Über die Lymphocytennatur der Thymocyten. (Das Verhalten der in die Blutbahn trans- plantierten Thymocyten im Vergleich mit dem der Lymphocyten.)*

Von

Bunsuke Osogoe und Tsutomu Hitachi.

Aus der anatomischen Abteilung der Yamaguchi
medizinischen Akademie zu Ube.

Mit 3 Abbildungen im Text.

Die Thymus gilt von alters her als ein rätselhaftes Organ und über ihre physiologische Funktion ließ sich trotz der angehäuften Literatur noch keine Einigung erzielen (1, 2). Gegen die Auffassung jedoch, die Thymus, morphologisch betrachtet, in die Reihe der lympho-epithelialen Organe einzubeziehen, läßt sich nichts einwenden. In der Tat sind die in der Thymusrinde dicht nebeneinander gelagerten kleinen Thymocyten, vom morphologischen Standpunkte aus, als mit den Lymphocyten identisch anzusehen und werden heute sogar auch von vielen Seiten geradezu Thymuslymphocyten genannt. Indessen bestehen gegen eine derartige morphologische Gleichsetzung in physiologischer Hinsicht Bedenken. Eine ausreichende Stütze für diese Gleichsetzung scheint das Verhalten der Thymocyten bei der Thymuskultur in vitro zu bieten (3, 4, 5, 6, 7, 8). Man glaubt die physiologische Identität der Thymocyten mit den Lymphocyten darin zu finden, daß die Thymocyten bei der Thymuskultur in vitro durch amöboide Bewegung in beträchtlicher Menge aus dem Gewebe auswandern, wie es bei der Gewebezüchtung der Lymphknoten in vitro der Fall ist. Immerhin wäre es indes nicht hinreichend, auf Grund der Ergebnisse einer in vitro ausgeführten Züchtung allein ein endgültige Urteil abzugeben; man muß hierzu in erster Linie noch sicherstellen, ob die beiden Zellen auch in vivo im Verhalten völlig übereinstimmen oder nicht.

Einer der Verff., Osogoe (9, 10), hat früher berichtet, daß man

* Ausgeführt auf Kosten der Ausgaben des Unterrichtsministeriums für wissenschaftliche Forschung.

durch Einführung einer großen Menge von Lymphocyten in die Blutbahn hochgradige Anhäufungen von Lymphocyten im interlobulären Bindegewebe der Leber sowie in der Umgebung der Malpighischen Körperchen der Milz hervorrufen kann. Im Anschluß daran haben die Verff. diesmal in dem vorliegenden Versuche eine große Menge von Thymocyten in die Blutbahn injiziert, um einerseits festzustellen, ob dadurch auch ebenso wie bei der Einführung der Lymphocyten in die Blutgefäße Lymphocytenanhäufungen in der Leber und Milz gebildet werden können, andererseits, auch durch Versuche in vivo klarzulegen, ob die Thymocyten und Lymphocyten physiologisch wirklich gleichgesetzt werden dürften oder nicht.

Material und Methode.

Als Material dienten Kaninchen. Für die Entnahme der Thymus wurden Kaninchen von ca. 1.5 kg Gewicht, für die Injektion solche von ca. 2.5 kg Gewicht verwandt. Die Thymus wurde in den meisten Fällen zweien oder dreien Kaninchen entnommen. Von ihr wurde das Fett entfernt, sie selbst sodann in Stücke Zerschnitten, und die Thymocyten in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Hierbei muß man alle Sorgfalt walten lassen, um nicht mechanisch die Thymocyten in irgendeiner Weise zu beschädigen, da sich sonst Ergebnis wie das weiter unten angegebene gar nicht erreichen läßt. Diese Zellaufschwemmung, welche auf eine Konzentration von 200,000–250,000 Thymocyten pro 1 cmm gebracht worden war, wurde in eine Menge von 10–20 ccm pro 1 kg Körpergewicht äusserst langsam in die Ohrvene injiziert, und zwar nur ein Mal.

Ergebnisse und Besprechung.

Da beim vorherigen Versuche der Lymphocyteneinführung in die Blutbahn die Anhäufungen der Lymphocyten im interlobulären Bindegewebe der Leber sowie in der Umgebung der Lymphknötchen der Milz am 3. Tage nach der Injektion am stärksten aufzutreten pflegten, wurde das Augenblick beim vorliegenden Versuche auch auf den 3. Tage nach der Injektion gerichtet.

a) **Leber:** Überall in den interlobulären Räumen traten um die Pfortader und Gallengänge herum ziemlich scharf abgegrenzte kompakte Anhäufungen der Lymphocyten auf (Abb. 1), welche so groß waren, daß man sie auf den gefärbten Schnittpräparaten mit bloßem Augen als tief gefärbten Fleckchen wahrnehmen konnte. In diesen An-

häufungen waren Lymphocyten von mittelgroßer und großer Form in verhältnismäßig großer Anzahl anzutreffen (Abb. 2). Morphologisch ließen sich diese Lymphocyten von denjenigen, welche durch die Injektion der Lymphocyten zutage traten, kaum unterscheiden.

Abb. 1. Lymphocytenanhäufungen im interlobulären Bindegewebe der Leber. 3 Tage nach intravenöser Thymocyteninjektion. Vergr. 40 fach.

Abb. 2. Stark vergrößerter Lymphocytenherd im interlobulären Lebergewebe. In ihm große und mittelgroße Lymphocyten in verhältnismäßig großer Anzahl. 3 Tage nach der Thymocyteninjektion. Fix.: Zenker-Formol; Färb.: Hämalun-Eosin. Vergr. 600 fach.

b) Milz: Die Milz erfuhr eine starke Anschwellung, bei welcher aber eine so erhebliche Vergrößerung der weißen Pulpa, wie es im

Fall der Lymphocyteinführung beobachtet wurde, makroskopisch kaum wahrzunehmen war, obgleich in den Follikelrandzonen sehr besondere Herde in Erscheinung traten, welche der Hauptsache nach aus Lymphocyten mittelgroßer und großer Form bestanden (Abb. 3). Diese Herde entsprechen denen, welche bei der Einführung der Lymphocyten gebildet wurden. Die Zellen dieser Herde aber waren im Vergleich zu den letzteren im allgemeinen durch ihre kleinere und unregelmäßige Form ziemlich sinnfällig ausgezeichnet. Außerdem wiesen sie mehr oder weniger starke Abweichungen von den letzteren auf, indem sie die Basophilie ihres Protoplasmas nicht allzu stark war und eine verhältnismäßig größere Anzahl von ihnen sich der Degeneration verfallen zeigte. Diese Abweichungen waren indes nicht ausschlaggebender Natur, und es war in einigen Fällen schwierig, auf Grund der Befunde der Milz allein den Fall der Thymocyteninjektion von dem der Lymphocyteinführung mit Sicherheit zu unterscheiden.

Abb. 3. Ein Lymphocytenherd in der Follikelrandzone der Milz, reich an unregelmäßig geformten, großen und mittelgroßen Lymphocyten.

3 Tage nach der Thymocyteninjektion. Fix.: Zenker-Formol;

Färb.: Hämalaun-Eosin Vergr. 300 fach.

Wie oben erwähnt, kann man durch die Injektion der Thymocyten in die Blutbahn in annähernd derselben Weise wie im Fall der Lymphocyteinführung hochgradige Lymphocytenanhäufungen im interlobulären Lebergewebe und in der Follikelrandzone der Milz hervorrufen. Es ist aber hierbei eine notwendige Voraussetzung, daß vollkommen intakte Thymocyten injiziert werden, denn mit der Injektion der bei der Entnahme bereits beschädigten sind die Verff. zu einem völlig negativen Resultat gelangen, auch wenn sie die Injektion mit einer hinreichend

großen Dosis vornahmen.¹⁾ Diese Tatsache spricht gegen die Möglichkeit, daß sich die Blutlymphocyten des Wirtes auf Reize hin, welche der Zerfall der einverleibten Thymocyten verursacht, in der Leber und Milz angehäuft haben. In der Tat waren bei den Kaninchen, denen thymusnucleinsäures Natrium in einer Menge von 1.5 g²⁾ aufeinanderfolgend in 3 Tagen injiziert worden war, weder in der Leber noch in der Milz irgendwelche Anhäufungen der Lymphocyten zu konstatieren. Ferner wurden bei den Mäusen, denen 10%ige physiologische Kochsalzlösung des thymusnucleinsäures Natriums in der Dosis von 1.0 ccm täglich einmal, nacheinander insgesamt 10 mal, injiziert worden war, ebenfalls weder in der Leber noch in der Milz Anhäufungen der Lymphocyten beobachtet. Daraus zu ersehen, daß die Thymusnucleinsäure, welche infolge der Zerfall der Thymocyten isoliert zu werden scheint, nicht imstande ist, im Verlaufe von wenigen Tagen Lymphocytenanhäufungen in der Leber und Milz hervorzurufen.

Es fragt sich nun aber, ob die sich in der Leber und Milz angehäuften Zellen wirklich größtenteils aus den injizierten Thymocyten stammen oder zum Teil aus den Blutlymphocyten des Individuums, dem die Thymocyten einverleibt wurde. Dabei ist zu beachten, daß die in der Milz auftretenden Lymphocytenherde, je nach dem es sich um eine Thymocyten- oder eine Lymphocyteninjektion handelt, bis zu einem gewissen Grad verschieden sind. Die Zellen der Herde sind nämlich in der Regel im ersteren Fall kleiner und unregelmäßiger geformt als im letzteren. Außerdem ist es auffallend, daß im ersteren Fall die Basophilie des Protoplasmas nicht ganz so stark ist und daß auch der Degeneration verfallene Zellen in verhältnismäßig größerer Anzahl auftreten. Auf Grund dieser Tatsachen darf man wohl mit Recht schließen, daß die sich in der Leber und Milz anhäufenden Zellen größtenteils keine anderen sind als die einverleibten Thymocyten; indessen gab es auch einige Fälle, in denen die oben erwähnten Abweichungen nicht zu konstatieren waren, was man sich eine Warnung sein lassen soll, sich zur Beurteilung der Genese in Frage stehenden Zellherde allein an die erwähnten Abweichungen zu halten.

Jedenfalls ist es eine unstreitbare Tatsache, daß man durch die

1) Gegen mechanische Reize scheint die Resistenz der Thymocyten etwas schwächer zu sein als die der Lymphocyten, worauf sich die erwähnten Abweichungen an den Befunden der Milz von denen, welche im Fall der Lymphocyteninjektion beobachtet wurden, größtenteils zurückführen lassen.

2) Die Größe dieser Menge entspricht wenigstens der der Nucleinsäure, welche in Thymus von mehr als 2 Kaninchen von je 1.5 kg Gewicht enthalten ist.

Injektion von Thymocyten in die Blutbahn geradezu das gleiche Resultat erzielen kann wie durch die Injektion von Lymphocyten—eine Feststellung, welche experimentell eine kräftige Stütze für den Beweis der physiologischen Identität der Thymocyten mit den Lymphocyten darstellt.

Zusammenfassung.

Durch die Injektion einer großen Menge von Thymocyten in die Blutbahn werden im interlobulären Bindegewebe der Leber und in der Umgebung der Lymphknötchen der Milz hochgradige Anhäufungen von Lymphocyten hervorgerufen, welche man annähernd gleichermaßen auch durch die Injektion von Lymphocyten herbeiführen kann. Diese Tatsache liefert experimentell einen kräftigen Beweis dafür, daß die Thymocyten und die Lymphocyten nicht nur morphologisch, sondern auch physiologisch identifiziert werden können.

Literaturverzeichnis.

- 1) Hammer, J. A., 1936. Die Normal-Morphologische Thymusforschung. Johan Ambrosius Barth, Leipzig.
- 2) Hammer, J. A., 1940. Zur Frage nach der Thymusfunktion. Z. mikrosk.-anat. Forsch., Bd 49, S. 69-81.
- 3) Pappenheimer, A. M., 1931. Further studies of the histology of the thymus. Am. J. Anat., vol. 14, pp. 299-326.
- 4) Wassen, A. L., 1915. Beobachtungen an Thymuskulturen in vitro. Anat. Heft., Bd. 52, S. 797-798.
- 5) Tschassownikow, N., 1926. Über in vitro-Kulturen des Thymus. Arch. exper. Zellforsch., Bd. 3, S. 250-276.
- 6) Poppoff, N. W., 1927. The histogenesis of the thymus as shown by tissue cultures. Arch. exper. Zellforsch., Bd. 4, S. 395-418.
- 7) Emmart, E. W., 1936. A study of the histogenesis of the thymus in vitro. Anat. Rec., vol. 66, pp. 59-73.
- 8) Murray, R. G., 1947. Pure cultures of rabbit thymus epitheliums. Am. J. Anat., vol. 81, pp. 369-411.
- 9) Osogoe, Bunsuke., 1942. Anhäufung der in die Blutbahn transplantierten Lymphocyten im interlobulären Lebergewebe. Medizin und Biologie (orig.: Igaku-to-Seibutsukaku), Bd. 1, S. 309-311. (Japanisch.)
- 10) Osogoe, Bunsuke, 1950. Transplantation of hematopoietic tissues into the circulating blood. I. Experiments with lymph nodes in normal rabbits. Anat. Rec. vol. 107, No. 2. (In press.)