

ZUR FRAGE DER RETICULOENDOTHELIALEN ROLLE DES THYMUS

Imre Törő. György Lelkes

Im Laufe unserer Forschungen über das reticuloendotheliale System stellten wir uns die Frage, welche Rolle dem Thymus in der Tätigkeit des *Res* zukommt; wir fanden nämlich niemals Tusche im Thymus unserer mit Tusche injizierten Tiere; ja wir waren selbst im Falle von Kolloidsilber keineswegs erfolgreicher. Dass der Thymus zu den Organen des *Res* gehört, ist heute allgemein bekannt, da die »status thymico-lymphaticus« genannte und heute wieder problematisch gemachte Krankheitsform, sowie die damit verknüpfte Einstellung der Organismus gegenüber Vergiftungen die diesbezügliche Tragweite des Thymus voll ausdrückt. Der Zusammenhang zwischen den Elementen epithelialer Herkunft des Thymus und den Thymocyten ist noch nicht klar gestellt und so ist auch die Histophysiologie der endokrinen Natur des Thymus ungeklärt. Der Zusammenhang des Thymus als innersekretorischen Organs mit dem endokrinen System bildete zwar schon den Gegenstand der Forschung und wurde besonders mit der Funktion der Schilddrüse in Beziehung gebracht, auf deren Zusammenhang mit dem *Res* mehr als einmal angespielt wurde, doch beobachteten die Forscher, die diese Untersuchungen angestellt haben, den Thymus nicht vom Gesichtspunkte des *Res*. Wir untersuchten einerseits den Thymus von weissen Ratten nach Behandlung deren mit Schilddrüsenextrakt, andererseits, um die Folgen des Ausfalles eines anderen *Res*-Organs beobachten zu können, machten wir die Veränderungen des Thymus nach Exstirpation der Milz zum Gegenstande unserer Beobachtung. Schliesslich stellten wir Beobachtungen in Bezug auf die Wirkung der Dosierung von Res-aktiven Stoffen (Histamin und Resactor) an.

Zu unseren Experimenten benützen wir 100 je 150—200 gr schwere weisse Ratten. Eine Gruppe der Ratten bekam 7 Tage hindurch täglich 0,2 ccm subkutan injizierte glandula thyreoida (sec. Richter), sowie 15 mg Schilddrüsenpulver per os, dann 8 weitere Tage hindurch täglich 25 mg Schilddrüsenpulver; zuletzt gaben wir den Tieren 4 Tage hindurch frische, vom Schlachthaus besorgte Kalbsschilddrüse zu essen. Damit war das Experiment abgeschlossen. Bei anderen weissen Ratten entfernten wir die Milz unmittelbar nach Geburt und erzogen die Tiere ohne Milz auf. Ein Teil dieser milzlosen Ratten bekam die oben berichtete Behandlung mit Schilddrüse. Einer anderen Rattengruppe injizierten wir subkutan, 3—7 Tage lang täglich 1—10 mg Histamin in steigender Dosierung; schliesslich bekam eine vierte Gruppe 2 Wochen

hindurch täglich 1 cem Resactor (Törö) (sec. Richter) subkutan. Am Schlusse des Experimentes bekamen die mit Histamin und Resactor als *Res-Reizmitteln* behandelten Tiere auf je 200 gr Rattengewicht je 1 cem 20-prozentige Tuscheninjektion intravenös. In einigen Fällen kam es vor, dass wir mehrere Tage hindurch gleichzeitig mit der Dosierung von Histamin und Resactor intravenös Tusche injizierten um die Organisation womöglich mit Tusche zu durchtränken.

Wir haben die Thymus in Zenker'schem Formol fixiert, in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Haematoxylin-Eosin und mit Giemsa' gefärbt.

Mit Schilddrüse behandelten Tiere

Auf Wirkung der Schilddrüse kann man in der ganzen Struktur des Thymus — im Retikulum sowie in den Thymuszellen — die Vollziehung einer Veränderung beobachten. Die Rinde erscheint zellärmer. Die Kapsel, ja sogar

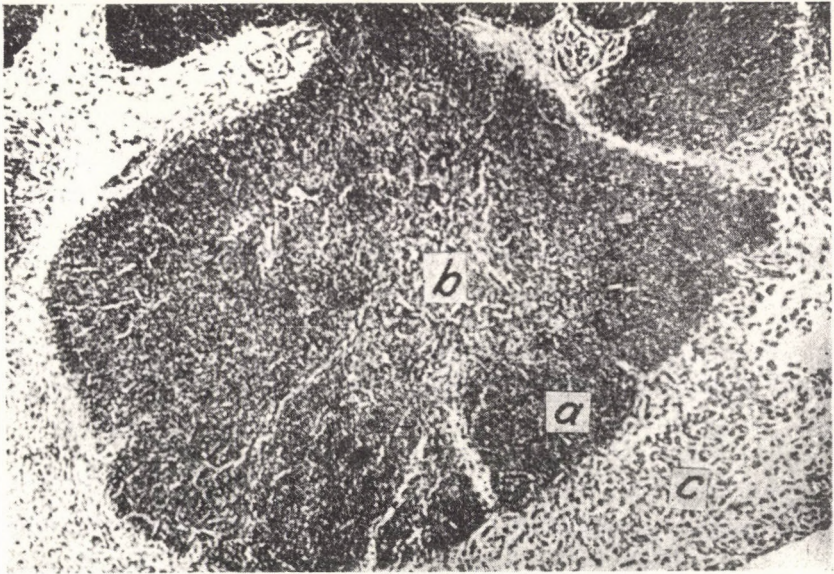


Abb. 1

Schnitt aus dem Thymus einer mit Schilddrüsenextrakt behandelten Ratte. Auswanderung von Lymphocyten aus dem Thymus. *a* Rinde, *b* Mark, *c* Zone der ausgewanderten Thymocyten.

deren ganze Umgebung ist von auswandernden Thymocyten überschwemmt (Abb. 1). Die Grenze von Rinde und Mark ist an vielen Stellen verwischt; bei geringer Vergrößerung ist der Unterschied der beiden schwer zu erkennen. Die Thymocyten des Markes werden denjenigen der Rinde ähnlich. Während bei normalen Verhältnissen die Thymocyten der Rinde bedeutend kleiner sind und ihr Kern reicher an Chromatin, jetzt findet man auch in dem Mark Gruppen von ähnlichen Zellen. Die Mastzellen und die Leukocyten mit Ringkern sind zahlreich; das Plasma der letzteren färbt sich lebhaft rosenrot,

scheint homogen zu sein, ohne feststellbaren Körnchen. Es gibt auch manche Myelocyten, deren eosinophiles Plasma demjenigen der Vorigen ähnlich ist und einen kleinen exzentrischen Kern aufweist. Während aber die Ringkernigen interstitiell Stellung nehmen, sind die Letzteren im Parenchym zu finden. Unter diesen kann man Makrophagzellen mit grossem eosinophilen Plasma beobachten (Abb. 2), welche im allgemeinen nicht im Thymus, sondern im Lymph-

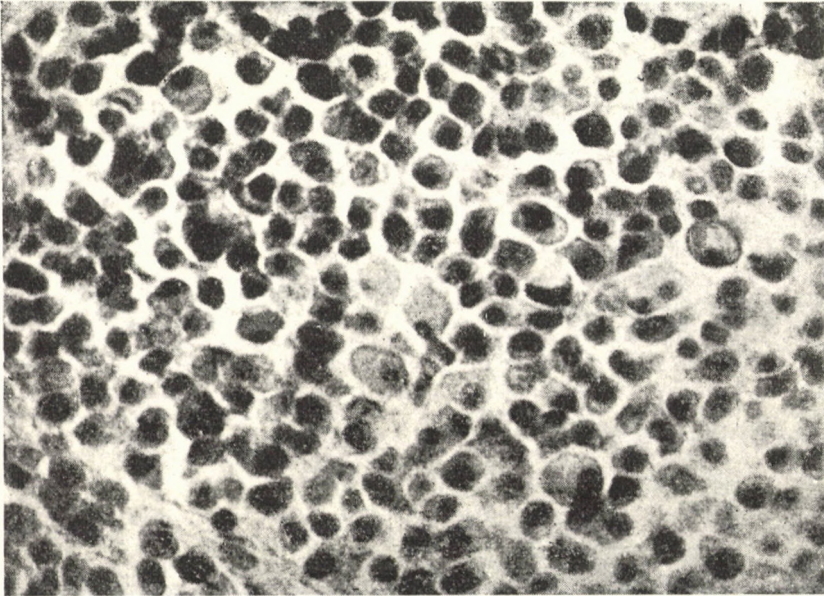


Abb 2.

Schnitt aus dem Thymus einer mit Schilddrüsenextrakt behandelten Ratte. Makrophagen mit grossem eosinophilem Plasma, sowie die Übergangsformen, die von den Thymocyten zu diesen führen. Haematoxylin in Eosin.

knoten vorzukommen pflegen. Das Epithelretikulum ist verschwunden; statt dessen bildet das Epithel Inseln, Knoten, und zeigt oft synzytielle Struktur. Die Epithelzellen sind gross, hypertrophisch, wie angeschwollen, ja sogar sind sie auf dem Wege des Zerfalls. In manchen unter ihnen sieht man rosenrote Körnchen, die man mit Giemsa färbt. Den Epithelinseln entsprechend gibt es hie und da Azini, deren Lumen mit einem homogenen Sekret gefüllt ist (Abb. 3). In anderen Fällen fehlen die Epithelinseln ganz. Diese Umwandlung scheint noch ausdrücklicher bei Behandlung milzloser Ratten mit Schilddrüse: da zeigen die oben erwähnten Vorgänge die Metamorphose noch viel deutlicher. Auch in diesen Fällen kann man eine hochgradige Zellenmigration, bzw. Zellenschwund aus der Rindensubstanz beobachten. Hochgradig ist auch die

Umwandlung des Epithelretikulums, seine Entwicklung zu Epithelkugeln, bzw. seine Degeneration. Die Kerne der Epithelzellen sind so geschwollen, dass das Auge sozusagen nur die Kernmembrane unterscheidet, während der Kern selbst strukturlos ist. Das ganze Epithelgebilde färbt sich nur ganz blass, ja sogar verschwindet das Epithel stellenweise, klaffende Lücken hinter sich lassend, wie es Abb.4 zeigt. Im Thymus kann man eine strukturelle Umgestaltung

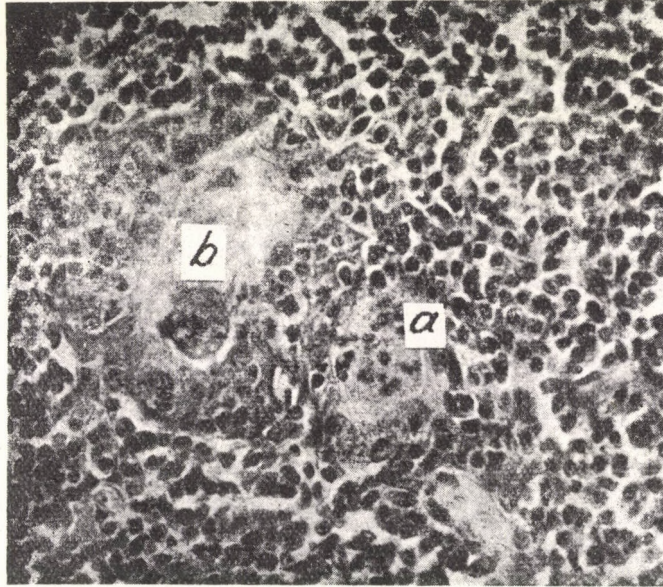


Abb. 3.

Schnitt von mit Schilddrüsenextrakt behandeltem Ratten-Thymus. *a* Epithelinsel mit phagozytierten Thymocyten. *b* unvollständige Epithelcyste mit homogenem eosinophilem Inhalt. Im Lumen sieht man auch einen angeschwollenen Epithelkern.

beobachten, die den Übergang vom Thymus zu den Lymphknoten bildet. Die Kapsel eines solchen Organs ist nötigerweise verdickt und locker geworden. Das Gebilde zeigt an seiner Oberfläche die gelappte Struktur, die im Innern des Organs immer mehr schwindet. An einigen Stellen häufen sich die aus dem Zerfall der Thymocyten stammenden Zelltrümmer an; da beginnt nun Entwicklung keimzentrumartiger Gebilde. Die Umgestaltung der Thymocyten in grosse, mit rosafarbenem Protoplasma und exzentrischem Kern versehene Makrophagen wird noch ausdrücklicher, und darum erinnert das Bild stark an die Struktur des Lymphknotens. In Verbindung mit der Zerstörung der Thymocyten und der Epithelzellen beobachtet man die Entwicklung von sinusartigen Gebilden. Im Innern des Gebildes sieht man noch an einzigen

Stellen mannigfaltige Zellenbilder, die an die Thymusmark erinnern, namentlich dort, wo der Zerfall der Lymphocyten noch nicht hochgradig ist, und die Epithelzellen, die sich blass färben, noch vorhanden sind. Vereinzelt treten Epithelinseln als sich hellblass färbende, synzitielle Gebilde auf. An einzelnen Stellen, durch das Interstitium getrennt, liegen ein die lymphoide Umwandlung klarer zeigender Lappchenteil und ein anderes, in der Umwandlung weniger fortgeschrittenes Teilchen nebeneinander, wie das die Abb. 5 zeigt. Je fortgeschrittener

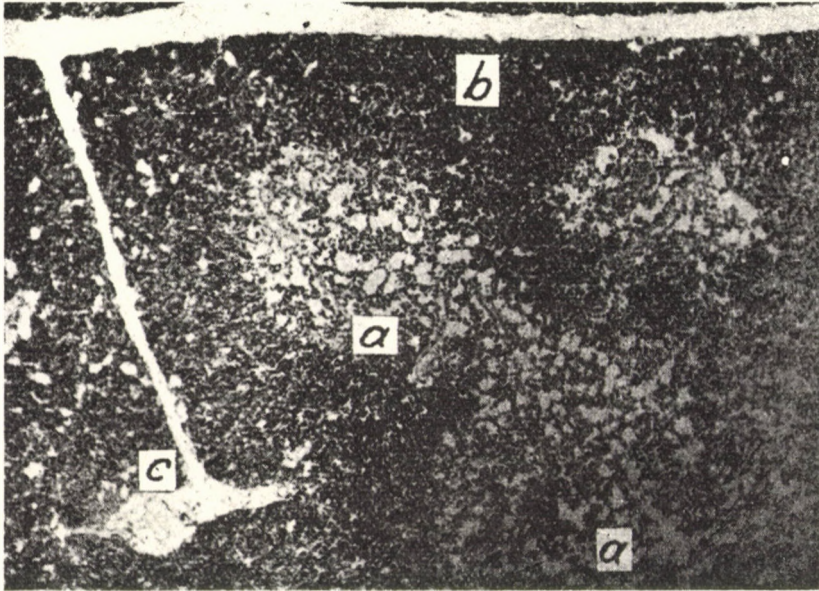


Abb. 4

Thymus einer milzlosen, mit Schilddrüse behandelten Ratte. Splenektomie unmittelbar nach der Geburt. Gewicht 150 g. An Stelle der zerstörten, schwach färbenden Epithelinseln sieht man Lücken. *a* Mark, *b* Rinde, *c* Interstitium.

die Umgestaltung in Lymphknoten, umso grösser die Zahl der degenerierten Lymphocyten und der Makrophagen mit geschwollenem, ziegelrotem Plasma. Die Epithelzellen sind kaum zu unterscheiden, ihre strukturlosen Kerne haben den Anschein von Öltröpfen, da sie leer sind und eine auffallende Zellmembrane besitzen. Die Zahl der Mastzellen und der eosinophilen Zellen ist in milzlosen, mit Schilddrüsenextrakt behandelten Ratten geringer, als in denjenigen, deren Milz nicht entfernt wurde. Im Thymusschnitt der mit Schilddrüse behandelten Ratten, die ihre Milz noch haben, kann man die Umwandlung der Epithelzellen in Makrophagen gut beobachten; sie liegen, den Epithelinseln ähnlich, in inselartigen Gruppen, und in ihrem Innern häuft sich eine grosse Menge von Thymocytenbrocken an. Man kann eine subkapsulare Auflockerung be-

obachten mit Umgestaltung in Makrophagen, was den Anfang eines sinus marginalis bedeuten kann.

Unter den in der Rinde und in dem Mark befindlichen und Ringkerne aufweisenden, sog. »lochkernige« Zellen beobachtet man myeloide Elemente von ähnlicher Grösse und Färbung. Das Plasma dieser Zellen ist eosinophil und das im Zentrum des Kerns klaffende eosinophile Loch kann kleiner oder grösser sein, wodurch die Ringform des Kerns mehr oder weniger klar

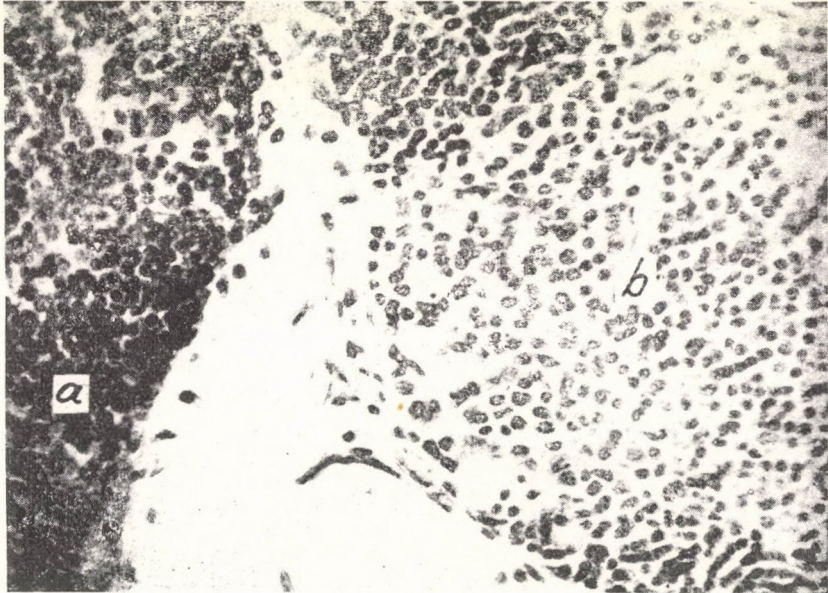


Abb. 5.

Zwei zusammenhängende Lappchen des Thymus einer nach Splenektomie aufgezogenen, mit Schilddrüse behandelten Ratte. Das eine Lappchen (a) zeigt die Struktur des Thymus, das andere (b) schon eine lymphknotenartige Struktur.

zum Ausdruck kommt. Im Interstitium der mit Thyreoidenextrakt behandelten Tiere, die eine Milz besitzen, findet man unzählige ringkernige eosinophile Zellen. Es gelang mehrmals den Durchschnitt solcher, mit Epithel ausgekleidete Höhlungen zu beobachten, in deren Lumen grosse, mit kleinem Kern versehene Rundzellen lagen.

Das ganze Bild zeigt also eine tiefgehende limphoide Umwandlung, die man als thymus lymphonodialis bezeichnen könnte.

Milzlose Ratten

Das Augenfälligste im Bilde ist der hochgradige Zerfall der Thymocyten, hauptsächlich in der Rinde; infolgedessen sind da zahlreiche Zelltrümmer

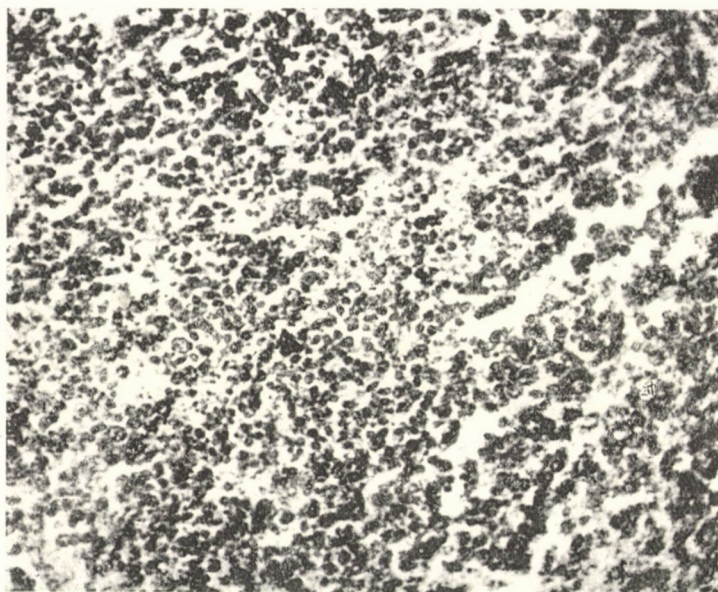


Abb. 6.

Thymus einer nach Splenektomie auferzogenen, 160 g schweren Ratte. Eine grosse Menge von Thymocyentrümmern.

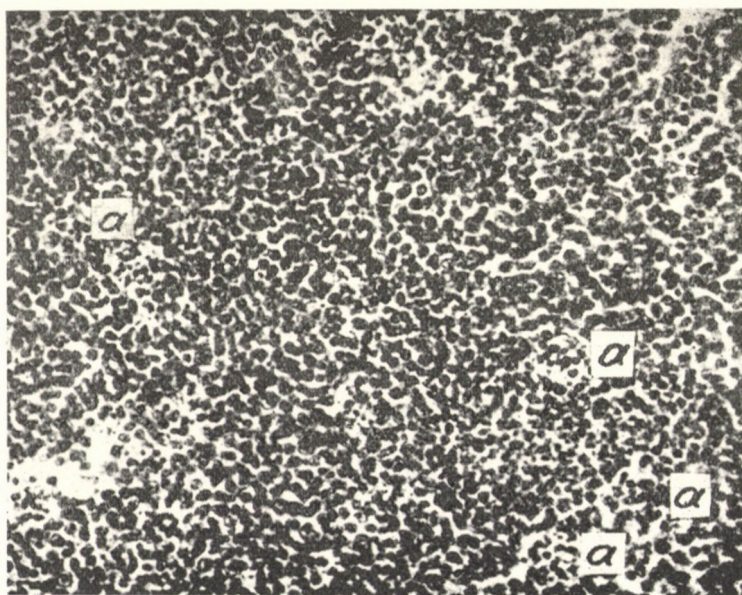


Abb. 7.

Thymus einer nach Splenektomie auferzogener, 180 g schweren Ratte. Bei *a* mit viel Thymocyentrümmern gefüllte Phagocyteninseln.

zu finden. Die Zahl der unversehrten Thymocyten ist in vielen Fällen ganz gering. Diese Zelltrümmer färbt man mit Kernfärbungsmittel. (Abb. 6.) Besonders in der Rinde sind diejenigen, auf Abb. 7 sichtbaren helleren Inseln auffallend, in welchen diese Trümmer im Innern der Phagocyten Platz finden. Das sind aus Epithelzellen entwickelte Makrophagen, die die Brocken phagocytiert haben. Man findet gruppenweise Makrophagen, deren Plasma sich mit Eosin färbt. Die Metamorphose der Epithelzellen in Makrophagen kann man

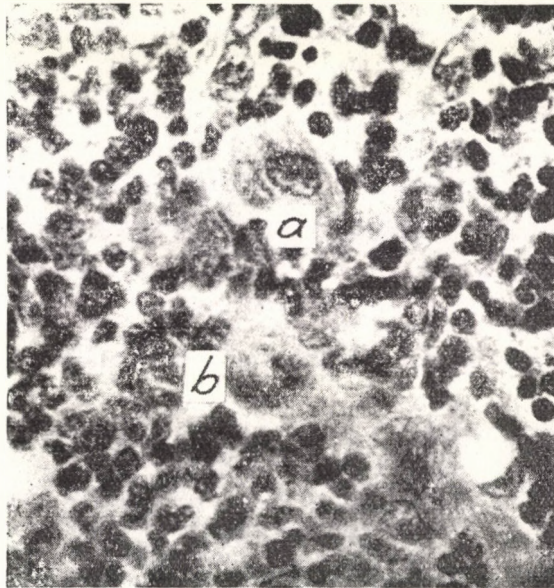


Abb. 8.

Thymus einer nach Splenektomie aufgezogener Ratte.
a eine sich in Makrophagen umwandelnde Epithelzelle, daneben eine mit ihr ein synzytiales Gebilde formende, in Degeneration begriffene Epithelzelle.
b Epithelinsel.

mehr als an einer Stelle beobachten (siehe Abb. 8). Die Rindensubstanz hat sich in eine makrophagenreichere Substanz verwandelt und zeigt ebenfalls myeloide Umwandlung. (Abb. 9.) Im Interstitium zeigen sich zahlreiche Mastzellen und eosinophile Zellen, während man unter den Parenchymzellen des Thymus selbst höchstens eosinophile Zellen, aber nie Mastzellen beobachten kann. Am auffallendsten sind die mehrkernigen, ungewöhnlich grossen Riesenzellen, mit den auf Epithel nicht charakterisch kranzförmig liegenden Kernen, die sich unbedingt aus dem Reticulum entwickelten. (Abb. 10.) Ob das auf Abb. 11 sichtbare Gebilde mit diesen Riesenzellen irgendwie in gene-

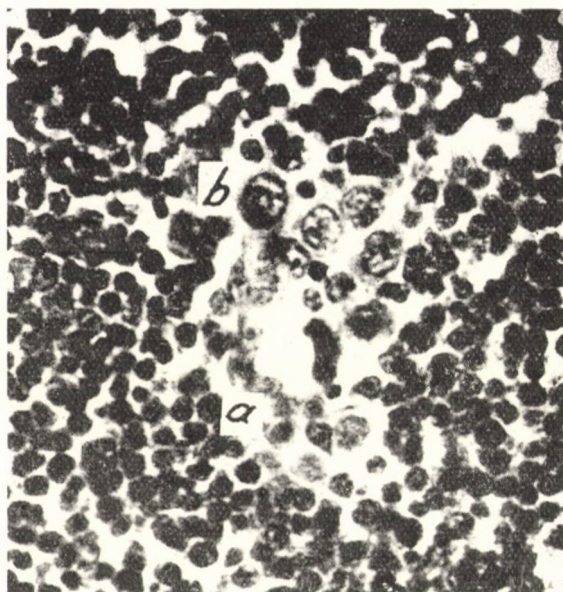


Abb. 9.

Thymus einer nach Exstirpation der Milz aufgezogenen Ratte. *a* myeloide Zellen. *b* lockkernige Myelocyt.

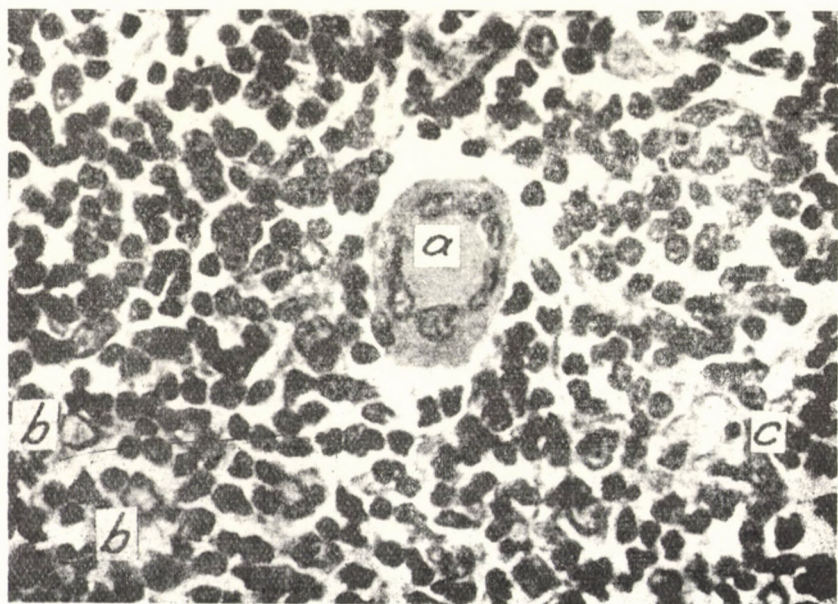


Abb. 10.

Thymus einer nach Splenektomie aufzogener Ratte. *a* mehrkernige Riesenzelle retikulärer Herkunft. *b* Retikulumzelle. *c* Epithelzelle, die sich blass färbt.

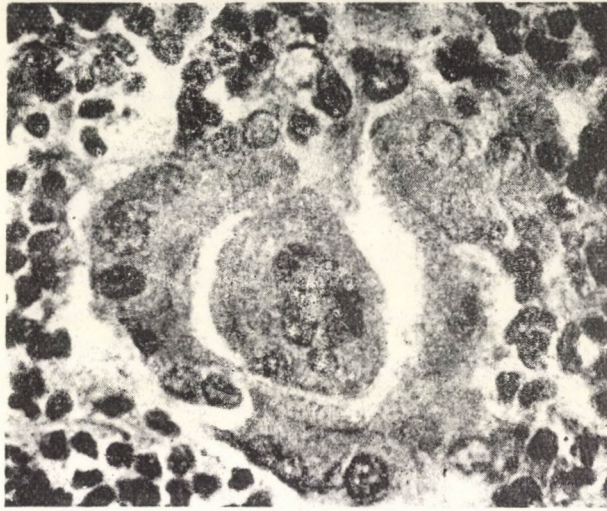


Abb. 11.

Thymus einer nach Splenektomie aufzogener Ratte. Mit Flimmerepithel ausgekleidete Cyste, im Innern ein Zellsynzidium, dessen Kerne Übergangsformen zwischen Epithelkern und Makrophagenkern zeigen.

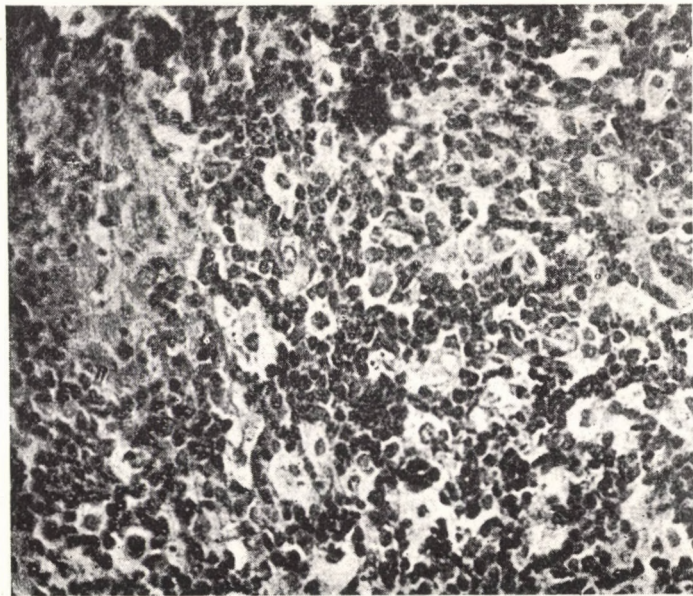


Abb. 12.

Thymus einer eine Woche lang mit 1,2 mg Histamin intravenös behandelten Ratte. Zu beobachten ist das auffallende Hervortreten des Epithelretikulums.

tischem Zusammenhang steht, kann man nicht feststellen, doch ist man geneigt zwischen den beiden Gebilden einen Zusammenhang zu suchen. Die sind mit Flimmerepithel bekleidete Gebilde, in deren Lumen eine grosse syntitiale Zellmasse den Eindruck macht, als wäre die Epithelwand mit den Flimmerhärchen das Ergebnis der mit der Absonderung der Zentralzellen verknüpften Lumenbildung.

Die lymphonodiale Umwandlung ist auch in den obigen Fällen zu be-

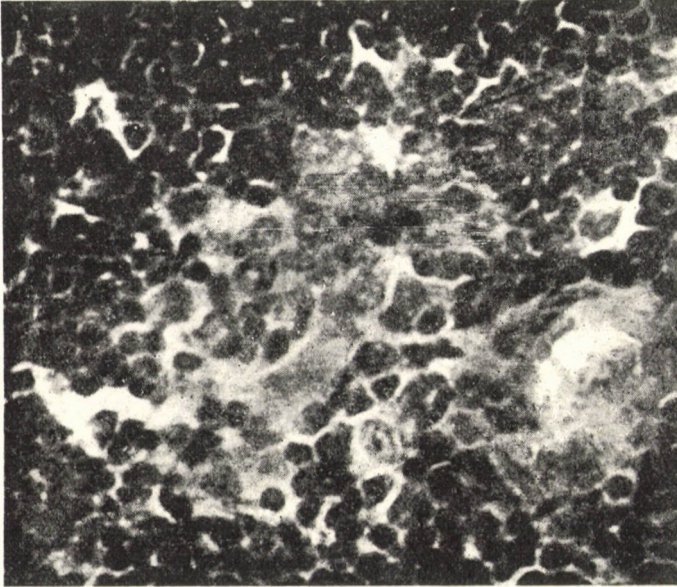


Abb. 13.

Thymus einer drei Tage lang mit 0.5 mg Histamin behandelten Ratte. Myeloide Insel mit lockerkernigen Zellen.

obachten, aber sie ist nicht so ausdrücklich, wie in den milzlosen, mit Schilddrüsenextrakt behandelten Tieren.

Wirkung von Histamin

Bei Untersuchung der *Histaminwirkung* liessen wir die Wirkung der verschiedenen Histamindosen ausser Acht und beschränkten uns ausschliesslich auf die Beobachtung dessen, ob im Thymus cytologische Umwandlung vor sich gehen oder nicht. Nach chronischer Anwendung der oben erwähnten bedeutenden Dose von Histamin konnte man die Zellarmut des Markes, aber auch die Vergrösserung der vorhandenen Markzellen konstatieren. Ihr Kern hat eine lockerere Chromatinstruktur. Man sieht das Epithelretikulum besser (Abb. 12); sein retikuläres Charakter ist geschwunden, und kommt eher in Form

von selbständigen Inseln zum Vorschein. Im Innern der Epithelzellen finden wir Lymphocyten. In den Anhäufungen von Epithelzellen (Hassalschen Körperchen) haben sich die Zellen vergrößert; sie sind geschwollen und die Zerstörung ihres Inneren wird durch eine sich rosenrot färbende Masse angedeutet. In einer vom normalen Thymusbild abweichenden Menge finden sich da zusammengeschrumpfte, piknotische Thymocyten und Zellbrocken vor. Auch die Rinde wurde ärmer an Zellen und ihre Zellen sind ziemlich

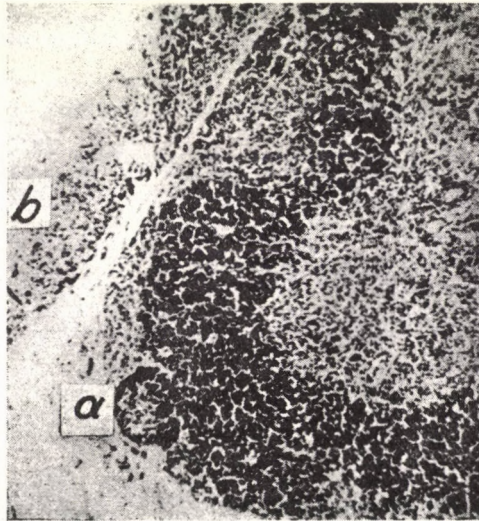


Abb. 14.

Thymus einer zehn Tage lang mit täglich 1 ccm Resactor behandelten Ratte: darin (a) ein keimzentrumartiges Gebilde, (b) ein in fettiger Umwandlung begriffenes Thymusläppchen.

mannigfaltig von Gestalt. Selbst in der Rinde finden wir ringkernige Myelocyten (Abb.13). Überhaupt sind die geringe Zahl der synzytiellen Epithelgebilde der Marksubstanz und die Zellarmut des Thymus auffallendsten. Weder das Mark noch die Rinde weisen eine einzige Zelle mit Zeichen der Speicherung von Tusche auf. Stösst man doch auf Zellen, die Tusche speichern, so ist das in der Kapsel und eventuell in den oberflächlichen Zellen des aus der Kapsel hervorgehenden Interstizium der Fall.

Wirkung von Resactor

Vom Gesichtspunkte der Speicherung von Tusche können wir feststellen, dass auch der Resactor das Speicherungsvermögen der Thymuszellen nicht verändert hat. Speicherung ist nur ausserhalb der Kapsel zu beobachten, wo

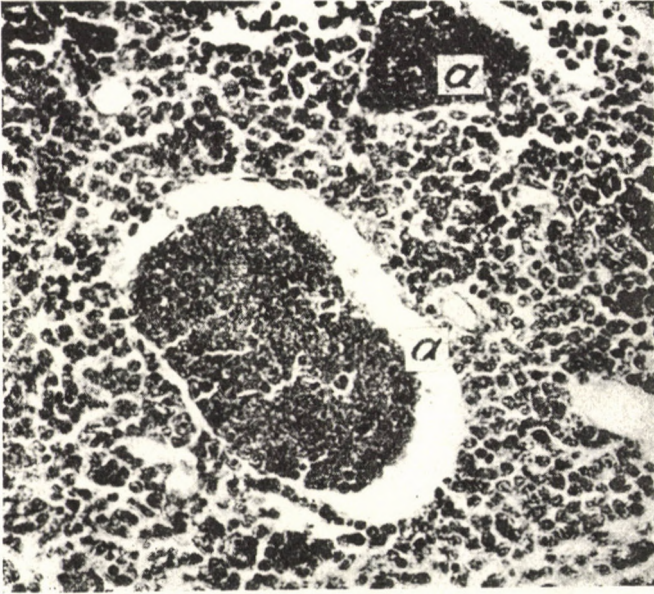


Abb. 15.

Wie Abb. 14. in stärkerer Vergrößerung. a Follikel.

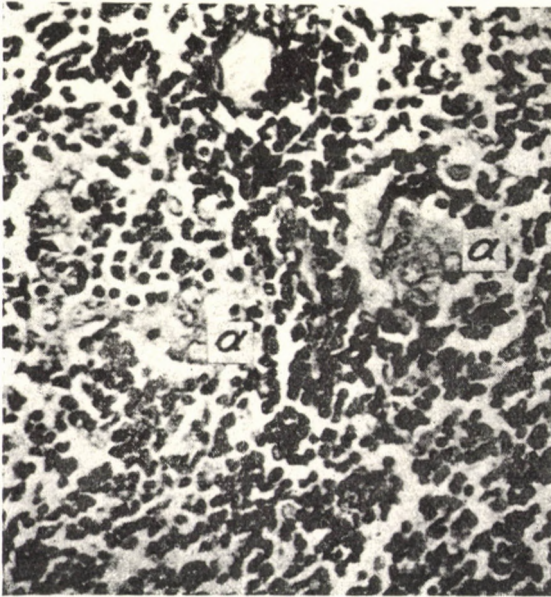


Abb. 16.

Thymus einer zehn Tage lang mit täglich 1 ccm Resactor behandelten Ratte. a Epithel-inseln.

zahlreiche Mastzellen und ringkernige eosinophile Zellen lagern. Selbst im Bindengewebe der Septa sucht man die Speicherung vergebens: doch findet man da eosinophile Zellen. Der Unterschied zwischen Rindensubstanz und Marksubstanz ist verschwommen, da die Zellen die Rinde nicht nur in der Richtung der Oberfläche, sondern auch in der Richtung der Marksubstanz räumen. Wir finden auch Thymocytenbrocken vor, die man als Resultat der Karyorhexis auffassen kann. An einzelnen Stellen des Thymusrandes sind die Thymocyten ver-

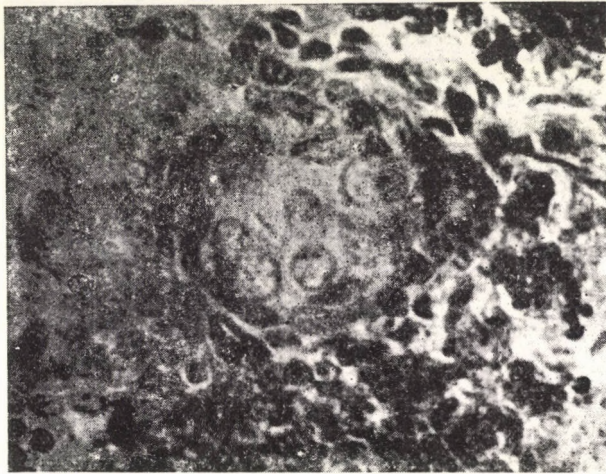


Abb. 17.

Dasselbe, wie in Abb. 16. in stärkerer Vergrößerung.

schwunden; es entstehen aufgelockerte helle Gebiete; dementsprechend erscheinen makrophage Zellen, ja man kann keimzentrumartige Zellengruppierungen beobachten. Das Bild, das die Abb. 14 u. 15 spiegeln, entspricht der lymphonodialen Umwandlung des Thymus. Wir finden da Thymusläppchen, an einem Zipfel deren eine fettige Umwandlung mit stufenweisen Übergang zum Thymusgewebe zu beobachten ist. Im in Fettdegeneration begriffenen Läppchenteile trifft man schon einige Tusche speichernde Zellen an. Was aber am meisten ins Auge fällt, ist das Verhalten des Epithelretikulums, das eigentlich nicht von dem Verhalten des im Thymus der milzlosen Tiere befindlichen Retikulums abweicht. Teils verschwindet das Retikulum und die Epithelzellen wandeln sich in Makrophagen um; teils bilden sie eine Epithelinsel, wie auf Abb. 16 und 17 zu sehen ist; aus diesen können sich ebensolche Riesenzellen entwickeln wie diejenigen auf Abb. 10, oder sie führen durch zentralen Zerfall zur Bildung von grossen, mit Zylinderepithel, mit kubischem oder eventuell plattem Epithel besetzten Cysten. Auch hier ist das Epithelretikulum schon verschwunden und die Überreste wandeln sich entweder in Makrophagen um, oder werden zur Bildung eines cystenartigen Gebildes benutzt (Abb. 17—18).

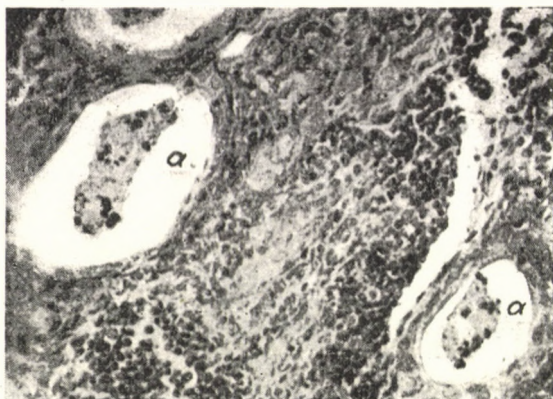


Abb. 18.

Thymus einer mit Resactor behandelten Ratte, mit mehrfacher Cyste, welche mit mehrschichtigem Plattenepithel ausgekleidet ist. *a* Im Lumen degenerierte Epithelzellen.

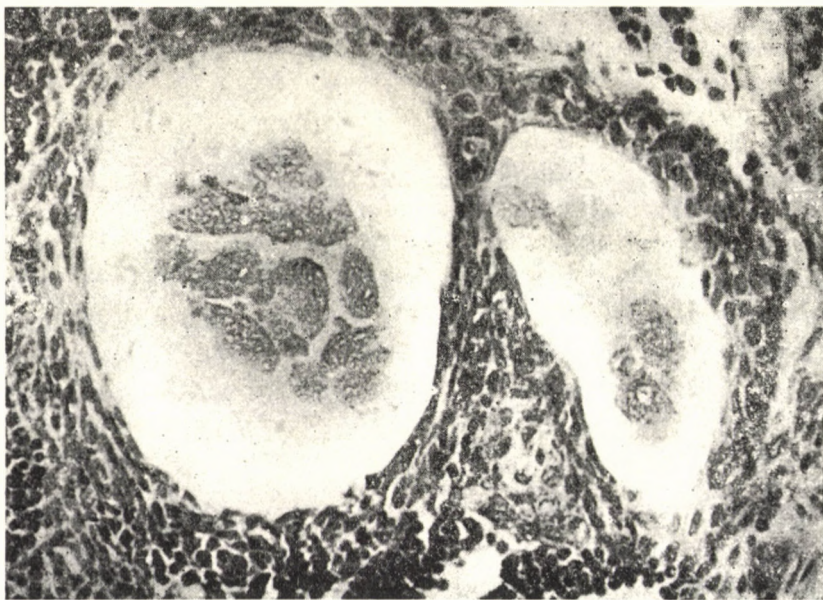


Abb. 19.

Dasselbe wie Abb. 18. Der grösste Teil des Epithels hat sich abgelöst und liegt degeneriert im Lumen.

In den Epithelzellen, die Epithelinseln bilden, findet man Körnchen, welche sich mit Eosin färben. Was die Umwandlung der Thymocyten in Makrophagen betrifft, kommt ihre prägnanteste Form gerade in dieser Art von Thymus vor. Oft scheint das Interstitium infolge der Evakuierung der Thymocyten vermehrt.

Diskussion

Wenn man die Literatur über die Herkunft des Thymus zusammenstellt, scheint es, als ob man den Thymus eigentlich nicht zu den primären *Res*-Organen zählen dürfte. Nach der allgemeinen Meinung in Bezug auf die Evolution des Thymus, besonders nach den Feststellungen von *Hammar* (13) *Johnson* (2) *Maximov* (20) *Pappenheimer*, *Rudberg* und *Wassen* (2) stammt der Thymus ursprünglich aus dem Epithel, und wird sekundär, mit Hilfe der von aussen einwandernden Lymphocyten zu einem Lymphorgan, während die ursprüngliche Epithelanlage sich nur im Reticulum, bzw. in den Hassalschen Körperchen erhalten worden ist. *Grégoire* (11) modifizierte diese Auffassung, indem er behauptete, die Thymocyten wären nicht von aussen eingewandert, sondern sie entwickeln sich aus den Zellen des um den Anderen im Innern des Thymus liegenden Bindegewebes. Einer anderen Meinung nach stammen die Thymocyten aus dem Epithel (*Mauser*, *Stöhr*, *Gottesmann*, *Jaffé* (2)). Auch nach Ansicht von *Prenant* (17) und *Bell* (17) entwickelt sich das Stroma des Thymus aus dem Epithel, und die Thymocyten entwickeln sich aus dem Stroma. Das ist auch die Meinung von *Beard*. *Von Ebner* (17) leitet das Stroma und die Lymphocyten der Rinde aus dem Bindegewebe, die des Markes aus dem Epithel ab. Nach *Salkind* (17) und *Downey* (8) gibt es zwei Arten von Reticulum: das eine stammt aus dem Epithel, das andere aus dem Bindegewebe; aus letzteren entstehen die Thymocyten. *Ebner*, (17) fasst den Thymus als Lymphknoten auf, der von einer Kapsel umgeben ist, Lappchen treibt und kein *centrum germinativum* besitzt.

Diese Angaben werden genügen um zu zeigen, wie problematisch die Herkunft der einzelnen Zellelemente des Thymus noch immer ist, und damit auch das Verhalten der Zellen des Thymus und die Funktion des Thymus selbst. Es ist also eine ungelöste Frage, wie sich der Zusammenhang des Thymus mit dem retikuloendothelialen Apparat gestaltet; ob der Thymus tatsächlich eine innersekretorische Drüse ist oder nur ein spezifischer Lymphknoten. Die Beobachtungen, die wir im Laufe unserer Experimente gemacht haben, obwohl die die Thymus-Frage nicht endgültig klären konnten, bilden die erste Phase einer Reihe von im Gange befindlichen Versuchen, die den Thymus vom Gesichtspunkte des *Res* der Organisation und in dieses eingestellt analysieren.

Im Laufe dieser Experimente haben wir nie beobachtet, dass die Thymocyten oder die Epithelzellen Tusche gespeichert hätten. *Baginsky* und *Borsuch* (1) fanden im Thymus keine Speicherung; nur *Bouillard* findet Spuren von Tusche im Thymus; doch das scheint eine Fehlbeobachtung gewesen zu sein. *Popoff* konnte nicht einmal Karmin im Thymus ausweisen, was *Tschassownikow* gelang. *Schneider* und *Teichmann* (13) fanden Trypanblau. Diese Angaben deuten darauf hin, dass die Thymuszellen nur feinkörnige Farbstoffe aufnehmen können, grobkörnige aber nicht, und wir sind selbst dann nicht imstande diese Eigenschaft zu ändern, wenn wir auf den Thymus als ein hormonales Organ durch

Fütterung mit Schilddrüse, oder auf den Thymus als *Res*-Organ durch Splenektomie, bzw. durch Dosierung von *Res*-Reizmitteln wie Histamin und Resactor, einwirken wollen. Die Erscheinung aber, dass man durch Exstirpation der Milz, bzw. durch Dosierung von Histamin und Resactor eine grosse Zahl von phagocytierten Thymocyten oder deren Brocken im Innern des Epithelretikulums klar beobachten konnte, deutet darauf hin, dass die Zellen diese Gebilde nicht mit Hilfe demselben Mechanismus aufnehmen, wie die Tusche, die viel feinkörniger ist und doch nicht aufgenommen wird. Das erste neue Problem, das bei unseren Experimenten auftauchte, war die Frage nach dem Unterschiede der beiden Arten von Phagocytose. Warum können die Epithel-elemente aus dem Farbstoff nur die kleineren Körnchen aufnehmen, während sie aus dem Epithelbrocken Schollen aufnehmen, die doch viel grösser sind als Tusche? Es entsteht der Gedanke, dass die Zellelemente, die in das Innere der sich aus Epithelzellen entwickelnden Makrophagen gelangen, dort aktiv eindringen, was man nicht als Speicherung betrachten kann. Die Thymocyt die keine Tusche aufnehmen vermag, wird fähig zur Aufnahme des Tuschkörnchens, wenn sie einmal, in Macrophagen verwandelt, aus dem Parenchym herausgetreten ist. Das zeigt einerseits, dass die Zelle ihr Speicherungsvermögen während der Umwandlung gewinnt, und andererseits, dass innerhalb des Parenchyms selbst die entwickelten Makrophagen nicht imstande sind zu speichern, weil dort ein die Speicherung hindernder Faktor herrscht. Die Hemmung hört auf, wenn die Makrophagen aus dem Parenchym ins Interstizium gelangen. Das ist das zweite Problem, das unsere Untersuchungen aufgeworfen haben.

Dass es die Retikulumzellen waren, die sich zu Makrophagzellen umgewandelt haben, zeigte sich darin, dass die Retikulumzellen imstande sind Brocken zu speichern, aber auch darin, dass die Epithelzellen ihrer Gestalt nach einen histiozytären Charakter aufgenommen haben und auch ihr Zellkern ist geformt, wie bei Makrophagen. Das Verhalten des Retikulums ist auch sonst äusserst interessant. Das Epithelretikulum ist als Retikulum in den meisten Fällen geschwunden und findet sich eher in Form von Knoten, bzw. Inseln vor, die aus grossen, geschwollenen, hypertrophischen synzytiellen Epithelzellen bestehen, später degenerieren und hinterlassen, in extremen Fällen, Lücken, leere Gebiete. *Halustian* sieht zwischen den Epithelzellen der Rinde und des Markes den Unterschied, dass das Rindenepithel weniger differenziert ist, als das Markepithel, das sich nicht mehr zur Umbildung eignet und degeneriert. Er hat diese Feststellung bei Gelegenheit seiner Explantationsexperimente gemacht. Dieser Vorgang wird besonders sichtbar bei Behandlung milzloser Ratten mit Schilddrüsenextrakt. In anderen Fällen entstehen aus diesen zusammengeballten Knoten retikulärer Epithelzellen Cysten mit Hohlraum-bildung, in deren Inneren sich degenerierte Epithelzellen befinden. (Abb. 11, 18, 19.) Im Thymus der Ratte findet man unter normalen Umständen selten ein Gebilde, das man Hassalsche Körperchen nennen könnte, aber in unseren

Experimenten, besonders bei Tieren unter Wirkung von *Res*-Reizmitteln, beobachteten wir ziemlich viel Gebilde, die für Hassalsche Körperchen gelten konnten. In diesen fanden wir grössere oder kleinere azidophile Körnchen — manchmal eine eosinophile Masse —, mit deren Entwicklung diejenige der Cysten eng verknüpft werden konnte. Im Anschluss an dieses Gebilde müssen wir das Bild mit dem Flimmerepithel ausgekleideten Cyste erwähnen (Abb. 11), das uns über die Herkunft der Ziliarepithelien manchen Gedanken geben kann. In den gefundenen Hassalschen Körperchen ohne Hohlrumbildung finden wir das bekannte degenerative Bild. Jenes Verhalten des Epithels, dass seine Zellen zuerst anschwellen, dann sich in Form von Epithelknoten zusammenballen und dadurch auffälliger und zählbarer werden, erklärt den Vorgang der Vermehrung der Hassalschen Körperchen. Die Zellen, welche die so entstandene Epithelkugel bilden, können Zelltrümmer phagozytieren und in verschiedenen Formen degenerieren. Da man in den Degenerationsprozessen des Hassalschen Körperchens die Verhornung erkannt hat (*Smith* und *Davers*) und da bewiesen wurde, dass der Thymus beim Meerschweinchen aus dem Ektoderm stammt, während beim Schweine noch fraglich bleibt, ob er ento- oder ektodermalen Herkunft ist, scheint es nicht unbegründet die folgende Frage zu stellen: Wenn man vom Verhornungsprozess ausgeht, den im allgemeinen entodermale Epithelien nicht aufweisen, nimmt das Ektoderm an der Bildung von thymus epithelialis nicht in allen Fällen teil? *Halustian* leitet den Thymus vom prechordalen Epithel her, d. h. philogenetisch aus dem Ektoderm.

Dieser Vorgang, der sich im Epithelretikulum unter Wirkung von *Res*-Reizmitteln abspielt, scheint demgemäss ein Zeichen der Erregung im Thymus zu sein, wie auch im allgemeinen die Literatur (*Hammar*, *Okamura* (13)) die Vermehrung der Hassalschen Körperchen mit dem Steigen der Vitalität der Mark verknüpft, ja sogar identifiziert sie *Okamura* (13) mit den Reaktionszentren der Lymphknoten. Daran schliesst sich auch die Cystenbildung, da bei der Ratte das Retikulum eher zur Cystenbildung als zur Bildung von Hassalschen Körperchen neigt (*Rudberg* (2)). *Vicali* hat in 12, 1—3 Monate alten, an Thymus gestorbenen menschlichen Säuglingen Cysten gefunden, und fasste diese als Zeichen der Hyperfunktion des Thymus auf.

Man kann die Umwandlung der Zellen des Epithelretikulums in Makrophagen ebenfalls als Erregungserscheinung des Thymus auffassen, die nicht nur im Erscheinen der Fähigkeit Tuschkörnchen zu speichern zum Ausdruck kommt, sondern auch in der gesteigerten Phagozytose der Thymocyten.

Maximow, *Weil* und *Weidenreich* (20) sind der Ansicht, dass die Thymocyten sich in keiner Weise von den Lymphocyten unterscheiden. In neuerer Zeit kommen auch *Halustian* und *Downey* zu diesem Ergebnis. Wenn wir aber annehmen, dass das Retikulum epithelider Herkunft ist und dass die Thymocyten aus dem Retikulum entstehen können, so ist auf Grund der Identität der Thymocyten und der Lymphocyten die epithelale Herkunft der Lymphocyten

das Neue in dieser Auffassung. *Stöhr* fasst die Thymocyten als spezifischen Elemente auf; *Hassal* (13) in 1846, *Markus* (20) in 1908, *Schridde* (17) in 1909, fanden die Lymphocyten und Thymocyten in morphologischer und funktionaler Hinsicht ebenfalls verschieden, da sie in den Thymocyten nebst Janus-grünen Mitochondrien und auch neutralrote Körnchen nachweisen konnten. Nach *Dustin's* (13) Ansicht bewegen sich die Thymocyten nicht : ihr Speicherungsvermögen beobachtete er nicht, er bestritt jedoch das Speicherungsvermögen der Lymphocyten im allgemeinen. Nach *Stillwell's* (13) Erachtung, dagegen, können sie im Zustand der Entzündung ebenfalls speichern, was selbstverständlich erscheint, wenn sie sich in histiocytäre Elemente umgewandelt haben. Hier befassen wir uns mit dieser Frage ebensowenig, wie mit dem Behauptungen, die auf Grund von Gewebezüchtung entstanden sind, da unsere im Gange befindlichen Explantationsversuche auch diese Fragen der Zellumwandlungen betreffen.

In unseren Experimenten zeigte sich die Thymuserregung darin, das die Thymocyten auswanderten oder zerfielen, oder sich in andere Zellen verwandelten. Der hochgradigste Zerfall war in milzlosen Tieren zu sehen, was auf die enge Beziehung der Milz und des Thymus hinweist. Auf welchen Weg die Thymocyten des Thymus verlassen, zeigen unsere Beobachtungen : sie können entweder unmittelbar in die Umgebung des Thymus auswandern, oder man findet sie im Lumen mehr als einer erweiterten Ader. Das ist auch *Halustian's* Ansicht. Wenn die Thymocyten an beiden Stellen in grösserer Zahl vorhanden sind, so kann man, parallel mit der gesteigerten Auswanderung, erweiterte, dünnwändige Venen an der Grenze von Rinden- und Marksubstanz beobachten.

Die Thymocyten selbst lassen sich in kleine, mittelgrosse und grosse Thymocyten einteilen. Die grossen Thymocyten befinden sich hauptsächlich in dem Mark, die kleinen vorzüglich in der Rinde. Zwischen den beiden findet man alle möglichen Übergangsformen. Gleichzeitig mit der Auswanderung der Thymocyten vermehren sich im Innern des Thymus die mittelgrossen und grossen Thymocyten ; dem entspricht, dass die grossen Thymocyten des Markes, nach allmählichem Reifen zusammengeschrumpft, sich in der Richtung der Rinde verschieben und schliesslich als kleine Thymocyten in der Rinde Platz nehmen. Es war auffallend, dass wir sehr wenig Mitose fanden. Umso häufiger konnten wir beobachten, dass sich die Zahl der einen grösseren Plasmakörper besitzenden mittelgrossen Thymocyten, mit lockererem Chromatin, vermehrte, was als Verlangsamung der Thymocytenreifung, oder aber als Zellvergrösserung aufgefasst werden konnte. Letzteres hängt mit dem Anwachsen des Plasmas der kleinen Thymocyten zusammen.

Die im Parenchym des Thymus vorkommenden myeloiden Elemente kann man von den grossen und mittelgrossen Lymphocyten ableiten. Die eosinophilen Leukocyten, die Mastzellen, sowie auch die mit einem eosinophilen Plasma versehene, exzentrisch gelegene Makrophagen mit zusammengeschrumpften Kern gehen auf Thymocyten zurück. Die ganze Reihe der

Übergangsformen findet sich in den myeloiden Inseln vor, die allem Anschein nach auch mit der Erregung des Thymus in Zusammenhang stehen. *Grégoire* (13) nahm in Autotransplantaten die Umwandlung von mittelgrossen und grossen Lymphocyten in Promyeloocyten und Myeloocyten wahr, was auch von *Weidenreich*, *Weil* und *Schaffer* (20) bestätigt wurde. Die entstandenen Mastzellen und eosinophilen Zellen überschwemmen oft die Kapsel des Thymus und das Bindegewebe um den Thymus, was darauf hinweist, dass die Umwandlung sich in den aus dem Mark durch die Rinde wandernden Thymocyten beschleunigt und die Bildung der genannten Zellen hauptsächlich ausserhalb des Parenchyms vollzogen wird. Im Parenchym selbst scheint irgendein Faktor den myelo-poetischen Vorgang zu hemmen, der dann ausserhalb des Parenchyms ohne Übergang zur voller Geltung gelangt, ebenso wie auch die Fähigkeit Tusche zu speichern nur in den Histiocyten des Bindegewebes um den Thymus oder in seinen fettig umgestalteten Läppchen zum Vorschein kommt, während die Zellen im Parenchym unfähig sind Tusche zu speichern. Man kann nicht wissen, ob der Faktor, der die beiden Vorgänge beeinflusst, wirklich derselbe ist. *Bailiff* fand auch zwischen dem in intralobulären Bindegewebe befindlichen Makrophagen und den Makrophagen der Läppchen Unterschiede, die teils dadurch zum Ausdruck kommen, dass die Makrophagen der Läppchen zur Bildung von Riesenzellen neigen, teils dadurch, dass bei Anwendung eines vitalen Farbstoffes, den die Makrophagen wohl speichern können, der Farbenwechsel des Farbstoffes sich nur in den Makrophagen der Läppchen abspielt. Übrigens war es ebenfalls *Bailiff*, der, nachdem er in der Involution und Regeneration sehr wenig Mitose beobachten konnte, daraus den Schluss zog, dass diese Zellen nicht durch Mitose zustande gekommen sind, sondern aus dem Epithel stammen, — eine Behauptung, die er auch mit der Feststellung unterstützt, dass in solchen Fällen keine Lymphocyten durch die Adern kommen, womit er *Grégoire* (13) und *Rudberg* (2) widerlegt. Es sind seine Versuche, die auch unsere Behauptungen, dass unter den im Thymus befindlichen Zellen die differenziertesten und vom Gesichtspunkte der Toxizität empfindlichsten die kleinen Thymocyten sind, die am ehesten zerfallen und Zelltrümmer produzieren, bekräftigen. Vom Standpunkte der Toxizität stellt er folgende Reihe auf (in der Richtung der steigenden Empfindlichkeit) retikuläre Zelle, Histiocyten des Stromas, interlobulare Phagocyten, grosse Thymocyt, mittelgrosse Thymocyt, kleine Thymocyt. Die retikuläre Zelle ist also die undifferenzierte, pluripotente Zelle, aus welcher man die übrigen ableiten kann. Die retikuläre Zelle ist diejenige Zelle, die auf die verschiedenen Erregungen, wie die *Res*-Zelle im allgemeinen, mit gesteigerter Phagocytose antworten vermag (*Jaffé*)

Wir müssen noch die lochkernige Myeloocyt und die Entwicklung des Kernes der eosinophilen Zellen besonders erwähnen, die ich im subkutanen Bindegewebe der Ratte bei gleichzeitiger Injizierung grosser Dosen von Histamin und Tusche beobachten konnten. Die Bildung der kringelförmigen Kerne der

loch kernigen Zellen kommt dadurch in Gang, dass die Azidität der des im Zentrum des Kernes liegenden, sich auch sonst eosinophil färbenden Nucleolus noch ausdrücklicher wird; dann fängt das Nucleolus an zu schwellen, es wächst an und infolge seiner Azidität macht es den Eindruck von durchlöcherter Kern. Dann bildet der Nucleolus eine Vakuola, die im Innern des Kernes allmählich wächst und sich mit einer azid färbenden Flüssigkeit füllt; dementsprechend wird der Kern durchlöchert und bringt den kringelförmigen Kern an den Tag. Die Entstehung des Kernes ist also nicht dem Zusammenschliessen der beiden Enden einer Kipfform zu verdanken. Meine Beobachtung stimmt mit derjenigen *Schreks* überein, der auf Wirkung von Röntgenstrahlen die Vakuolisierung der Thymuszelle beobachtete, wobei der Kern mit Vakuole eine ringförmige Erscheinung bildete, der Kern durchbrach und der Inhalt der Vakuole sich ins Plasma ergoss. Seiner Ansicht nach geht die Ringform der Hufeisenform voran, und nicht umgekehrt, wie es *Fischmann* (13) und *Rushel* (20) meinen. Übrigens konnte *Rochnilewitz* (20) diese Vakuolenbildung in einer Knochenmarkkultur, und *Dustin* in seinen Experimenten mit Mitosegiften beobachten.

Wir müssen noch derjenigen, mit kranzförmig placierten Kernen versehenen Riesenzellen gedenken, die ebenfalls auf Wirkung von Resactor und Milzexstirpation im Thymus entstehen. Die Herkunft dieser Zellen kann man in Experimenten dieser Art nicht umwandfrei feststellen. Man kann sie ebenso wohl vom Epithelretikulum ableiten, als von den Thymocyten.

Auch die Körnchen der Mastzellen haben sich erst im interlobularen Bindegewebe entwickelt; in interlobularen Mastzellen gibt es noch keine Körnchen.

Der Umstand, dass unter dem Einfluss von Schilddrüsenwirkstoff, von Splenektomie und unter Wirkung von Res-Reizmitteln der Thymus struktural sich allmählich den Lymphknoten nähert, zeigt am besten, dass er zum Res gehört. Bei Auftreten von Res-Erregung, im Falle gesteigerter Teilnahme des Thymus an der Detoxikation, verschwinden die Epithelelemente immer mehr, das Thymusgewebe lockert sich auf, und es bietet sich Gelegenheit zur Entstehung lymphsinusartiger Gebilde. Da treten auch keimzentrumartige Gebilde auf, welche in Form von scharf umschriebener Gestalten den Thymus dem Lymphknoten noch ähnlicher machen. *Castelmann* und *Edgar H. Norris* beobachteten das Auftreten von Keimzentren im Thymus in Fällen von myasthenia gravis. Übrigens beobachtet man um den Thymus herum auch sonst viele winzige Lymphknoten, die in strukturaler Hinsicht oft unvollkommen sind; so ist es nicht ausgeschlossen, dass man sie eigentlich als in Lymphknoten umgestaltete Thymus auffassen muss, die sich während der Involution nicht unmittelbar in Fettgewebe, sondern erst in lymphoide Knoten umgewandelt hatten. Histologisch tritt die Involution als letzte Phase der Gewebserregung des Thymus ein, wie wir das aus *Hammar's* (13) Angaben wissen. Die Lymphocyten wandern zuerst aus der Rinde in die Umgebung und in die Marksubstanz

aus. Der Unterschied zwischen Rinde und Marksubstanz verblasst, die Zellen des Retikulum wandeln sich in Fettzellen um. In demselben Thymus können progressive und regressive Veränderungen nebeneinander vorkommen. Die Thymuserregung, die die Produktion einer grösseren Anzahl von mobilen Zellen und Makrophagen bezweckt und den Thymus ausdrücklich zu einem Res-Organ umgestaltet, vermindert zweifellos die hormonale Bedeutung des Thymus als innersekretorischen Organs, und so treten die Res-Tätigkeit und die innersekretorische Tätigkeit des Thymus in kräftiger oder verminderter Form vikarierend auf. *Siegelbauer* nimmt eine Symbiose der endokrinen und der Res-Elemente des Thymus an. Seiner Ansicht nach ist die Rinde das Organ des endokrinen Systems und das Mark dasjenige des Res; doch können Rinde und Mark des Thymus in funktioneller Hinsicht nicht so scharf getrennt werden.

Der Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Thymus erscheint in den Angaben der Literatur hauptsächlich darin, dass im Falle von thyreo-toxicosis (*Hammar*), von myasthenia gravis (*Klose 13*) Hyperplasie des Thymus zu vorkommen pflegt. Nach Entfernung des Thymus hypertrophisiert die Schilddrüse, nach Splenektomie wird der Thymus hypertrophisch. Zwischen den beiden Organen besteht also ein vikarierendes Verhältnis. *Rössle* sucht irgendeine chemische Verbindung zwischen den beiden. Auch nach *Gierke (13)* sind die beiden Organe Antagonisten. Auf Wirkung von Thyreotrop—Homon beobachtete *Hawe* im Thymus Speicherung von Trypanblau, was bedeutungsvoll auf den Zusammenhang des Res mit dem innersekretorischen System hinweist. Dass man im Falle von Basedow—Krankheit viel mehr Hassalsche Körperchen beobachtet (*Hammar*), bedeutet nach dem Gesagten Thymuserregung. *Marder* stellte auf Grund seiner Experimente fest, dass Thyroxin durch die Nebennierenrinde auf den Thymus wirkt, doch verfolgte er histologisch diese Wirkung nicht. Aus seinen Versuchen darf man wohl auch den Schluss ziehen, dass die lymphoiden Organe, unter ihnen auch der Thymus, wichtige Zentren des Proteinstoffwechsels sind. Wenn wir die Ergebnisse unserer Experimente mit den obigen Angaben vergleichen, dürfen wir vielleicht als erwiesen betrachten, dass bei Hyperfunktion der Schilddrüse die Res-Tätigkeit des Thymus allmählich in den Vordergrund tritt was bei Splenektomie noch stärker betont wird; so erscheint der Thymus als ein Organ, durch welches der Zusammenhang des Res und des hormonalen Systems der Organisation zum Ausdruck gelangt.

Zusammenfassung

Das Experiment bildet eine Phase der Forschungen, die den Zusammenhang des Thymus mit dem Res aufzuklären suchen. Die Verfasser haben die histologischen und cytologischen Veränderungen des Thymus in weissen Ratten untersucht, und zwar mittels eines thyreoidalen Wirkstoffes, nach Splenektomie unter Behandlung mit Histamin und Resactor. Sie haben festgestellt, dass der Res-Organ seitens des innersekretorischen Systems durch die Schilddrüse und nach den an den Res-Organen herbeigeführten Veränderungen (Exstirpation der Milz. Histamin, Resactor) gleichfalls durch Erregung antwortet, die sich in der Mobilisation der

Thymocyten der Rinde, in der myeloiden Umgestaltung der Zellen, in der Umwandlung des Thymus in ein lymphknotenartiges Gebilde äussert. Was die Herkunft der einzelnen Zellen betrifft, ist es nicht möglich zwischen den in der Literatur vorgeschlagenen vielfachen Hypothesen einen eindgültigen Standpunkt einzunehmen. Darauf stellten die Verfasser Explantations-experimente ein, von denen sie später berichten werden. Die Involution des Thymus, die Entwicklung des thymus adiposus geschieht durch die oben erwähnten Erregungsphasen, indem der Thymus sich ausdrücklich in ein Organ des Res umgestaltet. Im Thymus herrscht unter normalen Verhältnissen ein die Zellspeicherung hemmender und, was damit gleichbedeutend ist, die Transformation der Thymocyten hinderrnder Faktor. Der Zusammenhang zwischen der hormonalen und der Res-Tätigkeit kann im Thymus lokalisiert werden.

К вопросу о ретикуло-эндотелиальной роли вилочковой железы

И. Тэрэ и Д. Лелькеш

Выводы

Описанный здесь, опыт является фазой исследований, направленных нами к выяснению связи вилочковой железы с ретикуло-эндотелиальной системой.

Авторы исследовали гистологические и цитологические изменения вилочковой железы белых крыс, после лечения действующим веществом щитовидной железы, и удаления селезенки а также после лечения гистамином и резактором.

Они установили, что вилочковая железа, являющаяся органом ретикуло-эндотелиальной системы, отвечает на раздражение со стороны щитовидной железы, эндокринной системы, и органов ретикуло-эндотелиальной системы (удаление селезенки, гистамин, резактор) возбуждением, выражающимся в мобилизации тимоцитов кори, в мизлоидном превращении клеток и в превращении ретикулярных клеток, вилочковой железы в макрофаги и далее в преобразовании вилочковой железы в образование похожее на лимфатическую железу.

Еще нельзя подтвердить какой-либо из взглядов, существующих в литературе, относительно происхождения различных клеток. Для этой цели авторы начали опыты с тканевыми культурами, о которых сообщают позже. Обратное развитие вилочковой железы и развитие жирной вилочковой железы происходят через фазу возбуждения, упомянутую выше, а затем вилочковая железа превращается в типический орган ретикуло-эндотелиальной системы.

В нормальных условиях в вилочковой железе преобладает фактор, тормозящий клеточное накопление а тем самым и преобразование тимоцитов. Таким образом в вилочковой железе можно локализовать связь между гормональной и ретикуло-эндотелиальной системами.

LITERATUR

1. Baginsky S. et Borsuch : Bull. Histo. Appl. T. 16. (1939.)
2. Bailiff R. N. : The American J. of Anatomy. Vol. 48. (1949.)
3. Bejdl W. : Anat. Anzeiger Bd. 97. (1949.)
4. Bomskow : Endokrinologie. 23. (1941.)
5. Carrière G. : C. R. Sci. Paris T. 204. (1939.)
6. Castelman and E. H. Norris : Medicin 28. (1) (1949.)
7. Comca J. : C. R. Sci. Biol. Paris. T. 132. (1939.)
8. Downey H. : Blood. 3. (1948.)
9. Dustin A. P., Grégoire Ch. : C. R. Ass. Anat. 28. Reun. Lisbonne 1933. 269—274.
10. Gatz A. J. : Anat. Rec. Vol. 79. (1941.)
11. Grégoire : Arch. Internat. Pharmacodyn et Ther. 71. (1945.)
12. Halustian S. D. : Aufbau des Thymus im Spiegel der Experimental analyse. Úszpechi Szovremenoj Biologii. T. XXVIII. Vol. 2/5. (1949.)
13. Hammar : Die Menschenthymus. Z. mikrosk. Anat. Forsch. Erg. Bd. 6 und 16. (1926., 1929.)
14. Hammar J. A. : Ergeb. d. Anat. u. Entwgsch. 19. Part. I. (1910.)
15. Klapper C. E. : The American J. of Anatomy 78/2. (1946.)
16. Marder N. Summer : Proc. of the Soc. f. Exp. Biol. and Med. Vol. 72. No. 1. (1949.)

17. *Murray G.* : American J. of Anatomy. Vol. 81. No. 3. 1947.)
18. *Popoff N. W.* : Arch. f. exp. Zellforsch. 4. (1927.)
19. *Smith Ch.*, and *Davers H. T.* : Amer. Soc. of Zoologists Anat. Rec. Vol. 101. (1948.)
20. *Schrek R.* : Amer. J. of Pathology. XXIV. 1948.)
21. *Tschnassownikow* : (1927.) Z. exp. Zellf. Bd. III.
22. *Vicali E. M.* : Anat. Rec. Vol. 55.