

Histologische Untersuchungen des lymphatischen Gewebes beim plötzlichen Kindstod

Maria Entrup und Bernd Brinkmann

Institut für Rechtsmedizin, Westfälischen Wilhelms-Universität, Von-Esmarch-Strasse 86,
D-4400 Münster, Bundesrepublik Deutschland

Eingegangen 28. November 1989

Histological examination of the lymphatic tissue in cases of sudden infant death

Summary. The lymphatic tissues (lymph nodes, spleen, thymus) were examined in 79 children who had died between the ages of one week and two years old. 59 of these children could be categorized as Sudden Infant Death because of their history and postmortem findings. In the remaining 20 cases a definite cause of death could be established. The demonstrated morphological reaction patterns which have different functional significances were differentiated and examined in detail. These revealed a substantial increase in indications of the occurrence of an acute infection in the infant organism in cases of Sudden Infant Death when compared to the control cases. A defect in the immunesystem could not be demonstrated by classical histomorphological methods.

Key words: Sudden Infant Death Syndrome – SIDS, lymph nodes, spleen and thymus

Zusammenfassung. Die lymphatischen Gewebe (Lymphknoten, Milz, Thymus) von 79 Kindern, die im Alter von einer Woche bis zu zwei Jahren verstorben waren, wurden histologisch untersucht. 59 dieser Kinder waren nach Vorgeschichte und Obduktionsbefund dem Plötzlichen Kindstod zuzuordnen, bei 20 Kindern lagen definierte Todesursachen vor. Die im einzelnen differenziert dargestellten morphologischen Reaktionsmuster mit unterschiedlicher funktioneller Bedeutung ergaben bei den Plötzlichen Kindstodesfällen wesentlich häufiger als bei den Kontrollfällen Hinweise auf ein akutes Infektionsgeschehen im kindlichen Organismus. Mit den klassischen histomorphologischen Methoden ließ sich kein Hinweis für einen Defekt des Immunsystems finden.

Schlüsselwörter: Plötzlicher Kindstod – SIDS, Lymphknoten, Milz und Thymus

Einleitung

Häufig werden entzündliche Prozesse als Ursachen des plötzlichen Kindstodes diskutiert und die Frage nach der Immunitätslage der betroffenen Kinder erörtert [1]. Um hierzu morphologisch einen Beitrag zu leisten, wurde das lymphatische Gewebe (Lymphknoten, Thymus, Milz) der verstorbenen Kinder histologisch untersucht.

Material und Methode

1. Zum Kollektiv

Die Organe von 79 Kindern, die im Alter von einer Woche bis zu zwei Jahren verstorben waren, wurden histologisch untersucht. 59 dieser Kinder waren nach Vorgeschichte und Obduktionsbefund dem plötzlichen Kindstode zuzuordnen. Bei 20 Kindern lagen definierte Todesursachen vor.

Zur differenzierten Auswertung der Befunde wurden diese Kindsgruppen nochmals unterteilt in:

Gruppe A ($n = 50$): „Gesunde Kinder“ (bis auf eine häufig von den Eltern angegebene leichte Erkältung), die unter den Symptomen des plötzlichen Kindstodes verstorben waren.

Gruppe B ($n = 9$): „Vorgeschädigte Kinder“ – unter den Symptomen des plötzlichen Kindstodes verstorbene Kinder mit chronischen, teils angeborenen Erkrankungen, die den plötzlichen Tod nicht erklären konnten, möglicherweise aber eine stärkere Anfälligkeit für ein Versagen der Regulationsmechanismen bewirkt hatten (z.B. bekannte Fettstoffwechselstörung, Unterversorgung, Zustand nach einige Wochen vorausgegangener Operation, etc.).

Gruppe C ($n = 8$): „Infektionstodesfälle“ – Kinder, die an einer definierten schweren Infektionskrankheit verstorben waren (z.B. eitrige Meningitis, Pneumonie, eitrige Pyelonephritis).

Gruppe D ($n = 12$): „Unnatürlicher Tod“ - Kinder, die an einer definierten äußeren Todesursache verstorben waren (z.B. Stromtod, CO-Vergiftung, Schädel-Hirn-Zertrümmerung, etc.).

2. Zur histologischen Aufarbeitung

Untersucht wurden regelhaft die paratrachealen Lymphknoten und, soweit asserviert (etwa auf der Hälfte der Fälle), zusätzlich die Lymphknoten der Lungenhili. Vom Thymus wurden drei bis vier Organproben aus verschiedenen Bezirken und von der Milz hilusnahe und hilusferne Organproben entnommen.

Die histologischen Untersuchungen wurden durchgeführt an den mit üblichen Methoden hergestellten Schnitten, die einer Hämatoxylin-Eosin, einer Giemsa- und einer Alcian-PAS-Färbung unterzogen wurden.

3. Zur Quantifizierung und Klassifikation

A. Lymphknoten

Die Lymphknoten wurden semiquantitativ analysiert. Dabei wurden (in Anlehnung an [3] und [8]) vier verschiedene histologische Reaktionsmuster der Lymphknoten nach einer vierstufigen Bewertungsskala (keine/leichtgradige/mäßiggradige/stärkergradige Ausprägung) klassifiziert.

Folgende Reaktionsmuster wurden benannt:

Keimzentrumsreaktion. Grundvoraussetzung für die Entstehung von Keimzentren ist eine spezifische Interaktion der Follikellymphozyten mit T-Lymphozyten bzw. mit spezifischen T-Zell-

faktoren. Bei Fehlen eines funktionsfähigen T-Zellsystems kann eine Keimzentrumsreaktion nicht auftreten. Im übrigen tritt die Keimzentrumsreaktion vorwiegend bei sekundären, aber auch in den Spätphasen von primären humoralen Immunantworten auf und ist mit der Produktion von IgG-Antikörpern außerhalb der Keimzentren (insbesondere Knochenmark) vergesellschaftet. Die Hauptfunktion der Keimzentren besteht in der Proliferation und Multiplikation von spezifisch antigenreaktiven immunkompetenten B-Gedächtniszellen [10]. Eine Keimzentrumsreaktion ist daher ein Zeichen für eine chronische Antigenstimulierung. In der vierstufigen Bewertungsskala entspricht die stärkergradige Ausprägung dem Bild der follikulären lymphatischen Hyperplasie.

Diffuse lymphatische (parakortikale) Hyperplasie. Zellvermittelte Immunreaktionen führen zu morphologischen Veränderungen ausschließlich in der Parakortikalzone. Es kommt zu einer rapiden Zunahme des Zellgehaltes und damit auch der Größe der parakortikalen T-Zellareale sowie häufig auch des Lymphknotens insgesamt; das Volumen des Parakortex kann innerhalb von wenigen Tagen nach Antigenstimulierung auf das 50- oder sogar 100-fache ansteigen [5], zum Teil als Folge einer vermehrten Akkumulation von zirkulierenden Lymphozyten, zum Teil aufgrund lokaler Zellproliferation, die sich morphologisch im Auftreten von Immunoblasten äußert. Diese wiederum emigrieren und siedeln sich in anderen lymphatischen Organen an, um zur Generalisierung der Immunantwort beizutragen; eine Präsenz von Antigenen ist daher – im Gegensatz zur humoralen Immunantwort – keine zwingende Voraussetzung für den regulären Ablauf von zellvermittelten Immunreaktionen.

Bunte Pulpahyperplasie. Kennzeichen der Bunten Hyperplasie sind zahlreiche Immunoblasten im extrafollikulären Cortex, im Paracortex und in den Marksträngen mit hiluswärts zunehmender Differenzierung in Plasmazellen.

Sinushistiozytose. Die Sinushistiozytose ist kein morphologisches Reaktionsmuster mit spezieller funktioneller Bedeutung. Sie kann vielmehr sowohl bei humoralen als auch bei zellvermittelten Immunantworten zusätzlich auftreten. Obwohl sie nur eine häufige Begleiterscheinung der reaktiven Strukturveränderung des Lymphknotens ist, wurde sie hier als eigenes Reaktionsmuster benannt, weil sie in einigen Fällen im Vordergrund stand.

Nach kritischer Auswertung zeigte sich, daß sich häufig verschiedene Reaktionsmuster in ein und demselben Lymphknoten fanden. In solchen Fällen wurde das dominierende Muster für weitere Auswertungen in den Vordergrund gestellt. Lymphknoten, die außer einer leichten Keimzentrumsreaktion keine reaktiven Veränderungen zeigten, wurden als „unauffällig“ bezeichnet. Zusätzlich zu den vorgenannten Reaktionsmustern wurden Einzelbefunde gesondert vermerkt, z. B. eine Mastozytose oder Granulome. In allen Fällen wurde besonderes Augenmerk darauf gelegt, ob überhaupt eine Keimzentrumsreaktion, zumindest eben beginnender Ausprägung, zu beobachten war, um einen Hinweis für ein funktionierendes Zusammenwirken zwischen B- und T-Lymphozyten zu erhalten.

B. Milz

Die immunologischen Funktionen der Milz haben viele Gemeinsamkeiten mit denen der Lymphknoten [2], im Gegensatz zu den Lymphknoten besitzt die Milz jedoch keine afferenten Lymphgefäße. Ihre Domäne ist daher die Auseinandersetzung mit Antigenen, die im Blut zirkulieren. Es kommt bei allgemeinen Infektionen zu einer Reaktion sowohl auf hämatogen eingedrungene pathologische Organismen als auch auf Entzündungsprodukte und denaturierte Proteine. Bei der histologischen Untersuchung wurde zunächst auf das Verhältnis von weißer zu roter Pulpa geachtet. Innerhalb der weißen Pulpa wurde sodann die Keimzentrumsaktivität ermittelt. Dazu wurde das Vorkommen von Keimzentren semiquantitativ in einer vierstufigen Bewertungsskala erfaßt (0–3). Gleichzeitig wurde qualitativ die Floridität der Keimzentrumsreaktion anhand der Zellzusammensetzung des Keimzentrums sowie der Aktivität der Marginalzone, ebenfalls in einer vierstufigen Bewertungsskala erfaßt (0–3: keine/beginnend bis floride/hochfloride mit postreaktiven Veränderungen/postreaktive Transformationen). Bei Beurteilung der roten Pulpa wurde insbesondere auf den Zellgehalt (Granulocyten, Immunoblasten, Plasmazellen, Monocyten) geachtet und im übrigen in der gesamten Milzpulpa nach spe-

ziellen Veränderungen wie Granulomen, Warthin-Finkeldey-Zellen, Pigmenten etc. gefahndet.

C. Thymus

Als primäres bzw. zentrales lymphatisches Organ wurde der Thymus, verantwortlich für Proliferation und Reifung der T-Lymphozyten [9], histologisch untersucht. Die verschiedenen morphokinetischen Reaktionen des Thymus wurden wie folgt beschrieben [6]:

Akute Belastungsreaktion. Auflockerung des Rindengewebes, unscharfe Rinden-Mark-Grenze, in der Rinde Sternenhimmelzeichen, Hyperämie, lockere ödemreiche Septen mit unterschiedlichem Lymphocytegehalt.

Anpassungsreaktion. Reduzierung der Rindenbreite, relative Verbreiterung des Marks, einfache numerische Hyperplasie der Hassall'schen Körperchen, Septen jetzt auch infiltriert von Blasten und Myelocyten, teilweise auch von eosinophilen Granulocyten.

Inversionsstadium I. Umkehr der Intensität der Lymphocytenbesiedlung von Rinde und Mark mit wenig Lymphocyten in der Rinde sowie herdförmige Lymphocytenanreicherung des Marks in der Umgebung der Hassall'schen Körperchen, Septen teils kollagenisiert.

Inversionsstadium II. Wie Inversionsstadium I, jedoch diffuse Lymphocytenanreicherung des gesamten Marks.

Diese unterschiedlichen morphokinetischen Reaktionen beschreiben ein fortschreitendes Bemühen, vermehrt T-Lymphocyten in die Peripherie abzugeben, im Sinne von akut, subakut und chronisch. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Kriterien wurde bei jeder Einstufung noch berücksichtigt, inwieweit die subseptalen Rindenschichten von großen thymocytischen Blasten besiedelt werden.

Ergebnisse und Diskussion

1. Lymphknoten

In drei Fällen fanden sich keine Keimzentren. In einem dieser Fälle zeigte der Lymphknoten insgesamt keinerlei reaktive Veränderungen, in zwei dieser Fälle fand sich eine diffuse lymphatische parakortikale Hyperplasie. Bei Überprüfung

Tabelle 1. Häufigkeiten der histologischen Reaktionsmuster der regionalen Lymphknoten in den unterschiedlichen Kindsgruppen.

Kindsgruppe	Histologisches Reaktionsmuster der regionalen Lymphknoten											
	Keim-		Diffuse		Bunte		Sinus-		Sonstiges		„unauf-	
	zent-		lymphatische		Pulpa-		histio-		abs rel		fällig“	
	abs	rel	abs	rel	abs	rel	abs	rel			abs	rel
A, n = 50	9 ^a	0.18	12	0.24	9	0.18	3	0.06	0		3	0.06
B, n = 9	1	0.11	2	0.22	0		0		0		0	
C, n = 8	1	0.12	0		0		0		0		0	
D, n = 12	4	0.33	0		1	0.08	0		1 ^b	0.08	1	0.08
insg, n = 79	15	0.19	14	0.18	10	0.13	3	0.04	1	0.01	4	0.05
											32	0.40

^a Hierin enthalten ein Fall mit zusätzlicher Mastozytose sowie ein Fall mit zusätzlichen kleinen Granulomen im Bereich der Markstränge

^b Befund wie bei Zustand nach Lymphangiographie

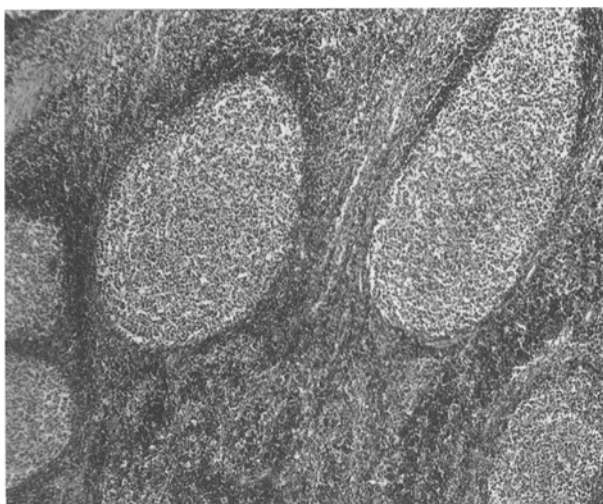


Abb. 1. Lymphknoten:
follikuläre Hyperplasie.
(HE, $\times 100$)

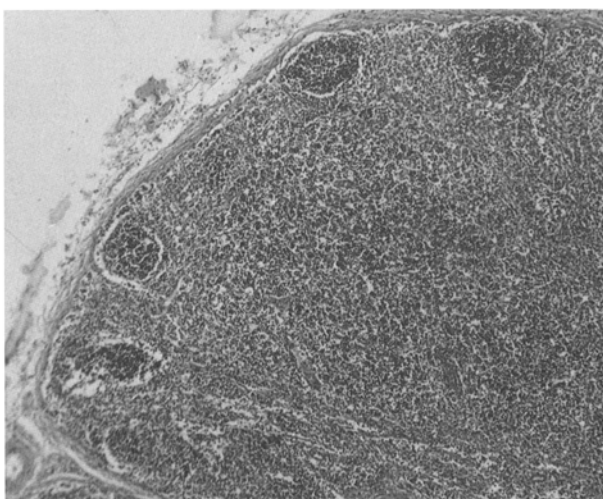


Abb. 2. Lymphknoten:
diffuse lymphatische
parakortikale Hyperplasie.
(HE, $\times 100$)

stellte sich heraus, daß die Kinder lediglich 10 bis 20 Tage alt geworden waren und offenbar noch keine Gelegenheit gehabt hatten, auf Antigenstimulation mit einer Keimzentrumsreaktion zu reagieren. Das Fehlen der Keimzentren kann daher in diesen Fällen nicht als Hinweis dafür gewertet werden, daß das Zusammenwirken zwischen B- und T-Lymphocyten gestört wäre.

Die Häufigkeiten der verschiedenen histologischen Reaktionsmuster in den unterschiedlichen Kindsgruppen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt.

Die Keimzentrumsreaktion (Abb. 1) dominiert hier in der Gruppe D („Unnatürlicher Tod“). Sie ist ein Zeichen für eine chronische lokale Antigenstimulation und stellt bei dieser Lokalisation und in diesem Alter bis zu einem gewissen Grad eine physiologische Reaktion dar. Bisweilen fanden sich auch postreaktive Veränderungen in den Keimzentren. Dies wurde aber als physiologisch gewertet und nicht gesondert aufgeführt.

Tabelle 2. Keimzentrumsaktivität der Milz, Häufigkeiten in den unterschiedlichen Kindsgruppen (*n* = 68)

Die Ziffer *vor* dem Schrägstrich bezeichnet die *Floridität* der Keimzentren:
0 = keine
1 = beginnend bis hochfloride
2 = floride mit postreaktiven Veränderungen
3 = postreaktive Transformation

Die Ziffer *hinter* dem Schrägstrich bezeichnet die *Quantität*:
0 = keine
1 = vereinzelt
2 = mäßig zahlreiche
3 = zahlreiche Keimzentren

Kindsgruppe	Keimzentrumsaktivität der Milz								
	0/0	1/1	1/2	1/3	2/1	2/2	2/3	3/1	3/2 3/3
A, <i>n</i> = 48	6	9; 2 Gr	8; 2 Gr 4 IBl 1 Mo	1 Gr		9; 2 Gr 6 IBl	8; 2 Gr 4 IBl	6	3 1
B, <i>n</i> = 7	1	1	1		1			3	
C, <i>n</i> = 4	1						2 Gr		1
D, <i>n</i> = 9	2		2; 1 IBl					1	3 1

Die Zahlen hinter dem „;“ bezeichnen die in der vorausgenannten Zahl enthaltenen Fälle mit einer Granulozytose (Gr), Immunoblastose (IBl) oder Monozytose (Mo) der roten Pulpa

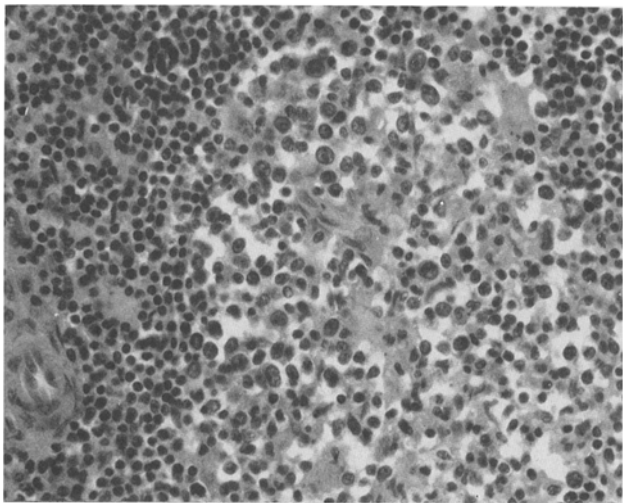


Abb. 3. Milz: florides reifes Keimzentrum. (HE, × 400)

Die diffuse lymphatische Hyperplasie (Abb. 2) sowie die Bunte Pulpahyperplasie treten in der Gruppe D in den Hintergrund. Diese Veränderungen stehen in den Gruppen der SIDS-Fälle (A und B) mehr im Vordergrund. Dies spricht für einen Infekt [7] im kindlichen Organismus: Entweder im Entsorgungsbereich des Lymphknotens (Bunte Pulpahyperplasie, vor allem bei Virusinfektionen) oder auch in anderen Regionen (diffuse lymphatische Hyperplasie als Ausdruck der zellvermittelten Immunreaktion).

Abb. 4. Milz: Keimzentrum mit postreaktiver Transformation. (HE, $\times 400$)

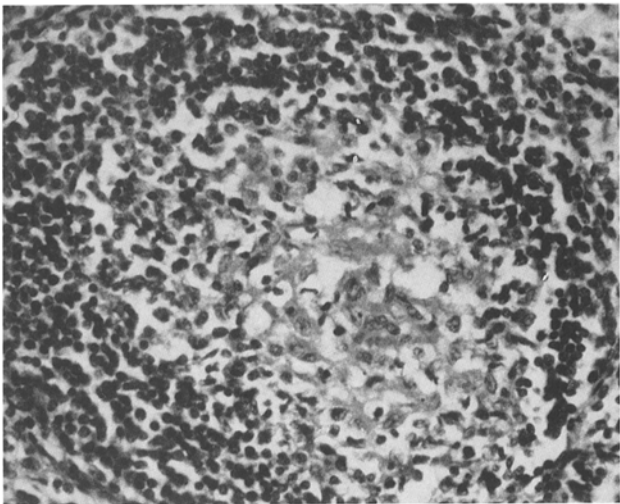


Tabelle 3. Häufigkeiten der histologischen Thymusbefunde in den unterschiedlichen Kindsgruppen

Kindsgruppe	Histologischer Thymusbefund											
	Regel-rechter Organ-befund		Akute Bela-stungs-reaktion		Anpas-sungs-reaktion		Inver-sions-stadium I		Inver-sions-stadium II		unbe-kannt	
	abs	rel	abs	rel	abs	rel	abs	rel	abs	rel	abs	rel
A, $n = 50$	4	0.08	17	0.34	18	0.36	4	0.08	1	0.02	6	0.12
B, $n = 9$	2	0.22	0	0.00	3	0.34	2	0.22	0	0.00	2	0.22
C, $n = 8$	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.13	1	0.13	6	0.74
D, $n = 12$	1	0.08	1	0.08	3	0.26	1	0.08	0	0.00	6	0.50
insg, $n = 79$	7	0.09	18	0.23	24	0.30	8	0.10	2	0.02	20	0.26

2. Milz

In vier Fällen fand sich eine relativ schwache Ausbildung der periarteriellen Lymphscheiden, vor allem der Follikel. Hier handelte es sich jedoch wiederum um Kinder im Alter von 10 bis 20 Tagen.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Keimzentrumsaktivitäten pro Kindsgruppe. Außerdem werden hier die wesentlichen Befunde in der roten Pulpa mit aufgeführt, die als zusätzliche Hinweise für ein Infektionsgeschehen im Organismus des Kindes zu werten sind.

In dieser Tabelle zeigt sich trotz niedriger Fallzahlen in den „Kontrollfällen“, daß in der Gruppe A die floriden Keimzentren (Abb. 3) überwiegen, während in den übrigen Gruppen häufiger postreaktive Transformationen (Abb. 4) zu beobachten sind.

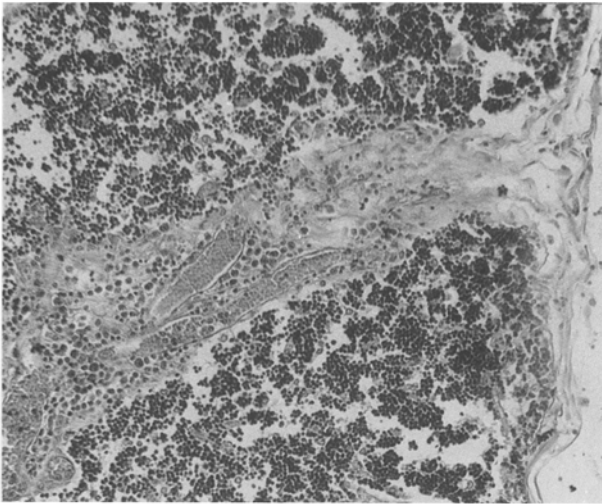


Abb. 5. Thymus:
Infiltration der Septen bei
Anpassungsreaktion. (HE,
× 240)

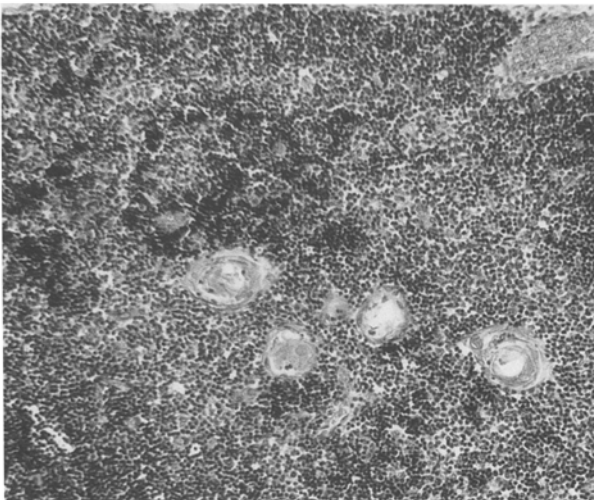


Abb. 6. Thymus:
Inversionsstadium I. (HE,
× 100)

3. Thymus

Wie die Tabelle 3 zeigt, waren die morphokinetischen Reaktionen in den einzelnen Kindsgruppen unterschiedlich.

Die akute Belastungsreaktion spielte lediglich in der Gruppe A der Kindstodesfälle eine nennenswerte Rolle. Etwas häufiger tritt in dieser Gruppe jedoch noch die Anpassungsreaktion (Abb. 5) auf. Diese Reaktion spielte jedoch auch in den übrigen Kindsgruppen eine bedeutende Rolle mit Ausnahme der Gruppe C („Infektionstodesfälle“). Hier fanden sich jeweils chronische Organveränderungen (Abb. 6).

Insgesamt ließ sich in keinem der untersuchten Fälle ein Thymusbefund darstellen, der für einen Immundefekt des T-Zellsystems sprach. Die einzelnen Thymusanteile waren gut entwickelt, auch waren immer Hassall'sche Körperchen nachweisbar.

Tabelle 4. Keimzentrumsaktivität der Milz, Häufigkeiten in den unterschiedlichen Lungenbefunden ($n = 64$)

Die Ziffer *vor* dem Schrägstrich bezeichnet die *Floridität* der Keimzentren:
0 = keine
1 = beginnend bis hochfluoride
2 = floride mit postreaktiven Veränderungen
3 = postreaktive Transformation

Die Ziffer *hinter* dem Schrägstrich bezeichnet die *Quantität*:
0 = keine
1 = vereinzelt
2 = mäßig zahlreiche
3 = zahlreiche Keimzentren

Lungenbefund zur Klassifizierung siehe [4]	Keimzentrumsaktivität der Milz							
	0/0	1/1	1/2	1/3	2/1	2/2	2/3	3/1 3/2 3/3
Klasse I, $n = 18$ (nicht entzündungstypisch)	4	2				1		5 3 1
Klasse II, $n = 20$ (typisch für Paramyxoviren oder Influenzaviren)	3	2	2; 1 Gr		1 IBl	5; 2 Gr 1 IBl	3; 1 Gr	4 1
Klasse III, $n = 11$ (entzündungstypisch, aber kein spezieller Virustyp)	1	3; 1 Gr	2; 1 Gr	1 Mo		3; 2 IBl	2; 1 IBl	
Klasse IV, $n = 14$ (Virusinfektion mit beginnender bakterieller Superinfektion)	2	3; 1 Gr	4 IBl	1 Gr		2 IBl	1 Gr	1
Klasse V, $n = 1$ (Bronchopneumonie)							1 Gr	

Die Zahlen hinter dem „/“ bezeichnen die in der vorausgenannten Zahl enthaltenen Fälle mit einer Granulozytose (Gr), Immunoblastose (IBl) oder Monozytose (Mo) der roten Pulpa

Zur Validität und Korrelation

Wegen gelegentlich unterbliebener Asservierung von Lymphknoten und Thymus war in einigen Kindsgruppen die Zahl auswertbarer Fälle vermindert. Hinweise für einen Defekt im Immunsystem ließen sich morphologisch an den untersuchten lymphatischen Organen mit den Methoden der klassischen Histomorphologie nicht finden. Hier sollen immunhistochemische Untersuchungen erfolgen, um die T-Zelluntergruppen sowie die verschiedenen T-Zellreifungsstufen darzustellen.

Insgesamt läßt sich jedoch feststellen, daß die morphologischen Reaktionsmuster der lymphatischen Organe in den Fällen des plötzlichen Kindstodes häufiger als in den Kontrollfällen für ein akutes Infektionsgeschehen im kindlichen Organismus sprechen. Dies ist in Übereinstimmung zu bringen mit den histologischen Lungenbefunden der Kinder. Hier fanden sich wesentlich häufiger die Zeichen einer viralen Lungenentzündung als in den Kontrollfällen [4].

Wieweit hier eine Korrelation vorliegt, wird aus Tabelle 4 deutlich. In dieser Tabelle wird die Keimzentrumsaktivität der Milz den unterschiedlichen Lungenbefunden [4] gegenübergestellt.

Es zeigt sich hier bei den nicht entzündungstypischen Lungenveränderungen in der überwiegenden Zahl der Fälle entweder keine Keimzentrumsaktivität oder postreaktiv transformierte Keimzentren. Nur in vier von 18 Fällen (= 27,8%) ließen sich floride Keimzentren nachweisen. Bei den entzündungstypischen Lungenveränderungen hingegen überwiegen eindeutig die floriden Keimzentren. Sie fanden sich in 34 von 46 Fällen (= 73,9%).

Dies mag als Hinweis dafür gedeutet werden, daß in vielen Fällen die entzündlichen Lungenveränderungen einen nachweisbaren Einfluß auf den Gesamtorganismus des Kindes gehabt haben. Ob und inwiefern diesem Einfluß eine todesursächliche Bedeutung beizumessen ist, wurde an dieser Stelle diskutiert [4].

Literatur

1. Althoff H (1980) Sudden infant death syndrome (SIDS). Fischer, Stuttgart New York
2. Battisto JR, Streili SW (1976) Immunoaspects of the spleen. Elsevier North Holland, Bio-med Press, Amsterdam New York Oxford
3. Cottier H, Turk J, Sobin L (1973) A proposal for a standardized system of reporting human lymphnode pathology in relation to immunological function. J Clin Pathol 26:317–331
4. Entrup M, Brinkmann B (1990) Histologische Lungenbefunde beim plötzlichen Kindstod. Z Rechtsmed 103: 425–433
5. Fitch FW, Hunter RL jr (1978) Histology of immune responses. In: Santer M, Talmage DP, Rose B, Austen KF, Vaughan JH (eds) Immunological diseases, vol 1. Little, Brown and Cie, Boston, pp 81–104
6. Kloos K, Vogel M (1974) Kyematopathologie. Thieme, Stuttgart
7. Lennert K, Schwartz E, Krüper G (1981) Lymphknotenveränderungen durch Virusinfektionen. Verh Dtsch Ges Pathol 65: 151–171
8. Meyer EM (1980) Reaktionsmuster der lymphatischen Organe unter Immunstimulation, Immunsuppression und während der Carcinogenese im Tierexperiment. Habilitation, Westfälische Wilhelms-Universität Münster
9. Müller-Hermelink HK (1986) The human thymus. Springer, Berlin Heidelberg New York
10. Thorbecke G, Lerman SP (1976) Germinal centers and their role in immune responses. In: Reichard SM, Escobar MR, Friedman H (eds) The reticuloendothelial system in health and disease. Adv Exp Med Biol, vol 73 A. Plenum Press, New York London, pp 83–95