3 a

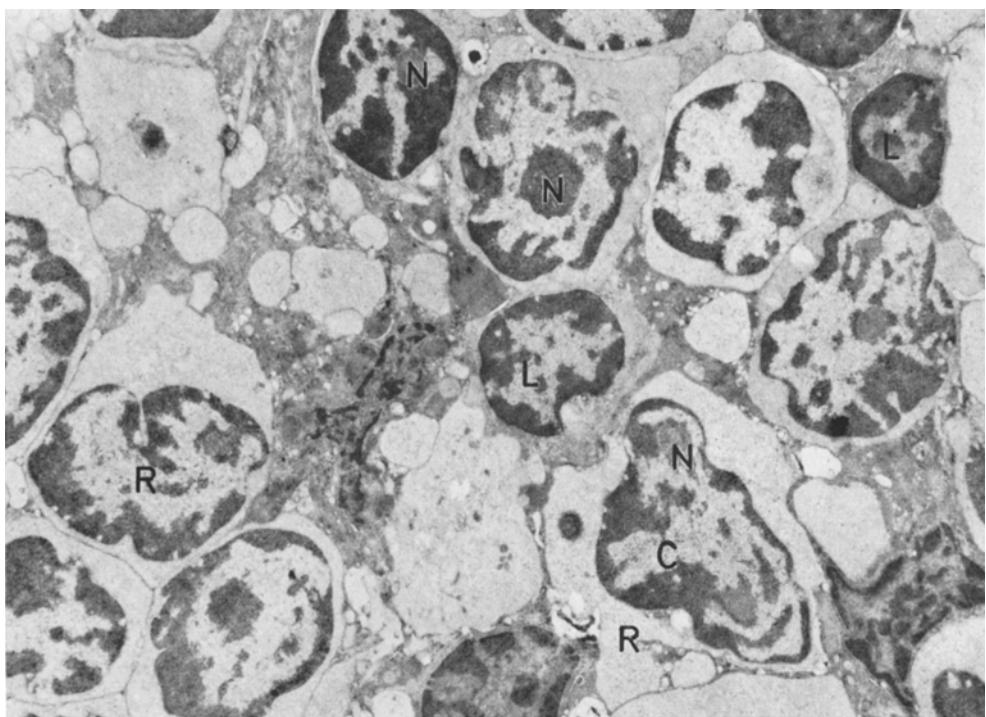


Abb. 3 b

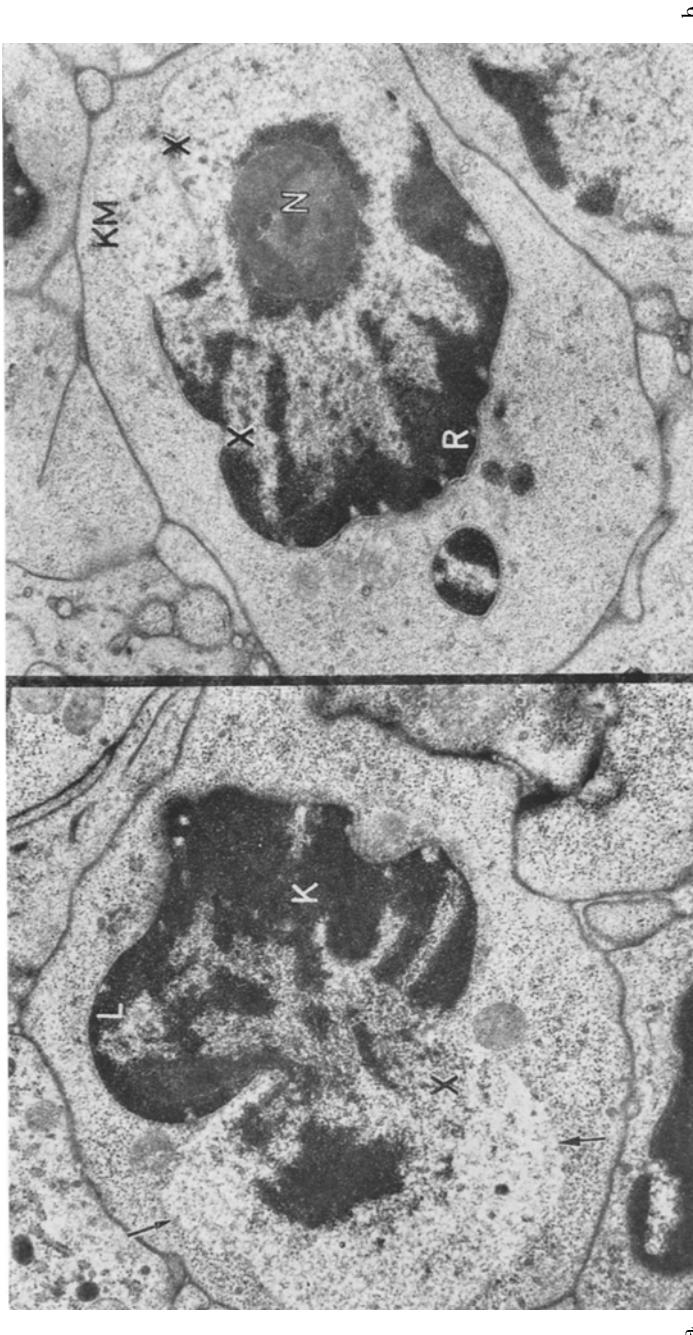


Abb. 4. a Umschriebene Destruktion der Kernmembran eines Lymphozyten (*L*), herdformige Chromatolyse (*X*) und Austritt von Chromatinsubstanz in das Cytoplasma mit bläschenförmiger Aufhellung (*l*). b Schattenhafte Reste der Kernmembran (*KM*) einer kleinen Reticulumzelle (*R*) mit umschriebener Chromatolyse (*X*) und Verdichtung des Nucleolus (*N*); intakte Zellorganellen.
1 Std nach Glucocorticosteroidapplikation. a 1:21000, b 1:16200

kann sehr stark verdichtet und durch einen schmalen Zwischenraum vom diskontinuierlich angeordneten Chromatin umgeben sein (Abb. 4b). Diese Kernveränderungen finden sich gleichermaßen in Lymphocyten und kleinen Reticulumzellen. In auffälligem Gegensatz dazu ist das Cytoplasma in beiden Zellformen regulär strukturiert. Es enthält reichlich diffus verteilt Ribosomen und einzelne kleine ovale Mitochondrien mit normalen Cristae. Lamellen des glatten

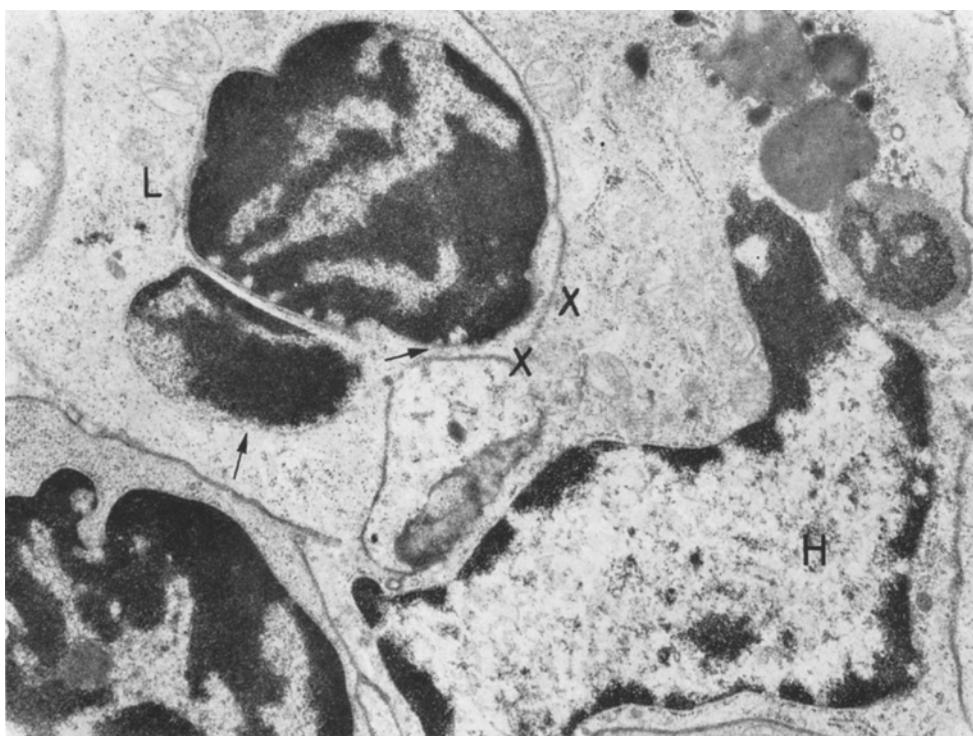


Abb. 5. Lymphocyt (*L*) mit umschriebener Destruktion der Kernmembran (↓) weitgehend im Cytoplasma eines Histiocytens (*H*) eingeschlossen. Beginnende Auflösung der Zellmembran eines Lymphocytens (*X*). 6 Std nach Glucocorticosteroidapplikation. 1:22500

endoplasmatischen Reticulum sind nur sehr spärlich, Ergastoplasmalamellen nicht vorhanden. In der frühen Schädigungsphase sind die Zellmembranen normal gestaltet. In etwas späteren Stadien werden die geschädigten Zellen häufig von Cytoplasmatafortsätzen der Histiocytens umgeben. An der Kontaktstelle beider Zellen löst sich die Membran der phagocytierten Zelle bandförmig auf (Abb. 5), die Auflösung schreitet kontinuierlich fort, sobald die geschädigte Zelle vollständig vom Histiocytens aufgenommen ist. Das Cytoplasma der Histiocytens enthält bevorzugt in der Nähe der fragmentierten Zellmembran der phagocytierten Zelle kleine dunkle Granula (800—1000 Å) (Abb. 6). Im weiteren Verlauf verkleinern und verdichten sich die geschädigten Zellen zusehends. Die vorher intakten Zellorganellen zerfallen granulär, ebenso die anfänglich noch erhaltenen Anteile der Kernmembran. Schließlich erscheinen Cytoplasma und Chromatin als unterschiedlich dichte granuläre Massen. Gegen Ende des Versuchs (24 Std) können einzelne Histiocytens mehrere geschädigte Zellen mit verschieden weit fortgeschrittenem Abbau enthalten (Abb. 7). Ebenso wie histologisch und in Semi-Dünnabschnitten lassen sich bereits 12 Std nach der Applikation des Glucocorticosteroids in unmittelbarer Nachbarschaft der mit phagocytiertem Material beladenen Histiocytens häufiger Mitosen in Reticulumzellen nachweisen (Abb. 8). Nach 24 Std hat sich auch elektronenoptisch das Bild der Rindenschicht weitgehend normalisiert. Nur die Histiocytens mit phagozytierten Zellresten weisen noch auf die vorausgegangene Zellschädigung hin.

Diskussion

Durch eine einmalige intraperitoneale Applikation eines wasserlöslichen und daher gut resorbierbaren Glucocorticosteroids (Solu-Decortin-H) sind in den Lymphknoten der weißen Maus charakteristische Veränderungen zu erzeugen. Hierbei besteht eine eindeutige Dosis-Zeit-Abhängigkeit. Das Lymphknotengewicht nimmt bis zu 12 Std nach der Applikation ständig ab. Dieser Gewichts-

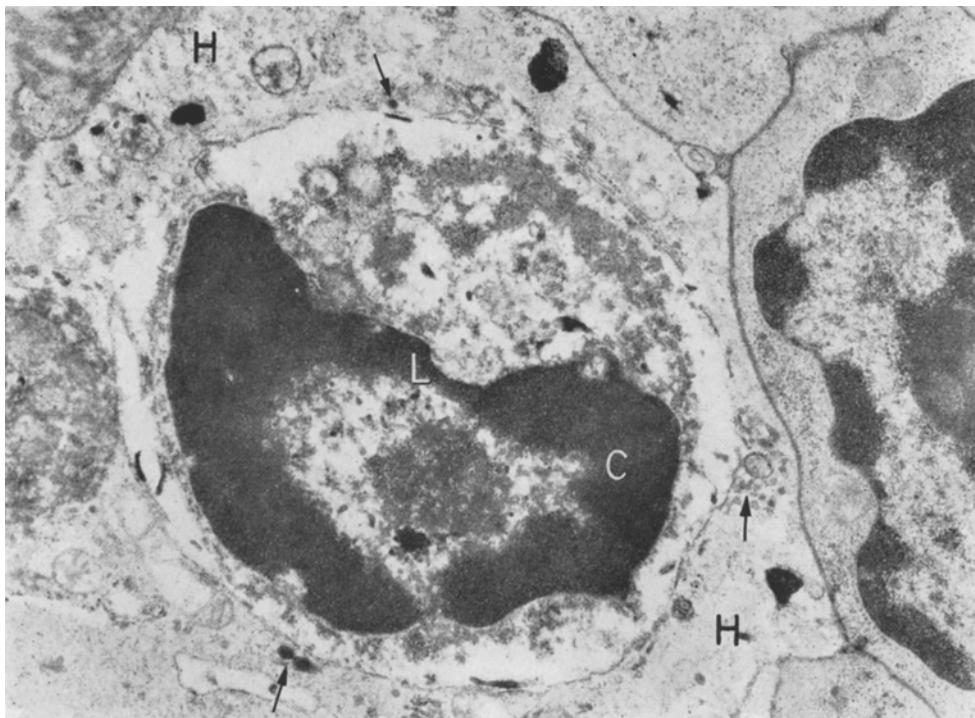


Abb. 6. Von einem Histiocyten (*H*) phagocytierter Lymphocyt (*L*) mit granulärem Zerfall von Zellmembran und Zellorganellen sowie mit verklumptem Chromatin (*C*). Dunkle Granula (primäre Lysosomen) (↓) im Cytoplasma des Histiocytens. 12 Std nach Glucocorticosteroidapplikation. 1:25000

verlust ist bei der toxischen Dosis (1,0 mg) erheblich größer als bei der geringeren und gut tolerierten (0,01 mg). Hierbei handelt es sich offensichtlich um die Folge einer gesteigerten Ausschwemmung von Lymphocyten, wie der Anstieg der Lymphocytenzahl im peripheren Blutbild einerseits und die Depopularisierung der Lymphknotenrinde andererseits annehmen lässt. Ob die wesentlich stärkere Gewichtsabnahme bei der toxischen Dosis auf den umfangreichen Zelluntergang in der Lymphknotenrinde zurückzuführen ist, muß dahingestellt bleiben. Bei der hohen Dosis fällt bemerkenswerterweise die Zahl der Lymphocyten im peripheren Blut nach einem anfänglichen Anstieg 3 Std nach der Applikation unter den Normalwert ab.

In weitgehender Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (AKERT u. Mitarb., 1950; GRUNDMANN, 1958; DOUGHERTY u. Mitarb., 1964; HINRICHSEN u. PRINDULL, 1966) bestehen die cellulären Veränderungen in dissemi-

niert oder gruppenförmig auftretenden Zellnekrosen. Das Ausmaß der Zellzerstörung ist dosisabhängig. Während bei der toxischen Dosis ganze Gruppen von Zellen zu Grunde gehen, treten bei der niedrigen Dosis nur disseminiert Einzelzellnekrosen auf. Elektronenmikroskopisch sind die ersten Veränderungen nach Glucocorticosteroidgabe am Zellkern nachweisbar. Die Kerne sind durch zahlreiche Protuberanzen unregelmäßig gestaltet, das Chromatin ist besonders

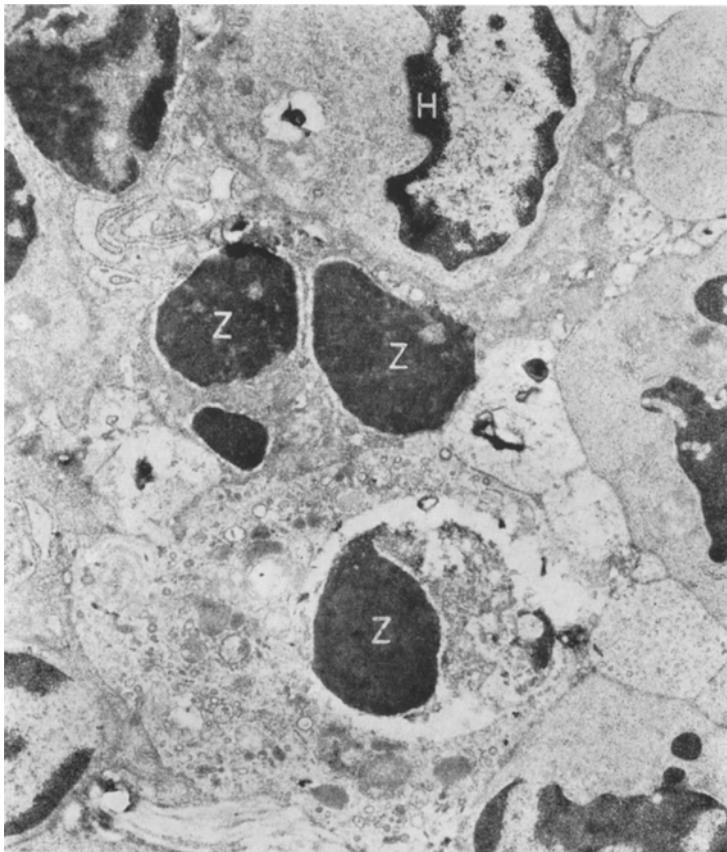


Abb. 7. Histiocyt (H) mit mehreren phagocytierten und verschieden weit abgebauten Zellresten (Z) im Cytoplasma. Lymphknotenrinde 12 Std nach Glucocorticosteroidapplikation.
1:13800

im Bereich der Kernwand durch umschriebene Aufhellungsbezirke ungleichmäßig verteilt. In diesen Abschnitten besteht vielfach eine Auflösung der Kernwandmembran. In den ersten Stadien der Kernschädigung ist das Cytoplasma regulär gestaltet. Die weiteren Stadien der Kernschädigung sind durch eine zunehmende Kondensation des Chromatins und Nucleolus gekennzeichnet. Gleichzeitig werden geschädigte Zellen oft vom Cytoplasma benachbarter Histiocyten umflossen. Ihre intracelluläre Lagerung ist aus zahlreichen Schnitten eindeutig zu belegen. Die Auflösung und der granuläre Zerfall der Zellmembranen sprechen für einen enzymatischen Abbau. Damit ergibt sich eine Ähnlichkeit mit dem lysosomalen Abbau von phagocytiertem Material in anderen Zellen (Lit. s. DE DUVE, NOVIKOFF, 1963; MILLER, 1962; STOLPMANN u. Mitarb., 1967). Diese Annahme wird

gestützt durch den Nachweis zahlreicher kleiner Vesikel mit elektronendichtem Inhalt in unmittelbarer Nähe der zerfallenden Zellmembran, die offensichtlich primären Lysosomen entsprechen (NOVIKOFF, 1963; STRAUSS, 1966). Der Zerstörung der Zellmembran folgt eine weitere Verdichtung der Kernsubstanz, so daß eine Unterscheidung zwischen Chromatin und nucleolärem Material unmöglich wird. Gleichzeitig zerfallen die Zellorganellen granulär. Im Endstadium

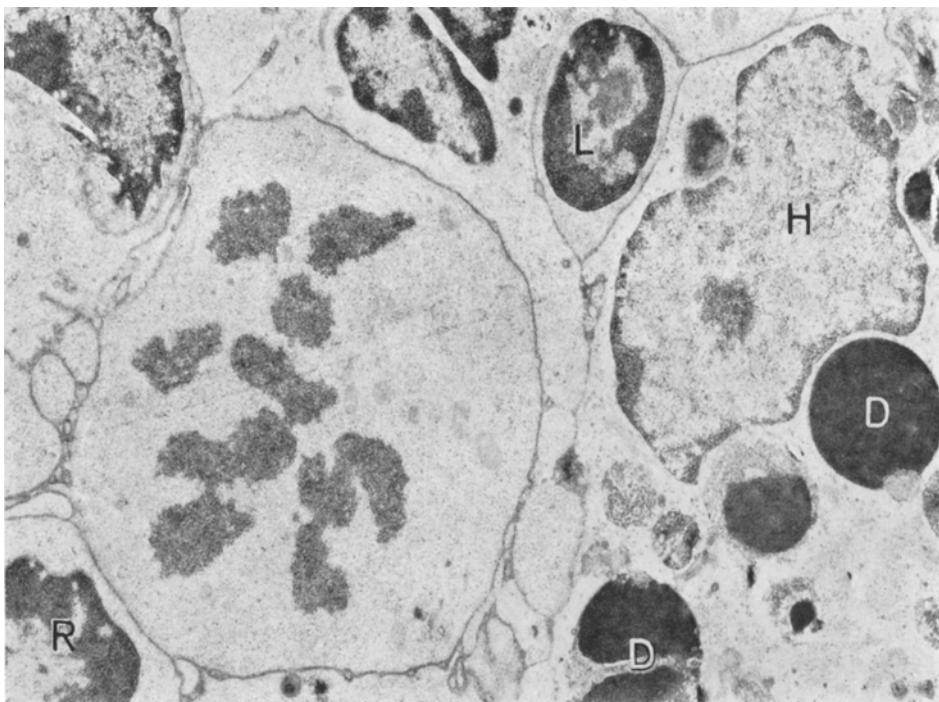


Abb. 8. Lymphknotenrinde 24 Std nach Glucocorticosteroidapplikation: Reguläre Lymphocyten (L) und Reticulumzellen (R), z.T. in Mitose; Histiocyt (H) mit Restkörpern (D) im Cytoplasma. 1:12200

sind die granulären oder elektronendichten Massen als sog. Restkörper in Histiozyten nachweisbar. Dieser Zustand ist bereits nach 24 Std erreicht. Aus diesen Befunden ist zu folgern, daß das Solu-Decortin-H primär eine eindeutige und unmittelbare Kernschädigung bewirkt. Morphologisch ähnliche Befunde einer primären Kernschädigung wurden von SMITH u. Mitarb. (1967) nach einer einmaligen Röntgenbestrahlung des Mäuselymphknotens beschrieben.

Angriffspunkt der Glucocorticosteroide und ihr Wirkungsmechanismus im Zellkern sind bislang nicht in allen Einzelheiten bekannt. Nach KARLSON (1963) sollen sie primär am Genom angreifen und zur Stimulierung der Synthese von Messenger-RNS führen, die anschließend im Cytoplasma als Matrize für die Synthese von spezifischen Proteinen (z.B. Enzymen) dient. Hierfür könnte u.a. der Nachweis einer größeren Menge von intraperitoneal appliziertem radioaktiv markiertem Cortison bereits nach 30 min in den Zellkernen sprechen. Ein Teil dieser markierten Substanz liegt in methanolöslicher Form, ein anderer an Proteinen des Nucleochromatins, aber nicht an RNS oder DNS gebunden vor.

Im Cytoplasma soll nach diesen Untersuchungen eine außerordentlich schnelle Umwandlung in inaktive Metaboliten erfolgen (SEKERIS, 1967). Mit diesen biochemischen Befunden könnten der schnelle Wirkungseintritt und die schon nach 1 Std nachweisbare Kernschädigung übereinstimmen. Bemerkenswert ist der Nachweis einer offenbar selektiven Schädigung der Kerne von Lymphocyten und kleinen Reticulumzellen. Ob dies darauf zurückzuführen ist, daß diese Zellen keine oder eine nicht ausreichende Fähigkeit besitzen, die durch Diffusion ins Cytoplasma eingetretene Substanz zu metabolisieren bzw. zu inaktivieren, oder ob die Kerne dieser Zellen auf Grund ihrer biochemischen Zusammensetzung Glucocorticosteroide gegenüber besonders vulnerabel sind, ist morphologisch nicht zu entscheiden.

Betrachtet man das Ausmaß der Zell- und insbesondere der Kernschädigung nach Applikation einer einmaligen Dosis von Glucocorticosteroid, so ist die schnelle Beseitigung der cellulären Desintegration bemerkenswert, was morphologisch aus der Repopularisierung der Lymphknotenrinde und dem gehäuften Auftreten von Mitosen, der Normalisierung der Zellzahl im peripheren Blut und dem Anstieg der Lymphknotengewichte eindrucksvoll hervorgeht. Dies weist auf eine diesem Gewebe eigene schnelle Regenerationsfähigkeit hin.

Literatur

- AKERT, K., W. PIROZYNKI u. C. SANDRI: Die Wirkung des Desoxycorticosteronacetat auf das lymphatische Gewebe und auf die Lymphozytentanzahl im peripheren Blut. *Acta haemat.* (Basel) **4**, 12—21 (1950).
- DE DUVE, G.: The lysosome concept. In: *Lysosomes*, a Ciba foundation Symposium, p. 1. London: J. and A. Churchill 1963.
- DOUGHERTY, T. F., M. L. BERLINER, G. L. SCHNEEBELI, and D. L. BERLINER: Hormonal control of lymphatic structure and function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **113**, 825—843 (1964).
- GRUNDMANN, E.: Experimentelle Untersuchungen über die funktionelle Cytomorphologie der lymphatischen Strukturen bei Entzündung sowie unter Cortison und DOCA. *Beitr. path. Anat.* **119**, 378—432 (1958).
- HINRICHSEN, K., u. G. PRINDULL: Zellbildung und Zelluntergang in den Zentren sekundärer Lymphfollikel der Maus. *Z. Zellforsch.* **69**, 371—380 (1966).
- KARLSON, P.: *Perspect. Biol. Med.* **6**, 203 (1963).
- MILLER, F.: Elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen an den Lysosomen der Niere. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **47**, 346 (1963).
- NOVIKOFF, A. B.: Lysosomes in the physiology and pathology of cells. In: *Lysosomes*, a Ciba foundation Symposium, p. 36. London: J. and A. Churchill 1963.
- SEKERIS, C. E.: Wirkung der Hormone auf den Zellkern. In: *Wirkungsmechanismen der Hormone*. 18. Colloqu. Ges. Physiol. Chemie 5.—8. 4. 67 in Mosbach (Baden), S. 126—157. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967.
- SMITH, E. B., D. C. WHITE, and A. C. DIXON: Acute ultrastructural effects of 500 Roentgens on the lymph node of the mouse. *Amer. J. Path.* **50**, 159—175 (1967).
- STOLPMANN, H. J., u. H.-J. MERKER: Elektronenmikroskopische Befunde am Epithel des Dünndarmes und des Endometriums der Maus nach Colchizingabe. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **51**, 401—406 (1967).
- STRAUSS, W.: Occurrence of phagosomes in different segments of the nephron in relation to the reabsorption, transport, digestion and extrusion of intravenously injected horseradish peroxidase. *J. Cell Biol.* **21**, 295 (1964).

Dr. H. O. DUSTMANN
 Dr. H. J. STOLPMANN
 Pathologisches Institut
 der Freien Universität Berlin
 1 Berlin 19, Spandauer Damm 130