

Untersuchungen zur Ultrastruktur lympho-epithelialer Thymustumoren unter besonderer Berücksichtigung der sog. „Emperipolesis“

Herwart F. Otto*

Pathologisches Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert), Martinstr. 52, D-2000 Hamburg 20, Federal Republic of Germany

Investigations on the Ultrastructure of Lympho-Epithelial Thymomas with Special Reference to “Emperipolesis”

Summary. The ultrastructure of eleven thymomas with lymphocytic predominance, one “epitheloid” cell thymoma and two normal human thymuses is described with special reference to “Emperipolesis”. All patients have had myasthenia gravis.

The normal human thymus consists of three parts: outer cortex, inner cortex, and medulla. The outer cortex contains mainly lymphoblasts and Metcalf's macrophages within the so-called “Clark-packet's”. The inner cortex consists mainly lymphocytes and interdigitating reticulum cells, and the medulla of epithelial cells, lymphocytes and Hassall's corpuscles.

In all cases of lympho-epithelial thymoma and in normal human thymuses there are enormous interdigitations between epithelial (tumor) cells, lymphocytes and macrophages. The “epitheloid” cell thymomas also show findings which suggest an epithelial cell interaction. We have not found intact lymphocytes inside the cytoplasm of normal and/or tumor epithelial cells, macrophages or interdigitating reticulum cells.

The intracellular existence of intact lymphocytes has been termed “Emperipolesis” by Humble, Jayne, and Pulvertaft, meaning “internal wandering”. These investigations indicate that “Emperipolesis” is not an adequate term for cellular interaction in normal human thymuses and thymomas. A false impression of intraepithelial location of thymic lymphocytes is created by two-dimensional sections of complex thymic structure. These ultrastructural studies revealed damage to lymphocytes only in macrophages with lymphocytolysis within these cells and accumulation of numerous heterophagic vacuoles containing fragments of lymphocytic debris within them.

Key words: Thymus — Thymoma — Lymphocyte-epithelial Interaction — “Emperipolesis” — Electron Microscopy.

* Herrn Professor Dr. Dr. h.c. C. Krauspe zum 83. Geburtstag gewidmet

Einleitung

Aus der topographisch engen Beziehung zwischen thymischen Lymphocyten, „reticulär“ formierten Epithelzellen und den Metcalf'schen PAS-positiven Makrophagen (Hammar, 1921; Metcalf und Ishidate, 1961, 1962) sind verschiedene, bis heute jedoch nicht restlos geklärte funktionelle Interactionen abgeleitet worden (Übersichten: Miller und Dukor, 1964; Metcalf, 1966; Luckey, 1973). In der Thymusrinde sind die sog. „Clark-packet's“ strukturell gegliederte Funktionseinheiten (Burnet, 1969). Auf funktionelle (humorale) Interactionen zwischen „epitheloiden“ (Bloodworth et al., 1975) Epithelzellen des Thymusmarkes, die nach Untersuchungen von Clark (1966) „sekretorische Produkte“ enthalten, und der proliferativen Aktivität corticaler lymphoider Zellen hat vor allem Metcalf (1966, Übersicht) hingewiesen.

Funktionell sich auswirkende Interactionen zwischen verschiedenen Zellformen (epitheliale Tumorzellen – thymische Lymphocyten) werden auch bei Thymustumoren, insbesondere bei lympho-epithelial differenzierten, diskutiert (Kalden, 1977; Döhnert, 1977). In letzter Zeit sind zudem Arbeiten erschienen, die sowohl unter pathologischen Involutionenbedingungen, etwa im Rahmen experimentell erzeugter „graft versus host“-Reaktionen (Seemayer et al., 1977), als auch bei lympho-epithelialen Thymustumoren (Levine et al., 1975; Llombart-Bosch, 1975) eine morphologisch besonders charakterisierbare lympho-epitheliale Interaction beschrieben, die nach Humble et al. (1956) als „Emperipoleisis“ („inside round about wandering“) bezeichnet wird. Anhand eines größeren, elektronenmikroskopisch untersuchten Thymommaterials (Otto und Hüsselmann, 1978) soll in der vorliegenden Arbeit vor allem dem Problem dieser sog. „Emperipoleisis“ nachgegangen werden.

Material und Methode

Aus einer Serie von insgesamt 57 Thymustumoren wurden 11 Thymome mit lymphocytärer Prädominanz (sog. lympho-epitheliale Thymome), ein großzellig-„epitheloides“ Thymom und zwei normale Thymuspräparate elektronenmikroskopisch untersucht. Es handelte sich um Operationspräparate von Patienten mit zum Teil schwerer Myasthenia gravis¹.

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden jeweils etwa 2 mm³ große Gewebsproben aus verschiedenen Tumorearealen bzw. aus Rinde und, Mark der normalen Thymuspräparate unmittelbar nach der Operation entnommen. Die Fixierung der Präparate erfolgte:

1. in 3%igem Glutaraldehyd-Na-Cacodylatpuffer (pH 7,2–7,4) mit Nachfixierung in 1%igem OsO₄ (2 h);

2. in Dalton'scher Lösung (Dalton, 1955);

3. nach Karnovsky (1965).

Bei einem Teil der Präparate wurde gleichzeitig eine Ruthenium-Rot²⁻-„Imprägnierung“ der zugeschnittenen Gewebeblöcke durchgeführt (Methode: Luft, 1971; Gebbers und Otto, 1973, 1974).

Die Entwässerung der Präparate erfolgte in der aufsteigenden Alkoholreihe, die Einbettung in Epon 812. Semidünnschnitte wurden Toluidinblau und/oder Azur-II-Methylenblau gefärbt. Die Ultradünnschnitte wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert und am Zeiss-Elektronenmikroskop EM 9 A ausgewertet.

¹ Über die Thymektomie im Behandlungsplan eines Teiles dieser Patienten haben Balzereit et al. bereits 1972 berichtet

² Ruthenium-Rot ist ein Metallkomplex folgender Strukturformel (Fletcher et al., 1961): $[(\text{NH}_3)_5 - \text{Ru} - \text{O} - \text{Ru} - (\text{NH}_3)_4 - \text{O} - \text{Ru} - (\text{NH}_3)_5]^{6+}$

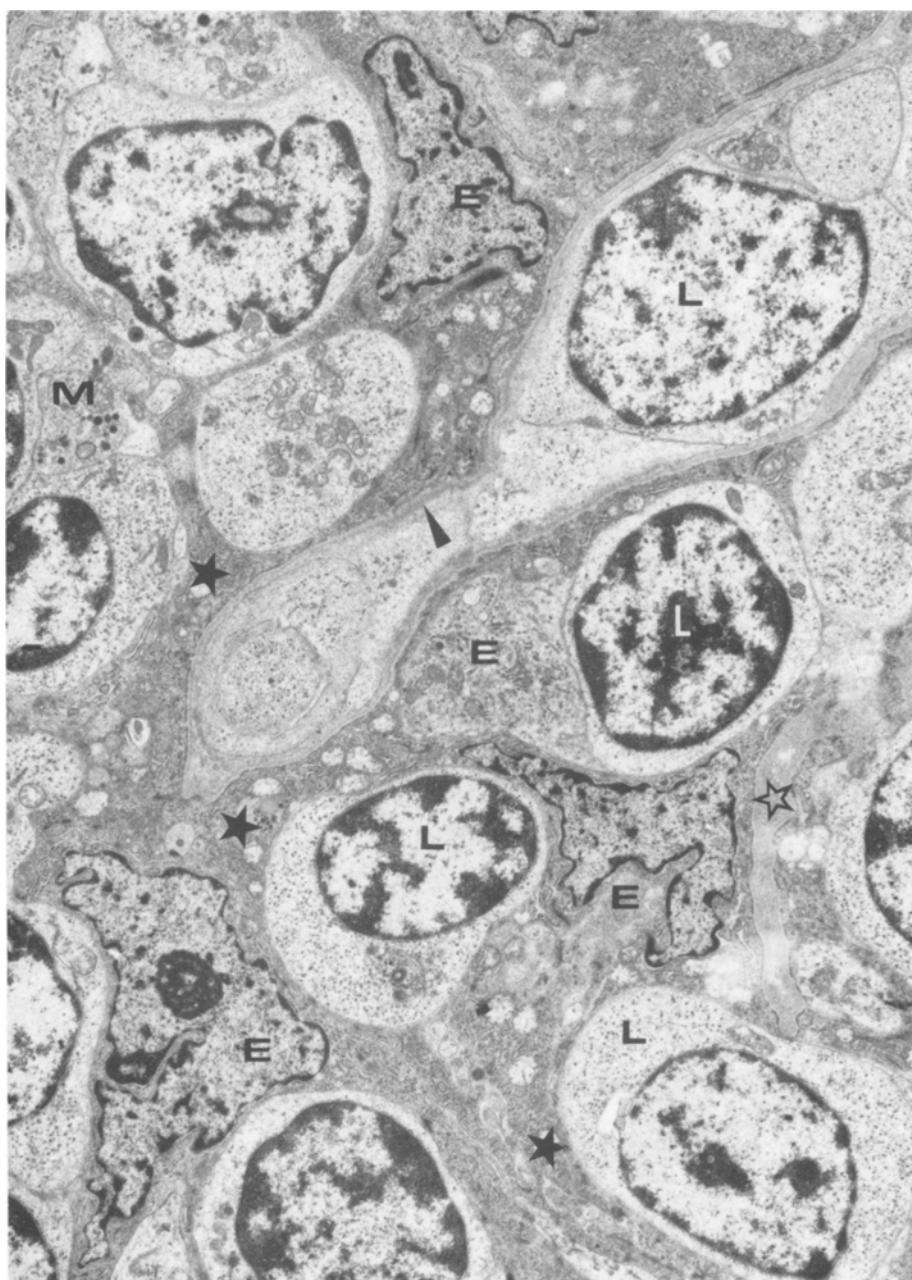


Abb. 1. Rindenregion eines normalen menschlichen Thymus (B.M., ♀, 19 Jahre, Myasthenie). Sog. „syncytiale“ Epithelzellen (E) mit tentakelartigen Cytoplasmaausläufern (★), die je nach Anschnitt, von einer Basalmembran (▲) umgrenzt werden. Sehr enge lymphocytäre (L) Interactionen, jedoch kein intracellulärer Lymphocytennachweis. Makrophagenanschnitt (M). Schwach osmiophiles Interstitium (☆). Glutaraldehyd-OsO₄-Fixierung. Kontrastierung: Bleicitrat und Uranylacetat. Vergr. 7800× (J.-Nr. 7.193/73, Pathol. Inst. Univ. Hamburg)

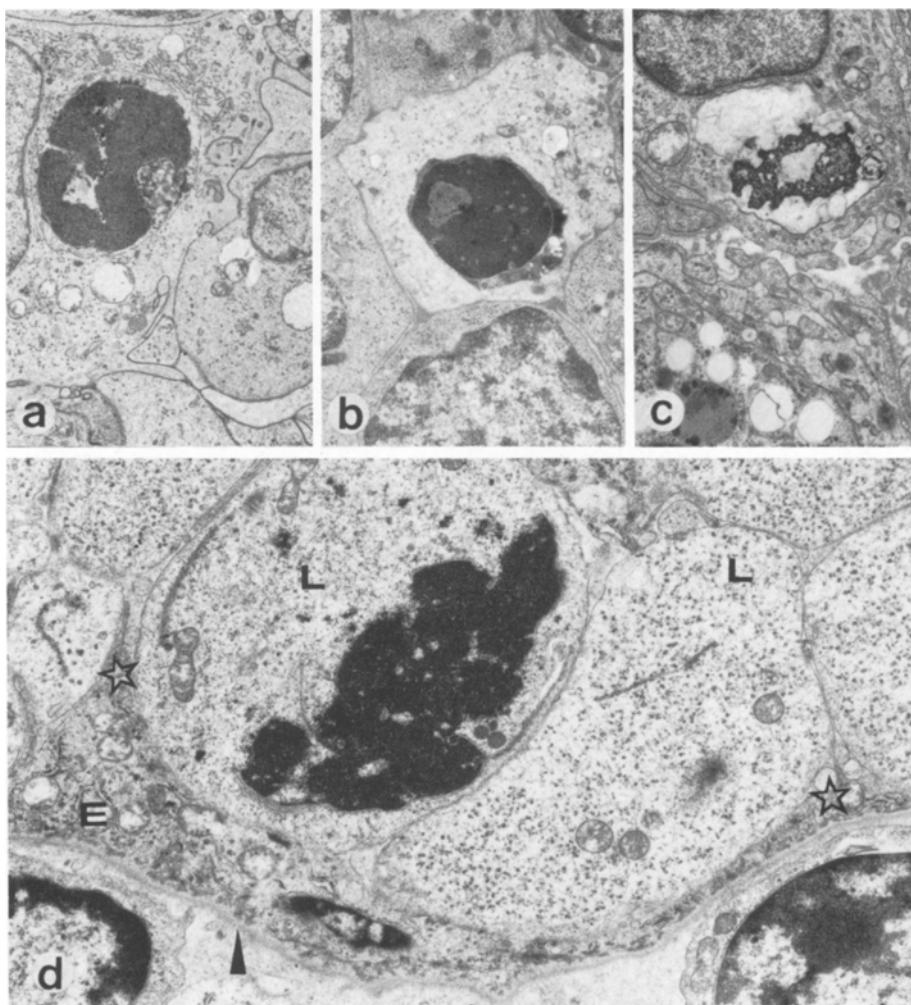


Abb. 2a-d. Makrophagen der Thymusrinde mit phagocytierten Lymphozyten unterschiedlicher Abbaustufen (gleicher Fall wie Abb. 1). Glutaraldehyd- OsO_4 -Fixierung. Kontrastierung: Bleicitrat und Uranylacetat. Vergr. 6200 \times d. Sog. lympho-epitheliales Thymom (S. W., ♀, 12 Jahre, Myasthenie). Epithel-assoziierte Lymphozyten (L), zum Teil mit Chromatolyse. Epithelzellen (E) mit schmalen Cytoplasmaausläufern (☆). Basalmembran (▲). Glutaraldehyd- OsO_4 -Fixierung. Kontrastierung: Bleicitrat und Uranylacetat. Vergr. 8300 \times (J.-Nr. 15.547/75, Pathol. Inst. Univ. Hamburg)

Ergebnisse

Der komplexe lympho-epithiale Bau des Thymus mit einer Differenzierung von Rinde (äußere und innere Rindenregion) und Mark lässt in beiden Organteilen sowohl celluläre als auch strukturelle Unterschiede erkennen. In der Rindenregion des Thymus finden sich sog. "Clark-packet's", Nester proliferierender Lymphozyten (bzw. Lymphoblasten), deren Anteil an der Thymusrinde auf 85% geschätzt wird (Bloodworth et al., 1975). Die epithiale Komponente

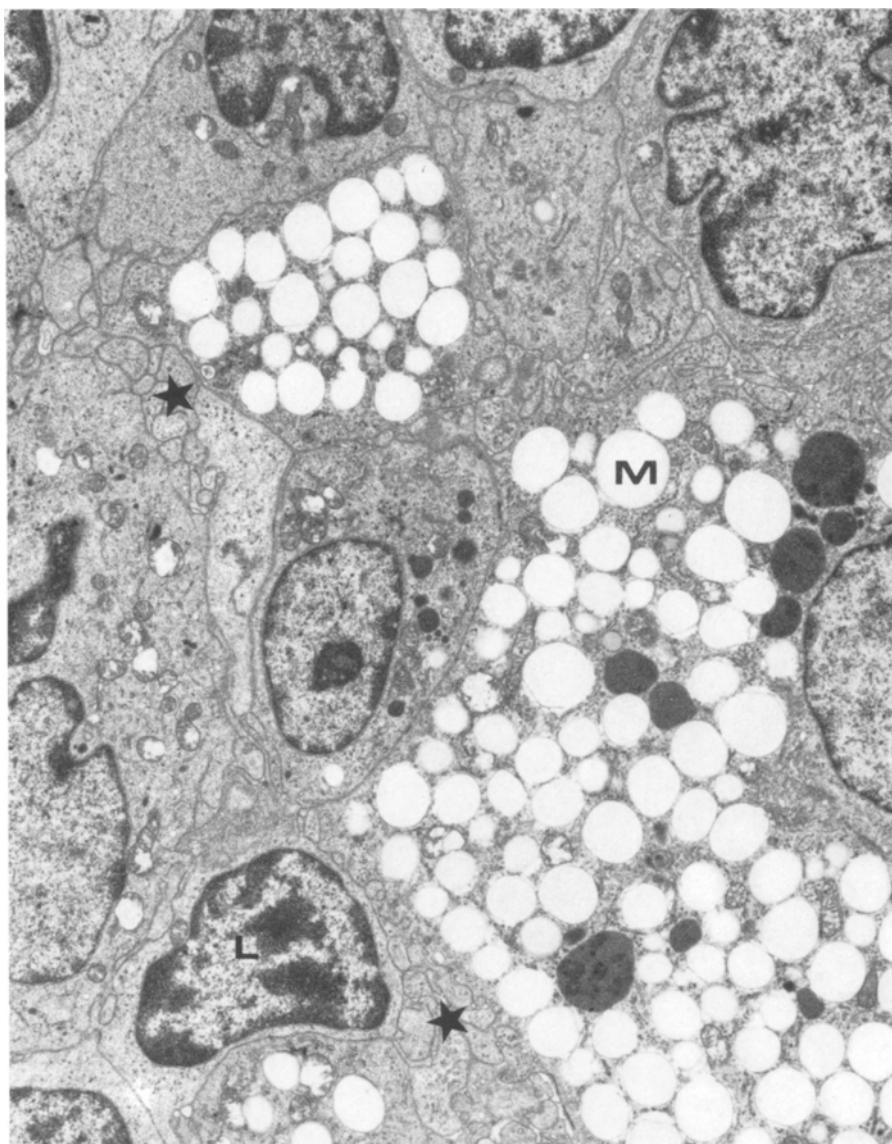


Abb. 3. Zum Teil ausgeprägte lipoide Degeneration von Makrophagen (M) in einem lympho-epithelialen Thymom (K.-J. B., ♂, 29 Jahre, Myasthenie). Präoperativ hohe Corticosteroid-Medikation. Ausgeprägte Interdigititionen (★) zwischen Lymphozyten (L) und Makrophagen. Glutaraldehyd-OsO₄-Fixierung. Kontrastierung: Bleicitrat und Uranylacetat. Vergr. 6300× (J.-Nr. 17.653/77, Pathol. Inst. Univ. Hamburg)

besteht vor allem aus sog. „syncytialen“ Epithelzellen, die die „Clark-packet's“ allseits umschließen und zum Teil auch innerhalb derselben, reticulär formiert, zu finden sind (Abb. 1). Die Kerne dieser Epithelzellen sind unregelmäßig geformt; in den marginalen Anteilen findet man allenthalben Heterochromatin. Die Kernkörperchen sind zumeist deutlich prominent. Oft sind tiefe Kernein-

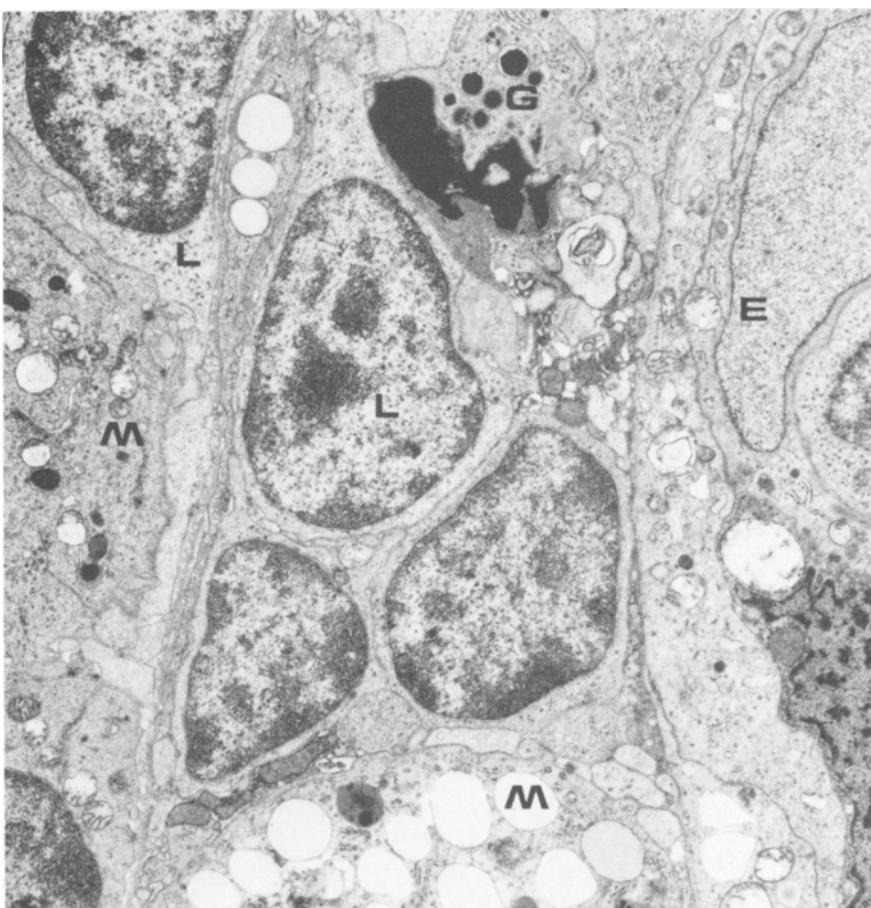


Abb. 4. Lympho-epitheliales Thymom (A. K., ♂, 54 Jahre, Myasthenie). Ausgeprägte celluläre Interaktionen zwischen Lymphozyten (L), epithelialen Tumorzellen (E) und Makrophagen (M). In den Epithelzellen „sekretorische Granula“, zum Teil flächenhaft aggregiert (G). Fixierung nach Dalton. Kontrastierung: Bleicitrat und Uranylacetat. Vergr. 7100 × (J.-Nr. 26.469/77, Pathol. Inst. Univ. Hamburg)

buchtungen entwickelt. Charakteristischerweise sind tentakelartig formierte Cytoplasmaausläufer entwickelt, die durchweg einen sehr engen Membrankontakt zu lymphoiden Rundzellen erkennen lassen.

Die Metcalf'schen PAS-positiven Makrophagen der Thymusrinde enthalten phagocytierte Lymphocyten mit Chromatolyse und/oder Chromatorrhesis (Abb. 2). Dieser makrophagocytäre Lymphocytenabbau führt zur Entwicklung unterschiedlich osmiophiler „residual bodies“ und in Extremfällen, etwa unter hochdosierter Corticosteroid-Therapie oder während schwerer myasthenischer Krisen, zu einer ausgeprägten lipoiden Degeneration der Makrophagen, in der wir das morphologische Substrat einer funktionellen „Erschöpfung“ sehen (Abb. 3).

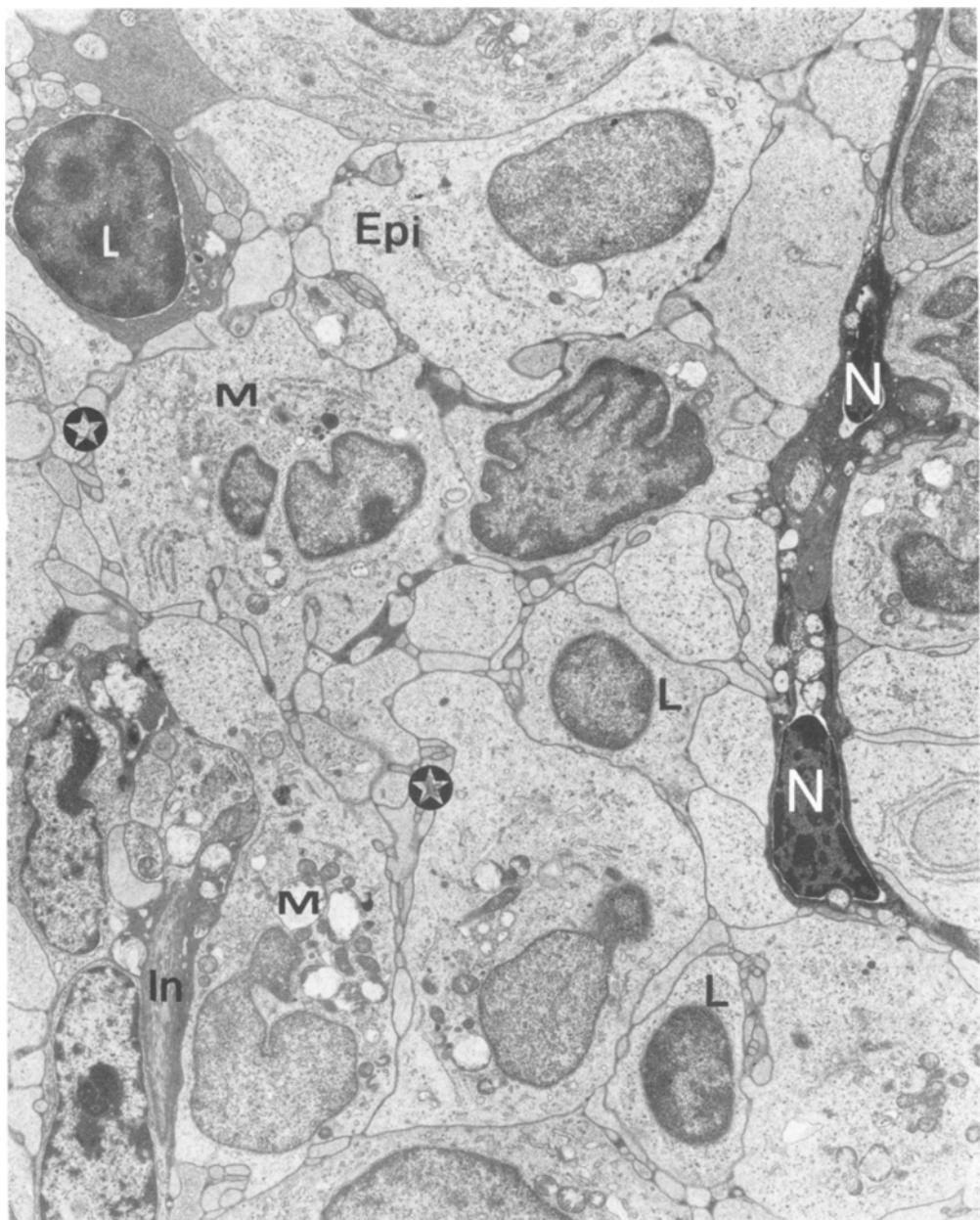


Abb. 5. Lympho-epitheliales Thymom (gleicher Fall wie Abb. 4). Ausgeprägte mäanderartige Zellverzahnung (●) zwischen Lymphozyten (L), epithelialen Tumorzellen (E) und Makrophagen (M). Ruthenium-Rot-markiertes Interstitium (In); nekrobiotische Zellen (N), ebenfalls Ruthenium-Rot-markiert. Fixierung nach Dalton. Blockimprägnierung mit Ruthenium-Rot. Kontrastierung: Uranylacetat. Vergr. 5800×

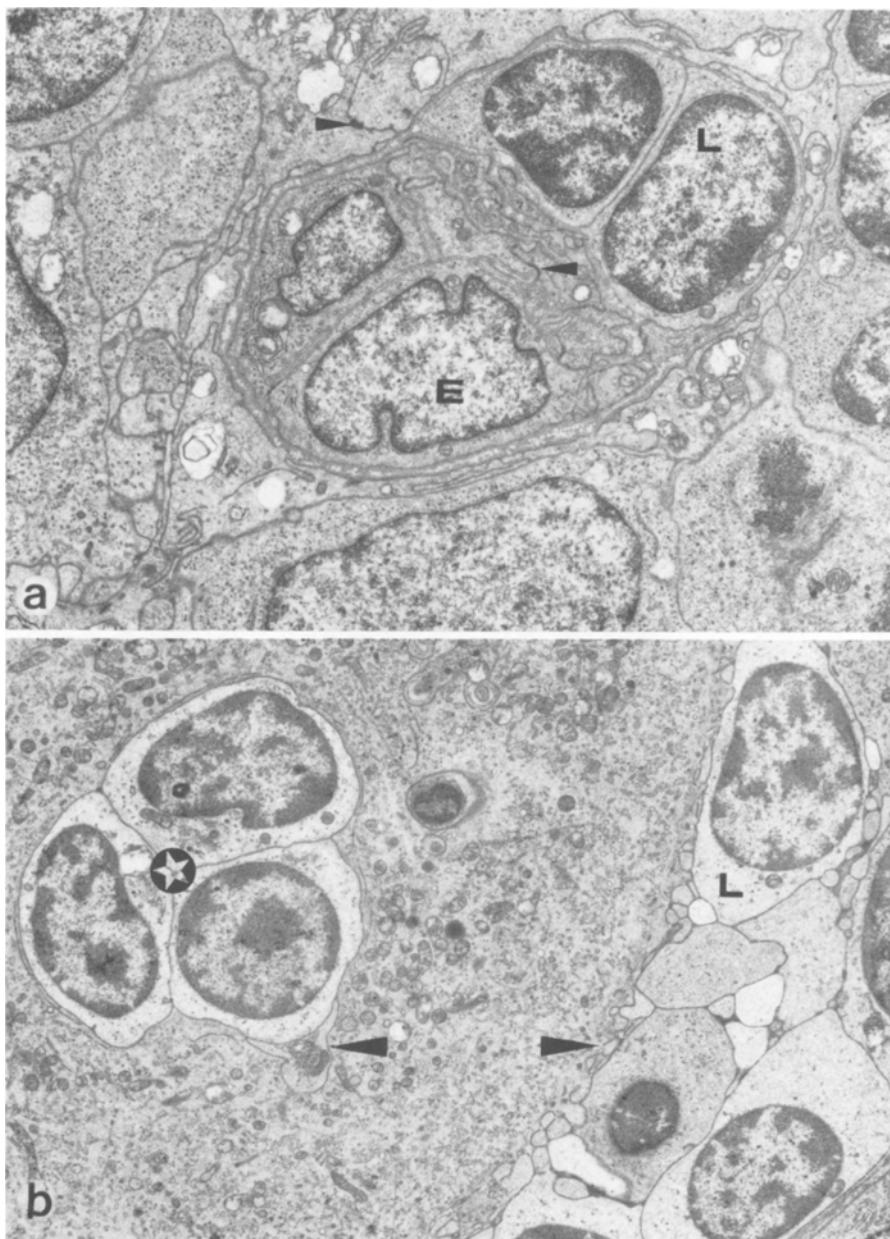


Abb. 6a und b. Lympho-epitheliales Thymom (gleicher Fall wie Abb. 4 und 5). a. Sog. lympho (L)-epitheliale (E) Clusterformation mit zum Teil ausgeprägter Interdigitation. Dabei zeigen die epithelialen Zellkontakte vereinzelt Desmosomen (►). Der Zell-Cluster ist allseits von einer Basalmembran begrenzt. b. Interaktionen zwischen Lymphozyten (L) und Makrophagen mit tentakelartigen Interdigitationen (►). Drei Lymphozyten (●) mit scheinbar intracytoplasmatischer Lage. Glutaraldehyd-OsO₄-Fixierung. Kontrastierung: Bleicitrat und Uranylacetat. Vergr. 5600×

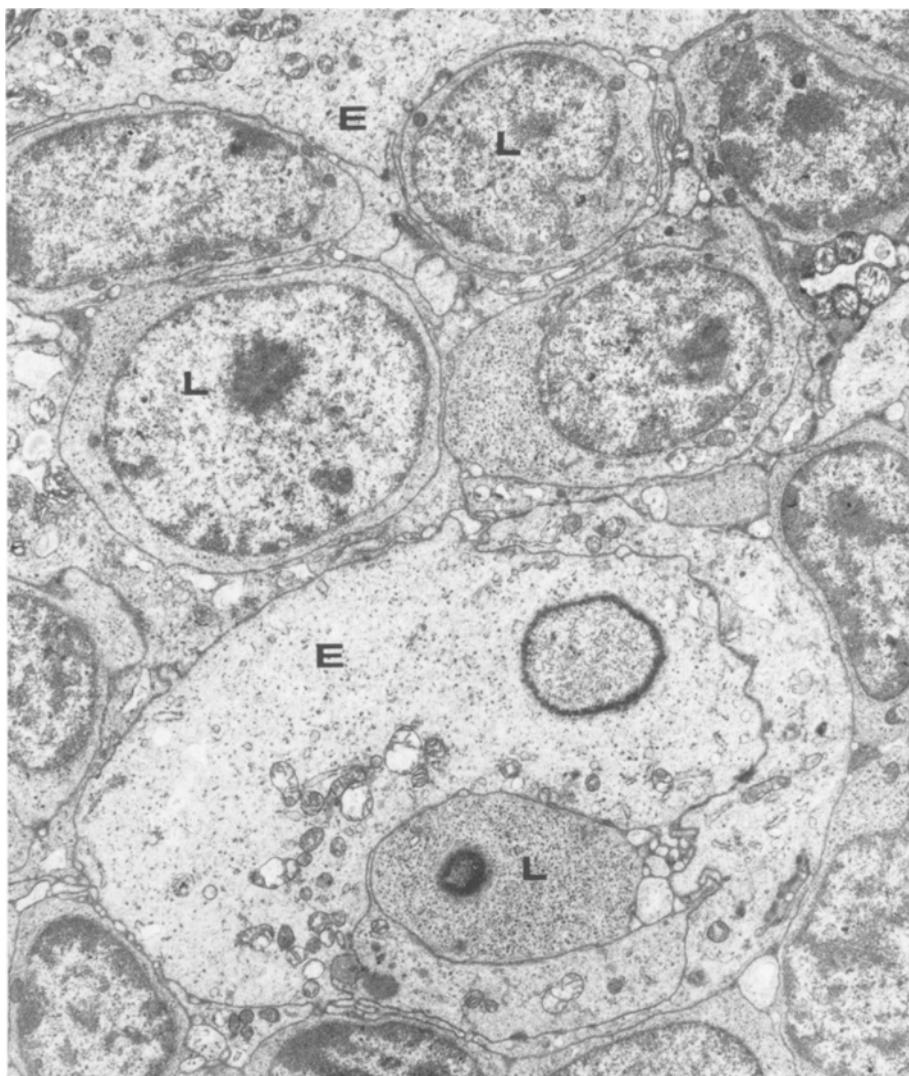


Abb. 7. Lympho-epitheliales Thymom (Dr. G. E., ♂, 45 Jahre, Myasthenie). Tiefe Invagination eines Lymphocytens (L) in eine Epithelzelle (E). Glutaraldehyd-OsO₄-Fixierung. Kontrastierung: Bleicitrat und Uranylacetat. Vergr. 6300× (J.-Nr. 8.435/77, Pathol. Inst. Univ. Hamburg)

In der inneren Rindenregion des Thymus findet man im weiteren sog. interdigitierende Reticulumzellen (Kaiserling et al., 1974). Dieser histiocytäre Zelltyp ist charakterisiert durch die Form und Chromatinverteilung der Zellkerne, durch eine ausgeprägte, mäander-artig sich durchflechtende Cytoplasmaoberfläche (tentakelartige Interdigitationen) und durch ein vergleichsweise englumiges rauhes endoplasmatisches Reticulum.

Die charakteristischen cellulären Bauelemente des reticulär formierten epithelialen „Markschwammes“ sind Hassall'sche Körperchen und große, „epithelioide“ Epithelzellen mit deutlich entwickelten Desmosomen. Diese Epithelzellen

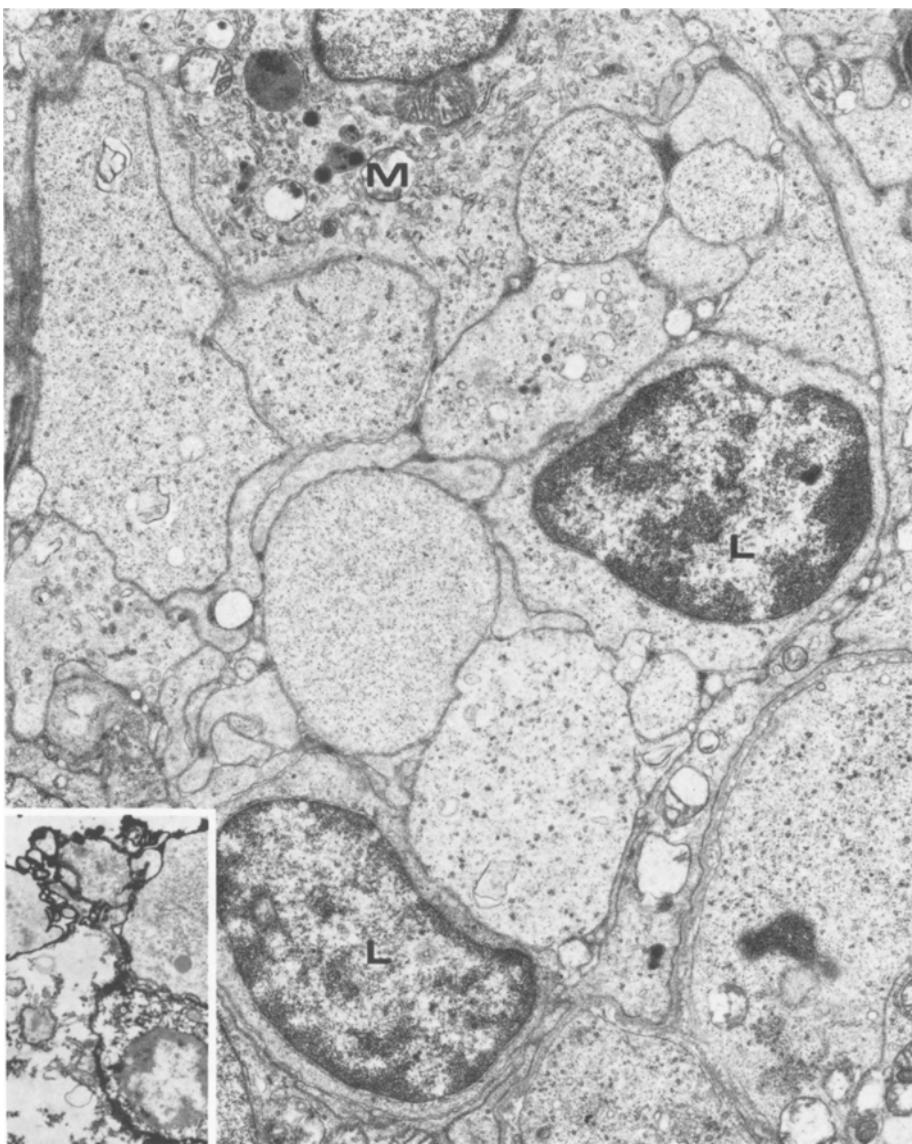


Abb. 8. Lympho-epitheliales Thymom (J. B., ♀, 15 Jahre, Myasthenie). Ausgeprägte Interactionen zwischen Lymphozyten (L) und Makrophagen (M). Fixierung nach Dalton. Kontrastierung: Bleicitrat und Uranylacetat. Vergr. 6700× (J.-Nr. 3.320/77, Pathol. Inst. Univ. Hamburg). Inset: Membranmarkierung durch Ruthenium-Rot mit flockulenter Anfärbung des Interstitium. Unkontrastierter Schnitt. Vergr. 11200×

enthalten oft „sekretorische Granula“ unterschiedlicher Form und Größe. Derartige Granula findet man auch in (epithelialen) Tumorzellen (Abb. 4). Die Lymphozyten des Markes machen etwa 50% aus.

Auch die verschiedenen epithelialen Thymustumoren lassen eine bemerkenswerte mäander-artige „Zellverzahnung“ erkennen, ausgeprägte (tentakelartige) Interdigitationen zwischen den verschiedenen Zellarten (Abb. 5). Dabei wird

durch die zweidimensionale Wiedergabe einer komplex aufgebauten räumlichen Struktur (Sainte-Marie, 1974) die scheinbar intracytoplasmatische Lage von Lymphocyten in anderen Zellen lediglich vorgetäuscht (Abb. 6 und 7). Mit Hilfe rasterelektronenmikroskopischer (Hwang et al., 1974) oder besonderer präparations-technischer Verfahren (Schnittführung an um 90° gekanteten Eponblöcken) sowie durch Membranmarkierungen mit Ruthenium-Rot (Abb. 8, Inset) kann man zeigen, daß die mutmaßliche intracelluläre Lage von Zellen (Lymphocyten) durch die ausgeprägten Interdigitationen nur imitiert ist. Ruthenium-Rot zeigt allseitige Membranmarkierungen auch der scheinbar intracellulär lokalisierten Lymphocyten. Das beweist eine durchweg freie Kommunikation dieser Lymphocyten mit einem extracellulären Raum³. Dieser zwischenzellige Raum ist oft nur spaltförmig schmal, in aller Regel aber Ruthenium-Rot-affin und insofern mit geeigneten Präparationsverfahren auch darstellbar. Vergleichbare Ergebnisse können durch Lanthan-Markierungen (Revel und Karnovsky, 1967) oder auch durch Blockinjektionen von exogener Peroxidase (Gebbers et al., 1977) erzielt werden.

Diskussion

Daß lymphoide Zellen aktiv in andere Zellen eindringen, sich in diesen aktiv bewegen und gegebenenfalls die „temporäre Wirtszelle“ auch wieder aktiv verlassen können, ist durch mikrokinematographische Untersuchungen hinlänglich belegt (Humble et al., 1956; Klein, 1958; Robineaux et al., 1962; Moore und Hlinka, 1964). Derartige Phänomene sind auch aus phasenkontrastmikroskopischen Untersuchungen an Gewebekulturen bekannt (Humble et al., 1956; Shelton und Rice, 1958 a, b; Pulvertaft, 1959; Pulvertaft und Humble, 1962; Sinkovics, 1962; Benyesch-Menick et al., 1963; Dreyer et al., 1964; Ioachim und Furth, 1964; Richters und Sherwin, 1964; Ioachim, 1965).

Humble et al. (1956) prägten für diese Art einer cellulären Interaction den Begriff der „Emperipolesis“⁴: „inside round about wandering“. Sie beschrieben

³ Bei intakten Zellen markiert Ruthenium-Rot in Osmiumtetroxid-fixiertem Gewebe Zellmembranen sowie Mucoproteine, aliphatische Polymere, saure Polypeptide und Lipide des extrazellulären Raumes. Dabei wird, bei intakten Membranen, das Zellinnere mit Ausnahme gewisser intracellulärer Lipide nicht angefärbt. Ruthenium-Rot besitzt eine besondere oxidierend-katalytische Aktivität, die für den Reaktionsmechanismus zwischen Ruthenium-Rot, Osmiumtetroxid und dem Gewebe verantwortlich ist [sog. „katalytisches Modell“ nach Luft (1971 a und b)]

⁴ περι-πόλησις bedeutet Herumwandern, ebenso wie περιπόλεν. Das Präverb „en“ (bzw. „em“) bedeutet „in“. Εμπεριπόλησις hieße demnach „das in einem (bestimmten) Raum Herumwandern“. Angewandt auf celluläre Interactionen besagt Εμπεριπόλησις, daß eine Zelle in einer anderen Zelle herumwandert, sie „durchquert“. Dies Durchqueren aber nicht im Sinne der Cytopempsis bzw. der Diacytose, sondern im Sinne des Hin- und Herwanderns. Zudem impliziert das Stammverb „πόλεν“ eine (aktive) Bewegung, nicht ein nur simples Sichbefinden. Εμπεριπόλησις setzt, ebenso wie das einfache Kompositum περιπόλεν (Sharp und Burwell, 1960), einen Raum voraus, innerhalb dessen sich die Bewegung vollzieht.

Für diese Interpretation der philologischen Probleme des „Emperipolesis“-Begriffes danke ich Herrn Professor Dr. phil. W. Bühler, Direktor d. Thesaurus Linguae Graecae der Universität Hamburg, sehr herzlich.

Für die Durchsicht des Manuskriptes unter besonderer Berücksichtigung der philologischen Interpretation des „Emperipolesis“-Begriffes danke ich ebenso herzlich auch Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. H. Schipperges, Direktor des Institutes für Geschichte der Medizin der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Herrn Professor Schipperges verdanken wir die sinngemäß treffende (und glücklich auflockernde) Übersetzung mit „Landstreicherei“

in der Gewebekultur bestimmte biologische Interactionen zwischen Lymphocyten und „anderen Zellen“ und fanden, daß normale Lymphocyten eine besondere Affinität zu Tumorzellen und zu mitotischen Zellen erkennen ließen. Mit dem Begriff der „Emperipolesis“ war offenbar nicht eine „simple“ Durchwanderung einer Zelle durch eine andere im Sinne der Diacytose (Jaques, 1969) gemeint. Derart „simple“ Zell-Durchwanderungen sind schon vor etwa 50 Jahren von Lewis (1925) sowie von Fischer und Dolschansky (1929) beschrieben worden: „Man sieht, wie die kleinen beweglichen Zellen in die großen Spindelzellen ein- und auch wieder aus ihnen auswandern. Die Auswanderung geschieht mit derselben Selbstverständlichkeit und Leichtigkeit wie das Eindringen“. Dieser Vorgang der Diacytose hat, in funktioneller Hinsicht, offenbar nichts mit dem der „Emperipolesis“ gemein, wenngleich beiden unter formalen Aspekten wohl ein Membranflußtransport im Sinne Bennet's (1956) zugrunde liegt.

Indessen werden mit „Emperipolesis“ sehr verschiedene Befunderhebungen beschrieben (Übersichten: Trowell, 1958; Sherwin und Richters, 1973). Der Begriff wird weder in funktioneller Hinsicht noch zur Beschreibung eines bestimmten morphologischen Substrates gleichsinnig gebraucht. Darüber hinaus setzen celluläre Interaction im Sinne des „inside round about wandering“ ein besonders methodisches, unmittelbar beobachtbares Modell voraus. Insofern ist der Vorgang des „Sichbewegens“ einer Zelle in einer anderen mit den herkömmlichen licht- und/oder elektronenmikroskopischen Methoden sicher nicht zu verifizieren (Biermann-Dörr, 1944; Shelton und Dalton, 1959; Klug, 1962; Chemnitz und Bichel, 1973; Bechtelsheimer et al., 1976). Abgesehen davon, sind verschiedene, im nachhinein wiederholt als „Emperipolesis“ interpretierte (Übersicht: Trowell, 1958) celluläre Interactionen (Lymphocyten – Darmmuosa: Andrew und Collings, 1946 sowie Andrew und Sosa, 1947; Lymphocyten – Capillarendothel) aufgrund neuer Untersuchungsmethoden (Elektronenmikroskopie, Stereoscan, Gefrierätztechnik, Immunhistologie) nicht mehr aufrechtzuerhalten (Collan, 1972; Otto, 1973; van Deurs et al., 1975).

Bechtelsheimer et al. (1976) beschrieben bei chronischen Hepatitiden eine sog. „aggressive Emperipolesis“ als Interaction zwischen (cytotoxischen) Lymphocyten und Hepatocyten („Penetration und Zerstörung von Hepatocyten durch Lymphocyten“). Chemnitz und Bichel (1973) beobachteten eine „Tumorzell-Tumorzell-Emperipolesis“. Sharp und Burwell (1960) fanden eine pericelluläre Assoziation zwischen Lymphocyten und Makrophagen und prägten den Begriff der „Peripolesis“.

Die biologische Bedeutung der cellulären Interaction im Sinne des „inside round about wandering“ ist nicht geklärt. Ungeklärt ist letztlich auch, ob es sich bei der „Emperipolesis“ um Species-spezifische, Gewebs-spezifische und/oder um Zell-spezifische Phänomene handelt. Zumindest sind in der Gewebekultur diese cellulären Interactionen und das Schicksal sowohl der „Wirtszellen“ als auch das der Lymphocyten durch Modifikationen der Versuchsanordnung, des Milieu (homologe, heterologe, autologe Systeme, Zeitfaktor) zu variieren. Insofern erhebt sich die Frage, ob das in vitro-Phänomen „Emperipolesis“ auch generell auf in vivo-Bedingungen zu übertragen ist.

Für den Thymus hat unseres Wissens erstmals Llombart-Bosch (1975) morphologisch besonders charakterisierbare lympho-epitheliale Beziehungen in einem lympho-epithelialen Thymom („epithelial-reticular cell“ thymoma) als

„Emperipolesis“ beschrieben. Nach Llombart-Bosch führt die intra-epitheliale Lage von Lymphocyten zur Nekrobiose bzw. Cytolyse eben dieser Lymphocyten. Auch Levine et al. (1975) beschrieben in epithelialen Tumorzellen eines lympho-epithelialen Thymoms unterschiedlich große Vacuolen mit degenerativ veränderten Lymphocyten; auch sie interpretieren diesen Befund als eine Art von „Emperipolesis“. Seemayer et al. (1977) fanden unter pathologischen Involutionenbedingungen des Thymus bei experimentell erzeugten „graft-versus host“-Reaktionen besondere lympho-epitheliale Interactionen mit zum Teil tiefen Invaginationen der Epithelzellen. Die in diesen Epithelcaveolen liegenden Lymphocyten ließen eine ausgeprägte Lymphocytolyse und/oder Lymphocytorrhexis erkennen. Auch diese Interactionen wurden als „Emperipolesis“ bezeichnet.

Der Begriff der „Emperipolesis“ ist in der ursprünglichen Fassung von Humble et al (1956) aus methodischen Gründen für Befundbeschreibungen an histologischen Schnittpräparaten nicht anwendbar. „Emperipolesis“, „inside round wandering“ impliziert die aktive Bewegung. Sie zu beobachten, setzt ein dynamisches, ein vitales System voraus. Demgegenüber zeigt das histologische Schnittpräparat einen Zustand, aus dem schlußendlich nicht auch gleichzeitig sein Zustandekommen gefolgert werden kann. Abgesehen davon, täuscht die komplexe Thymusstruktur mit der massiven lymphocytären Durchdringung des epithelialen „Markschwammes“ vielfach nur die intraepitheliale (intracelluläre) Lage von Lymphocyten vor. Für die Beschreibung der ausgeprägten lympho-epithelialen Interactionen sowohl innerhalb des normalen Thymus als auch der Thymustumoren erscheint uns der Begriff der „Emperipolesis“ kein adäquater Terminus.

Fräulein C. Schürmann danke ich für die gute technische Assistenz, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. W. Ch. Janzen, Neurologische Klinik der Universität Hamburg, für die klinischen Daten der Myasthenie-Patienten

Literatur

- Andrew, W., Collings, C.K.: Lymphocytes within the cells of intestinal epithelium in man. Anat. Rec. **96**, 445–457 (1946)
- Andrew, W., Sosa, J.M.: Mitotic division and degeneration of lymphocytes within cells of intestinal epithelium in young and adult white mice. Anat. Rec. **97**, 63–98 (1947)
- Balzereit, F., Bay, V., Otto, H.F., Rittmeyer, P., Sobirey, Chr.: Die Thymektomie im Behandlungsplan der Myasthenie. Z. Neurol. **201**, 136–159 (1972)
- Bechtelsheimer, H., Gedigk, P., Müller, R., Klein, H.: Aggressive Emperipolese bei chronischen Hepatitis. Klin. Wschr. **54**, 137–140 (1976)
- Bennett, H.S.: The concepts of membrane flow and membrane vesiculation as mechanism for active transport and ion pumping. J. biophys. iochem. Cytol. **2**, Suppl. 99–103 (1956)
- Benyesch-Menick, M., Fernbach, D.J., Lewis, R.T.: Studies on human leukemia. I. Spontaneous lymphoblastoid transformation of fibroblastic bone marrow cultures derived from leukemic and nonleukemic children. J. Nat. Cancer Inst. **31**, 1311–1331 (1963)
- Biermann-Dörr, O.: Über das Vorkommen von Leukocyten in Leberzellen. Virchows Arch. path. Anat. **312**, 303–322 (1944)
- Bloodworth, J.M.B., Hiratsuka, H., Hickey, R.C., Wu, J.: Ultrastructure of the human thymus, thymic tumors and myasthenia gravis. Pathol. Ann. **10**, 329–391 (1975)
- Burnet, F.M.: Self and not-self. Victoria–London: Melbourne & Cambridge University Press 1969

- Chemnitz, J., Bichel, P.: Tumour cell-tumour cell emperipoleisis studied by transmission electron microscopy. *Exp. Cell Res.* **82**, 319-324 (1973)
- Clark, S.L.: Cytological evidences of secretion in the thymus. In: *The Thymus: Experimental and clinical studies*. Ciba Foundation Symposium (G. E. W. Wolstenholme and R. Porter eds.), pp. 3-30. London: J. & A. Churchill, Ltd. 1966
- Collan, Y.: Characteristics of nonepithelial cells in the epithelium of normal rat ileum. A light and electron microscopical study. *Scand. J. Gastroenterol.* **7**, Suppl. 18, 1-66 (1972)
- Dalton, A.J.: A chrome-osmium fixative for electron microscopy. *Anat. Rec.* **21**, 281 (1955)
- Deurs, B. van, Röpke, C., Westergaard, E.: Permeability properties of the postcapillary high-endothelial venules in lymph nodes of the mouse. *Lab. Invest.* **32**, 201-208 (1975)
- Döhner, G.: Über lymphoepitheliale Geschwülste. Erkenntnisse anhand der Gewebekultur und vergleichender klinischer, morphologischer und virologischer Untersuchungen. *Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Klasse. Jahrgang 1977, 3. Abhandl.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1977
- Dreyer, D.A., Shullenberger, C.C., Dmochowski, L.: A study on intracellular lymphocytes ("emperipoleisis") in tissue culture of lymph nodes from patients with malignant lymphoma. *Tex. Repts. Biol. Med.* **22**, 61-69 (1964)
- Fischer, A., Dolschansky, L.: Über das Wachstum von Miltstromazellen in vitro. *Roux' Arch. Entwicklungsmech.* **116**, 123-135 (1929)
- Fletcher, J.M., Greenfield, B.F., Hardy, C.J., Scargill, D., Woodhead, J.L.: Ruthenium red. *J. Chem. Soc.* **1961**, 2000-2006
- Gebbers, J.-O., Otto, H.F.: Das Membranverhalten der interepithelialen Lymphocyten des Darmes. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung an Ruthenium-Rot gefärbtem Gewebe. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **361**, 175-184 (1973)
- Gebbers, J.-O., Otto, H. F.: Electron microscope studies on the intestine using ruthenium red. *Z. Zellforsch.* **147**, 271-283 (1974)
- Gebbers, J.-O., Otto, H.F., Böcker, W.: Electron microscopic labeling of intercellular spaces in isolated tissue specimens with horseradish peroxidase. *Stain Technol.* **52**, 293-295 (1977)
- Hammar, J.A.: The new views to the morphology of the thymus gland and their bearing on the problem of the function of the thymus. *Endocrinology* **5**, 543-573 (1921)
- Humble, J.G., Jayne, W.H.W., Pulvertaft, R.J.V.: Biological interaction between lymphocytes and other cells. *Brit. J. Haemat.* **2**, 283-294 (1956)
- Hwang, W.S., Ho, T.Y., Luk, S.C., Simon, G.T.: Ultrastructure of the rat thymus. A transmission, scanning electron microscope and morphometric study. *Lab. Invest.* **31**, 473-487 (1974)
- Ioachim, H.L.: Emperipoleisis of lymphoid cells in mixed cultures. *Lab. Invest.* **14**, 1784-1794 (1965)
- Ioachim, H.L., Furth, J.: Intrareticular cell multiplication of leukemic lymphoblasts in thymic tissue cultures. *J. Nat. Cancer Inst.* **32**, 339-359 (1964)
- Jaques, P.J.: Endocytosis. In: *Lysosomes in biology and pathology* (J.T. Dingle and H.B. Fell, eds.), Vol. 2, pp. 395-420. Amsterdam-London: North-Holland Publ. Comp. 1969
- Kaiserling, E., Stein, H., Müller-Hermelink, H.K.: Interdigitating reticulum cells in the human thymus. *Cell Tiss. Res.* **155**, 47-55 (1974)
- Kalden, J.R.: Immunopathogenetische Mechanismen. In: *Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse* (hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk). S. 10-19. Stuttgart: Thieme 1977
- Karnovsky, M.J.: A formaldehyde-glutaraldehyde fixative of high osmolality for use in electron microscopy. *J. Cell Biol.* **27**, 137A (1965)
- Klein, R.: Étude, par la cinématographie en contraste de phase, de cultures de tissu thymique humain foetal. *C. rend. Acad. Sci. (Paris)* **246**, 644-647 (1958)
- Klug, H.: On the occurrence of lymphocytes in reticulum cells. *Experientia* **18**, 317-318 (1962)
- Levine, G.D., Rosai, J., Bearman, R.M., Polliack, A.: The fine structure of thymoma, with emphasis on its differential diagnosis. A study of ten cases. *Am. J. Pathol.* **81**, 49-86 (1975)
- Lewis, W.H.: The engulfment of living blood cells by others of the same type. *Anat. Rec.* **31**, 43-49 (1925)
- Llombart-Bosch, A.: Epithelial-reticular cell thymoma with lymphocytic "emperipoleisis". An ultrastructural study. *Cancer (Philad.)* **36**, 1794-1803 (1975)

- Luckey, T.D. (Ed.): Thymic hormones. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1973
- Luft, J.H.: Ruthenium red and violet. I. Chemistry, purification, methods of use for electron microscopy and mechanism of action. *Anat. Rec.* **171**, 347-368 (1971 a)
- Luft, J.H.: Ruthenium red and violet. II. Fine structural localization in animal tissues. *Anat. Rec.* **171**, 369-416 (1971 b)
- Metcalf, D.: The thymus. Its role in immune responses, leukaemia development and carcinogenesis. In: Recent results in cancer research, Bd. 5. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966
- Metcalf, D., Ishidate, M.: Periodic Acid-Schiff positive giant cells in the mouse thymus cortex. *Nature (Lond.)* **191**, 305 (1961)
- Metcalf, D., Ishidate, M.: PAS-positive reticulum cells in the thymus cortex of high and low leukaemia strains of mice. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* **40**, 57-72 (1962)
- Miller, J.F.A.P., Dukor, P.: Die Biologie des Thymus nach dem heutigen Stand der Forschung. Frankfurt a.M.: Akademische Verlagsgesellschaft 1964
- Moore, A.E., Hlinka, J.: Activites of lymphocytes inside fibroblasts. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* **5**, 46 (1964)
- Otto, H.F.: The interepithelial lymphocytes of the intestinum. Morphological observations and immunological aspects of intestinal enteropathy. *Curr. Top. Path.* **57**, 81-121 (1973)
- Otto, H.F., Hüsselman, H.: Klinisch-pathologische Studie zur Klassifikation und Prognose von Thymustumoren. I. Histologische und ultrastrukturpathologische Untersuchungen. *Z. Krebsforsch.* **91**, 81-102 (1978)
- Pulvertaft, R.J.V.: Cellular associations in normal and abnormal lymphocytes. *Proc. roy. Soc. Med.* **52**, 315-322 (1959)
- Pulvertaft, R.J.V., Humble, J.G.: Intracellular phase of existence of lymphocytes during remission of acute lymphatic leukemia. *Nature (Lond.)* **194**, 194-195 (1962)
- Revel, J.P., Karnovsky, M.J.: Hexagonal array of subunits in intercellular junctions of the mouse heart and liver. *J. Cell. Biol.* **33**, 7C (1967)
- Richters, A., Sherwin, R.P.: The behaviour of lymphocytes in primary explants of human lung cancer in vitro. *Lab. Invest.* **13**, 1520-1529 (1964)
- Robineaux, R., Pinet, J., Kourilsky, R.: Étude microcinématographique de la rate en culture sous membrane de dialyse. *Nouv. Rev. Franc. Hemat.* **2**, 797-811 (1962)
- Sainte-Marie, G.: Tridimensional reconstruction of the rat thymus. *Anat. Rec.* **179**, 517-526 (1974)
- Seemayer, Th.A., Lapp, W.S., Bolande, R.P.: Thymic involution in murine graft-versus-host reaction. *Am. J. Pathol.* **88**, 119-133 (1977)
- Sharp, J. A., Burwell, R. G.: Interaction ("peripolesis") of macrophages and lymphocytes after skin homografting or challenge with soluble antigens. *Nature (Lond.)* **188**, 474-475 (1960)
- Shelton, E., Dalton, A.J.: Electron microscopy of emperipolesis. *J. biophys. biochem. Cytol.* **6**, 513-514 (1959)
- Shelton, E., Rice, M.E.: Studies on mouse lymphomas. II. Behavior of three lymphomas in diffusion chambers in relation to their invasive capacity in the host. *J. Nat. Cancer Inst.* **21**, 137-161 (1958 a)
- Shelton, E., Rice, M.E.: Studies on mouse lymphomas. III. Behavior of tumor- and non-tumor-cell populations during growth of three ascites lymphomas. *J. Nat. Cancer Inst.* **21**, 163-191 (1958 b)
- Sherwin, R.P., Richters, A.: Pathobiology of lymphocyte interactions. *Pathol. Ann.* **8**, 379-406 (1973)
- Sinkovics, J. G.: Intracellular lymphocytes in leukemia. *Nature (Lond.)* **196**, 80-81 (1962)
- Trowell, O. A.: The lymphocyte. *Int. Rev. Cytol.* **7**, 235-293 (1958)

Received April 18, 1978