

Morphologische Untersuchungen von Lymphknoten und Thymus in der Frühphase der SIV-Infektion bei Rhesus-Affen¹

Morphological Alterations of Lymph Nodes and Thymus during the early Course of SIV-Infektion of *M. mulatta*

J. G. MÜLLER², CHRISTIANE STAHL-HENNIG (a. G.)³, A. RETHWILM (a. G.)⁴, C. KNEITZ (a. G.)⁵, T. KERKAU (a. G.)⁵, B. SCHMAUSER (a. G.)⁵, C. SCHINDLER (a. G.)², V. KRENN (a. G.)², V. TERMEULEN (a. G.)⁴ und H. K. MÜLLER-HERMELINK²

Summary

Rhesus monkeys (*M. mulatta*) were i.v. infected with SIVmac251. Three phases of lymph node changes were observed. 1: physiological follicular hyperplasia (3 and 6 weeks p.i.). 2: Alterations of germinal centers: loss of follicular mantle zone, fragmentation or sclerosis (12 and 24 weeks p.i.). 3: Partial depletion of T-lymphocytes, accumulation of plasma cells, increased numbers of syncytial giant cells, hemophagocytosis in the sinuses (about 1 year p.i.). The thymus of the juvenile animals showed first changes 12 and 24 weeks after infection with focal loss of immature (and Ki-67 positive) cortical thymocytes, leading to severe accidental involution of the thymuses one year after infection and reduced numbers of Hassalls corpuscles. These investigations show the value of this animal model for the study of morphology and pathogenesis of AIDS.

Einleitung

In den ersten, klinisch zumeist asymptomatischen Jahren nach Infektion durch HIV kommt es bereits zur intensiven Auseinandersetzung des Organismus mit dem Virus. Beteiligt sind hierbei viele Organe bzw. Zellarten: Zunächst natürlich die Lymphknoten (DIEBOLD 1985, BIBERFELD 1987, TENNER-RACZ 1988, GERSTOFT 1989, ÖST 1989) aber auch das Knochenmark (FOLKS 1988, DAVIS 1991, KITAGAWA 1991), das Makrophagensystem (GENDELMAN 1989, FINBLOOM 1991, KALTER 1991) und wahrscheinlich auch weitere innere Organe. Erst wenn die Auseinandersetzung mit dem Virus für den Wirt verloren ist, wird der Patient symptomatisch. Dann erhält der Pathologe die Chance, Gewebe zu untersuchen. Um aber die Pathogenese der Infektion klären zu können, wären systematische Untersuchungen aller oben genannten Organsysteme zu definierten Zeitpunkten nach Infektion erforderlich. Derartige Untersuchungen sind beim Menschen naturgemäß nicht durchführbar – sie würden aber erst die Voraussetzungen schaffen, das enorme Wissen über die HIV-Infektion *in-vitro* auf die Situation *in-vivo* zu übertragen, eventuelle neue Therapiekonzepte entwickeln und dann auch testen zu können (MCCUNE 1991).

Unter den tierexperimentellen Modellen für die HIV-Infektion des Menschen (HIV-1 Infektion z. B. von SCID-Mäusen; MVV – maedi visna virus – Infektion von Schafen; BIV – bovine immunodeficiency virus – Infektion von Rindern; FIV – feline immunodeficiency virus – Infektion von Katzen, u. a., Übersicht bei LETVIN 1990 a) zeigt die Infektion von Rhesus-Affen mit dem SIV – simian immunodeficiency virus – sowohl virologisch als auch vom Zell-Tropismus des Virus und im Krankheitsverlauf die größten Ähnlichkeiten zur HIV-Infektion des Menschen (HUNT 1983, DANIEL 1985). Ultrastrukturell ist SIV nicht von

¹ Gefördert durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT-Verbundprojekt SIV).

² Pathologisches Institut Würzburg.

³ Institut für Virologie Göttingen.

⁴ Institut für Virologie Würzburg.

⁵ Institut für Immunologie Würzburg.

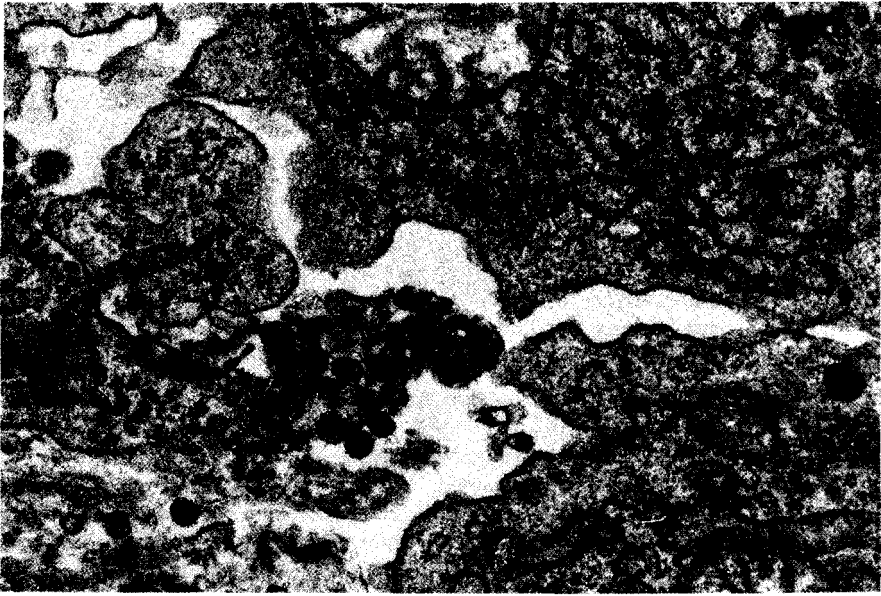


Abb. 1a: Ultrastruktureller Nachweis von SIV im Gewebe (Lunge, 1 Jahr nach Infektion). 35 000fach.

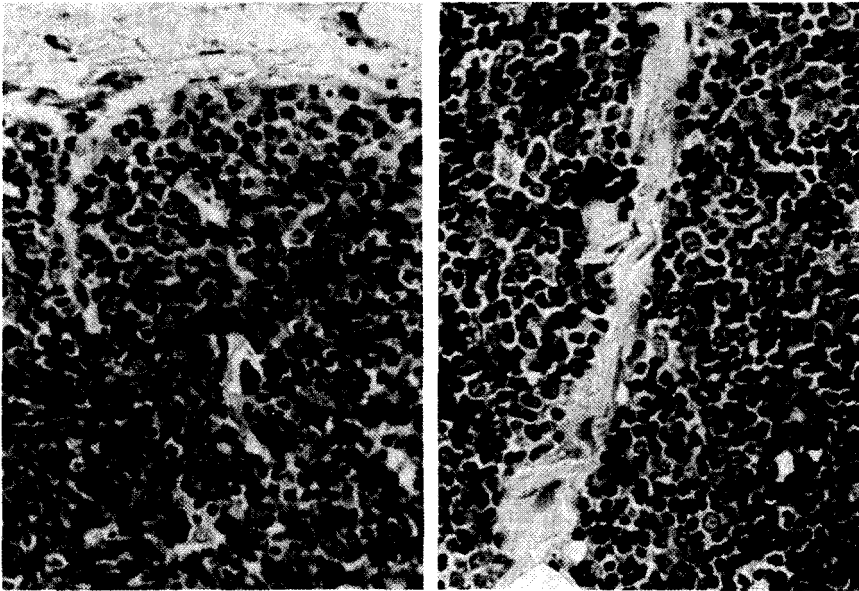


Abb. 1b: Thymus 12 Wochen (links) und 24 Wochen (rechts) nach Infektion: Im Vergleich zu den Kontrollen Verlust unreifer Thymozyten in der äußeren kortikalen Zone und Auftreten kleinkerniger (reifer bzw. einfach-positiver) Lymphozyten zwischen den Epithelzellen (HE, 80fach).

HIV zu unterscheiden (Abb. 1 a), die Genanordnung ist weitgehend identisch (WONG-STAAAL 1990), und es besteht eine hohe Nukleotidhomologie zu HIV-2 und auch zu HIV-1, so daß diese Viren wahrscheinlich «erst kürzlich» von einem gemeinsamen Vorfahren entstanden sind (LOWENSTEIN 1986, MURPHEY-CORB 1986, HIRSCH 1989, EMAU 1991).

Über die Rolle des Thymus während der HIV- oder SIV-Infektion ist nichts bekannt, denn die im Obduktionssaal bei Erwachsenen (SEEMAYER 1984, SAVINO 1986, SCHUURMAN 1989) und auch bei Kindern (JOSHI 1984, 1985) regelmäßig zu beobachtende schwere akzidentelle Thymusinvolution wird auch bei Obduktionen von Patienten mit Tumorkachexie oder anderen schweren Erkrankungen beobachtet. Als möglicher Unterschied wurde eine Schädigung des Thymusepithels (SAVINO 1986) mit Verlust Hassallscher Körperchen (SEEMAYER 1984) diskutiert und in Verbindung zu gleichartigen Schädigungen des Thymusepithels bei GVHD nach Knochenmarktransplantation (MÜLLER-HERMELINK 1987) gebracht. Zumindest *in-vitro* sind auch bereits dreifach-negative Thymozyten (Cd3-, CD4-, CD8-) infizierbar (SCHNITTMAN 1990, DEROSSI 1990). Von NUMAZAKI (1989) wurde auch eine Infektion menschlicher Thymusepithelien mit HIV-1 *in vitro* beschrieben. Von SIV-infizierten Makakken wurde bislang nur über eine schwere Thymusatrophie in der Spätphase der Infektion berichtet (LETVIN 1990 b).

Material und Methoden

Die Tiere (*M. mulatta*) leben im deutschen Primatenzentrum in Göttingen unter tierärztlicher Aufsicht. Tierställe, Operationssaal und Obduktionsraum entsprechen den Sicherheitsbedingungen eines P3-Labors. Alle Tiere wurden intravenös mit 1 ml der SIV-mac251-Stammlösung erfolgreich infiziert, was durch Virusrückisolierung aus dem Blut kontrolliert wurde. Zur Untersuchung der Frühphase wurde nach 1, 3, 6, 12 und 24 Wochen jeweils 1 Tier unter Ketanest-Narkose getötet. 6 weitere Tiere hatten das Vollbild von AIDS ausgebildet, so daß zusammen mit den 4 Kontrolltieren bislang 15 Tiere untersucht wurden. Von weiteren 10 Tieren, die noch leben, wurden Lymphknotenbiopsien durchgeführt. Blut, Liquor und die Organe wurden steril für immunologische, virologische und morphologische Untersuchungen (Nativgewebe, Elektronenmikroskopie, und Paraffingewebe) asserviert.

Nicht alle Antikörper, die für die Immunphänotypisierung menschlichen Gewebes zur Verfügung stehen, reagieren auch mit den jeweiligen Zellen der Rhesusaffen (JONKER 1990). Unter den getesteten Antikörpern zeigten die folgenden eine ausreichende Kreuzreaktivität: CD3 (FN 18, M. JONKER), CD4 (Okt 4), CD8 (Okt8, Leu2a), folliculäre dendritische Zellen (KiM 4 P), Makrophagen (Ki M 8), proliferierende Zellen (Ki 67), B-Lymphozyten (L 26, Dako), Epithelzellen (35 β H8, Enzo), Muskulator (Desmin, Dako), sowie ein monoklonaler Antikörper gegen SIVenv (KK8, AIDS Reagent Project, Dr. K. KENT).

Die SIV-Lymphadenopathie

Die Lymphadenopathie nach SIVmac-Infektion wurde bislang nur in der Spätphase der Infektion untersucht (CHALIFOUX 1987, BASKIN 1988, RINGLER 1989, WYAND 1989). Für unseren Versuch wurden sämtliche Lymphknoten nach Regionen getrennt histologisch untersucht. Die einzelnen Veränderungen wie folliculäre lymphatische Hyperplasie, bunte Pulphyperplasie, Plasmozytose, Verlust des Follikelmantels, Aufsplitterung der Keimzentren, regressive Veränderungen der Keimzentren, sowie Ausmaß der Depletion der T-Zone wurden semiquantitativ im Vergleich zu den Lymphknoten der jeweils entsprechenden Regionen der Kontrolltiere ausgewertet (Abb. 2). Parallel dazu wurden die Lymphknoten immunhistochemisch ausgiebig untersucht und flowzytometrisch eine quantitative Analyse insbesondere der T-Zell-Subpopulationen durchgeführt. Die im Tierexperiment mögliche genaue zeitliche Zuordnung läßt 3 Phasen unterscheiden: 1. Bereits drei Wochen nach Infektion ist im Vergleich zu den Kontrollen eine erhebliche Lymphknotenschwellung aufgrund einer folliculären lymphatischen Hyperplasie zu beobachten. Nach 3–6 Wochen kommt es zusätzlich zur Vermehrung von Immunoblasten im Parakortex. Dieses Bild entspricht also der physiologischen humoralen Immunreaktion, wie sie auch nach anderen viralen Infekten beobachtet wird, und korreliert mit der immunologisch nachweisbaren, ganz massiven Antikörper-Produktion gegen das Virus (AMADORI 1989, PAHWA 1989, AMADORI 1991). Sie

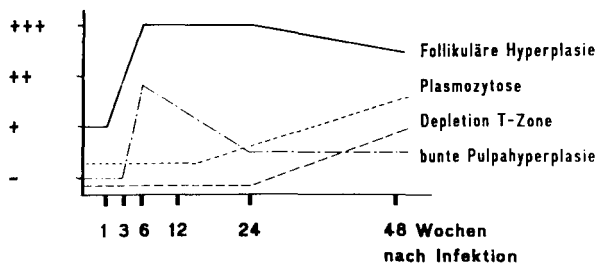


Abb. 2: Veränderungen der Lymphknoten in der Frühphase des SIVmac-Infektion.

klingt dann aber nicht ab, sondern geht nach etwa 12 Wochen in die 2. Phase der Lymphadenopathie über: die Follikel verlieren den Follikelmantel, es kommt zur Aufspaltung der Keimzentren, und es treten vermehrt sklerosierte Keimzentren auf. Erst bei den Tieren in der Spätphase, etwa 1 Jahr nach Infektion werden als 3. Phase eine Verschmälerung der T-Zone, eine Hämophagozytose, eine Plasmozytose sowie syncytiale Riesenzellen beobachtet. Immunhistochemisch sind bislang nur einzelne SIV-positive Zellen in den Lymphknoten nachweisbar.

Thymusveränderungen in der Frühphase der SIV-Infektion

Wie in Tabelle 1 gezeigt, ist im Thymus bereits 1 Woche nach Infektion Virus kulturell nachweisbar. Dies korreliert mit dem Auftreten syncytialer Riesenzellen, in denen ultrastrukturell das Virus ebenfalls nachgewiesen wurde. Erste morphologisch faßbare Veränderungen des Thymus treten 12 Wochen nach Infektion auf. Es handelt sich dabei um einen Verlust unreifer T-Zellen im äußeren Kortex, mit Auftreten kleinkerniger, Ki 67 negativer, also reifer T-Zellen (Abb. 1 b). Offenbar liegt hier das Frühstadium der Thymusinvolution vor, das somit auftritt, bevor es in den Lymphknoten zur Atrophie der T-Zone kommt und bevor die Tiere klinisch krank werden. Bei den Tieren in der Endphase der Erkrankung hatte sich dann jeweils eine schwere akzidentelle Involution ausgebildet, wobei aber nicht nur ein weitgehender Schwund an Lymphozyten, sondern auch eine deutliche Reduktion der Zahl Hassallscher Körperchen auftrat.

Tab. 1: Veränderungen des Thymus in der Frühphase der SIVmac-Infektion.

Wochen nach Infektion	Nachweis von SIV mit				Riesenzellen	Follikel	kortikale Depletion
	IH	ISH	EM	<i>in vitro</i>			
1	-	n.d.	-	+	-	-	-
3	+	n.d.	-	+	-	+	-
6	+	n.d.	-	+	+	-	-
12	+	n.d.	-	+	+	-	+
24	+	n.d.	-	+	-	+	+
21	+	n.d.	+	+	+	+	+++
52	+	n.d.	+	n.d.	+	-	+++
Kontrollen 1 + 2	+	-	-	-	-	-	-

Schlußfolgerungen

Systematische Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten der Frühphase der HIV-Infektion des Menschen und der SIV-Infektion von Rhesus-Affen wurden bislang nicht publiziert. Unser Tierversuch, der im Rahmen des BMFT-Verbundprojektes SIV gefördert wird,

ist noch nicht abgeschlossen. Schwierigkeiten bereitet insbesondere noch der immunhistochemische Virusnachweis, da der Antikörper gegen SIVenv (KK8) eine Kreuzreaktion auch mit Normalgewebe zeigt. Dies wurde auch für eine Vielzahl von Antikörpern gegen verschiedene Determinanten von HIV beschrieben (GOLDING 1988, PARRAVICINI 1988, YAMADA 1991) und als Ausdruck eines «molekularen Mimikry» des Virus und als mögliche Ursache gelegentlich beobachteter Autoimmunphänomene während der HIV-Infektion diskutiert (DECLERCK 1988, KOPELMAN 1988). Andererseits ist die Kreuzreaktivität der bislang getesteten Antikörper gegen HIV mit SIV nicht ausreichend, so daß den Untersuchungen der *in-situ*-Hybridisierung besonderes Gewicht zukommen wird. Wie die bisherigen Ergebnisse aber zeigen, ist die Infektion von *M. mulatta* mit SIVmac251 ein besonders gut geeignetes tierexperimentelles Modell, um die Morphologie und Pathogenese des erworbenen Immundefektsyndroms AIDS untersuchen zu können.

Literatur

AMADORI, A., R. ZAMARCHI, V. CIMINALE, A. DEL MISTRO, S. SIERVO, A. ALBERTI, M. COLOMBATTI, and L. CHIECO-BIANCHI: HIV-1 specific B-cell activation. A major constituent of spontaneous B-cell activation during HIV-1 infection. *J. Immunology* 143, 2146–2152 (1989). – AMADORI, A., R. ZAMARCHI, M. L. VERONSE, M. PANOZZO, A. BARELLI, A. BORRI, M. SIRONI, F. COLOTTA, A. MANTOVANI, and L. CHIECO-BIANCHI: B-cell activation during HIV-1 infection. II. Cell-to-cell interactions and cytokine requirement. *J. Immunology* 146, 57–62 (1991). – BASKIN, G. B., M. MURPHEY-CORB, F. A. WATSON, and E. N. MARIN: Necropsy findings in rhesus monkeys experimentally infected with cultured simian immunodeficiency virus (SIV)/delta. *Vet. Pathol.* 25, 456–467 (1988). – BIBERFELD, P., K. J. CHAY, and L. M. MARSELLE et al.: HTLV-III expression in infected lymph nodes and relevance to pathogenesis of lymphadenopathy. *Am. J. Pathol.* 123, 436–442 (1986). – McCUNE, J. M.: HIV-1: The infective process in vivo. *Cell* 64, 351–363 (1991). – CHALIFOUX, L. V., D. J. RINGLER, N. W. KING, P. K. SEHGAL, R. C. DESROSIERS, M. C. DANIEL, and N. L. LETVIN: Lymphadenopathy in macaques experimentally infected with the simian immunodeficiency virus (SIV). *Am. J. Pathol.* 128, 104–110 (1987). – DECLERCK, L. S., M. M. COUTTENYE, M. E. DEBROE, and W. J. STEVENS: Acquired immunodeficiency syndrome mimicking Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 31, 272–275 (1988). – DANIEL, M. D., N. L. LETVIN, N. W. KING, M. KANNAGI, P. K. SEHGAL, R. D. HUNT, P. J. KANKI, M. ESSEW, and R. C. DESROSIERS: Isolation of T-cell tropic HTLV-III-like retrovirus from macaques. *Science* 228, 1201–1206 (1985). – DAVIS, B. R., D. H. SCHWARTZ, J. C. MARX, C. E. JOHNSON, J. M. BERRY, J. LYDING, T. C. MERIGAN, and A. ZANDER: Absent or rare human immunodeficiency virus infection of bone marrow stem/progenitor cells in vivo. *J. Virology* 65, 1985–1990 (1991). – DIEBOLD, J., C. MARCHE, J. AUDOIN, J. P. AUBERT, A. LE TORUNEAU, C. BOUTON, M. REYNES, J. WIZNIAK, F. CAPRON, and V. TRICOTTET: Lymph node modification in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or with AIDS related complex (ARC). A histological, immuno-histopathological and ultrastructural study of 45 cases. *Path. Res. Pract.* 180, 590–611 (1985). – EMAU, P., H. M. McCLURE, M. ISAHAKIA, J. G. ELSE, and P. N. FULTZ: Isolation from African Sykes' monkeys (*cercopithecus mitis*) of a lentivirus related to human and simian immunodeficiency viruses. *J. Virology* 65, 2135–2140 (1991). – FINBLOOM, D. S., D. L. HOOVER, and M. S. MELTZER: Binding of recombinant HIV coat protein gp120 to human monocytes. *J. Immunology* 146, 1316–1321 (1991). – FOLKS, T. M., S. W. KESSLER, J. M. ORENSTEIN, J. S. JUSTEMENT, E. S. JAFFE, and A. S. FAUCI: Infection and replication of HIV-1 in purified progenitor cells of normal human bone marrow. *Science* 242, 919–922 (1988). – GENDELMAN, H. E., J. M. ORENSTEIN, L. M. BACA, B. WEISER, H. BURGER, D. C. KALTER, and M. J. MELTZER: The macrophage in the persistence and pathogenesis of HIV infections. *AIDS* 3, 475–495 (1989). – GERSTOFT, J., G. PALLESEN, L. R. MATHIESEN, C. PEDERSEN, J. GAUB, and B. O. LINDHARDT: The value of lymph node histology in human immunodeficiency virus related persistent generalized lymphadenopathy. *APMIS Suppl.* 8, 24–27 (1989). – GOLDING, H., F. A. ROBEY, and F. T. GATES III et al.: Identification of homologous regions of human immunodeficiency virus 1 gp41 derived peptide and human MHC class II beta-1 domain. 1. monoclonal antibodies against the gp41 derived peptide and patients sera react with native HLA class II antigens, suggesting a role for autoimmunity in the pathogenesis of acquired immune deficiency syndrome. *J. Exp. Med.* 167, 914–923 (1988). – HIRSCH, V., N. RIEDEL, H. KORNFIELD, P. F. KANKI, M. ESSEX, and J. L. MULLINS: Cross-reactivity to human T-lymphotropic virus type III lymphadenopathy-associated virus and molecular cloning of simian T-cell lymphotropic virus type III from African green monkeys. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 9754–9758 (1987). – HIRSCH, V. M., R. A. OLMSTED, M. MURPHEY-CORB, R. H. PURCELL, and P. R. JOHNSON: An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature* 339, 389–392 (1989). – HUNT, R. D., BLAKE, B. J., L. V. CHALIFOUX, P. K. SEHGAL, N. W. KING, and N. LETVIN: Transmission of naturally occurring lymphoma in

macaque monkeys. Proc. Natl. Acad. Sci. 80, 5085–5089 (1983). – JONKER M. and W. SLINGERLAND: Reactivity of mAb specific for human CD markers with rhesus monkey leucocytes. In: Leucocyte Typing IV, pp. 1058–1063 (1990). – JOSHI, V. V., J. M. OLESKE, A. B. MINNEFOR, R. SINGH, T. BOKHARI, and R. H. RAPKIN: Pathology of suspected acquired immune deficiency syndrome in children: a study of eight cases. Pediatric Pathology 2, 71–87 (1984). – JOSHI, V. V. and J. M. OLESKE: Pathologic appraisal of the thymus gland in acquired immunodeficiency syndrome in children. A study of four cases and a review of the literature. Arch. Path. Lab. Med. 109, 142–146 (1985). – KALTER, D. C., M. NAKAMURA, J. A. TURPIN, L. M. BACA, D. L. HOOVER, C. DIEFENBACH, P. RALPH, H. E. GENDELMAN, and M. S. MELTZER: Enhanced HIV replication in macrophage colony-stimulating factor-treated monocytes. J. Immunology 146, 298–306 (1991). – KITAGAWA, M., A. A. LACKNER, D. J. MARTFELD, M. B. GARDNER, and S. DANDEKARK: Simian immunodeficiency virus infection of macaque bone marrow macrophages correlates with disease progression *in vivo*. Am. J. Path. 138, 921–930 (1991). – KOPELMAN, R. G. and S. ZOLLA-PYZNER: Association of human immunodeficiency virus infection and autoimmune phenomena. Am. J. Med. 84, 82–88 (1988). – LETVIN, N. L.: Animal models for AIDS. Immunology Today 11, 322–326 (1990 a). – LETVIN, N. L. and N. W. KING: Immunologic and pathologic manifestations of the infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus of macaques. J. Acquired Immune Defic. Syndromes 3, 1023–1040 (1990 b). – LOWENSTEIN, L. J., N. C. PEDERSEN, and J. HIGGINS et al.: Seroepidemiologic survey of captive Old World primates for antibodies to human and simian retroviruses, and isolation of a lentivirus from sootey mangabeys (*Cercocebus atys*). Int. J. Cancer 38, 563–574 (1986). – MÜLLER-HERMELINK, H. K., G. E. SALE, B. BORISCH, and R. STORB: Pathology of the thymus after allogeneic bone marrow transplantation in man. A histologic immunohistochemical study of 36 patients. Am. J. Path. 129, 242–256 (1987). – MURPHEY-CORB, M., L. N. MARTIN, S. R. RANGAN, G. B. BASKIN, B. J. GORMUS, R. H. WOLF, W. A. ANDES, M. WEST, and R. C. MONTELARO: Isolation of an HTLV-III related retrovirus form macaques with simian AIDS and its possible origin in asymptomatic manglebeys. Nature 321, 435–437 (1986). – NUMAZAKI, K. X. Q. BAI, H. GOLDMAN, I. WONG, B. SPIRA, and M. A. WAINBERG: Infection of cultured human thymic epithelial cells by human immunodeficiency virus. Clin. Immunol. Immunopathol. 51, 185–195 (1989). – ÖST, A., C. D. BARONI, P. BIBERFELD, J. DIEBOLD, A. MORAGAS, H. NOEL, G. PALLESEN, P. RACZ, M. SCHIFFER, K. TENNER-RACZ, and J. G. VAN DEN TWEEL: Lymphadenopathy in HIV infection: histological classification and staging. APMIS Suppl. 8, 7–15 (1989). – PAHWA, S., N. CHIRMULE, C. LEOMBRUNO, W. LIM, R. HARPER, R. BHALLA, R. PAHWA, R. P. NELSON, and R. A. GOOD: *In vitro* synthesis of human immunodeficiency virus-specific antibodies in peripheral blood lymphocytes of infants. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 7532–7536 (1989). – PARRAVICINI, C. L., D. KLATZMANN, P. JAFFRAY, G. COSTANZI, and J. C. GLUCKMAN: Monoclonal antibodies to the human immunodeficiency virus p18 protein cross-react with normal human tissues. Aids 2 (3), 171–177 (1988). – DEROSSI, A., M. L. CALABRO, M. PANOZZO, D. BERNARDI, B. CARUSO, G. TRIDENTE, and L. CHIECO-BIANCHI: *In vitro* studies of HIV-1 infection in thymic lymphocytes: a putative role of the thymus in AIDS pathogenesis. AIDS Res. Hum. Retroviruses 6, 287–298 (1990). – RINGLER, D. J., M. S. WYAND, D. G. WALSH, J. J. MACKEY, L. V. CHALIFOUX, M. POPOVIC, A. A. MINASSIAN, P. K. SEHGAL, M. C. DANIEL, R. C. DESROSIERS, and N. W. KING: Cellular localization of simian immunodeficiency virus in lymphoid tissues. I. Immunohistochemistry and electron microscopy. Am. J. Pathol. 134, 373–383 (1989). – SAVINO, W., M. DARDENNE, C. MARCHE, D. TROPHILME, J. M. DUPUY, D. PEKOVIC, N. LAPOINTE, and J. B. BACH: Thymic epithelium in AIDS. An immunohistologic study. Am. J. Pathol. 122, 302–307 (1986). – SCHNITTMAN, S. M., S. M. DENNING, J. J. GREENHOUSE, J. S. JUSTEMENT, M. BASELER, J. KURTZBERG, B. F. HAYNES, and A. S. FAUCI: Evidence for susceptibility of intrathymic T-cell precursors and their progeny carrying T-cell antigen receptor phenotypes TCR alpha beta + and TCR gamma delta + to human immunodeficiency virus infection: a mechanism for CD4+ (T4) lymphocyte depletion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 7727–7731 (1990). – SCHURMAN, H. J., W. J. KRONE, R. BROEKHUIZEN, J. VAN BAARLEN, P. VAN VEEN, A. L. GOLDSTEIN, J. HUBER, and J. GOUDSMIT: Thy thymus in acquired immune deficiency syndrome. Comparison with other types of immunodeficiency diseases, and presence of components of human immunodeficiency virus type 1. Am. J. Pathol. 134, 1329–1338 (1989). – SEEMAYER, T. A., A. C. LAROCHE, P. RUSSO, R. MALEBRANCHE, E. ARNOUX, J. M. GUERIN, G. PIERRE, J. M. DUPUY, J. G. GARTNER, W. S. LAPP, T. J. SPIRA, and R. ELIE: Precocious thymic involution manifest by epithelial injury in the acquired immune deficiency syndrome. Hum. Path. 15, 469–474 (1984). – TENNER-RACZ, K., P. RACZ, H. SCHMIDT, M. DIETRICH, P. KERN, A. LOUE, S. GARTNER, and M. POPOVIC: Immunohistochemical, electron microscopic and *in situ*-hybridization evidence for the involvement of lymphatics in the spread of HIV-1. AIDS 2, 299–309 (1988). – WONG-STAAL, F.: Human immunodeficiency viruses and their replication. In: FIELDS B. N., KNIPE D. M. (Eds.): Virology, 2nd edition. Raven Press Ltd., New York 1990, pp. 1529–1543 (1990). – WYAND, M. S., D. J. RINGLER, Y. M. NAIDU, M. MATTMULLER, L. V. CHALIFOUX, P. K. SEHGAL, M. C. DANIEL, R. C. DESROSIERS, and N. W. KING: Cellular localization of simian immunodeficiency virus in lymphoid tissues. II. *In situ*-hybridization. Am. J. Path. 134, 385–393 (1989). – YAMADA, M., A. ZURBRIGGEN, B. A. OLDSTONE, and R. S. FUJINAMI: Common immunologic determinant between human immunodeficiency virus type 1 gp41 and astrocytes. J. Virology 65, 1370–1376 (1991).