

(Aus dem Städtischen Tuberkulosekrankenhaus Waldhaus Charlottenburg in Sommerfeld [Osthavelland]) — Ärztlicher Direktor: Dr. *Ulrich* — und dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Westend, Charlottenburg. — Prosektor: Prof. *Ceelen*.)

Beiträge zur Histologie der Exsudatzellen bei käsiger Pneumonie.

Von
W. Pagel.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Februar 1925.)

Angeregt durch eigene, in vorstehender Arbeit mitgeteilte Untersuchungen über das histochemische Verhalten der großen Elemente des verkäsenden Alveolarexsudates sowie durch die Ausführungen *Castrén*s betreffend den Bau der Tuberkelzellen, unterwarfen wir die feinere Morphologie der Exsudatzellen einer eingehenderen Untersuchung. Dabei glauben wir zu Ergebnissen gelangt zu sein, die über den Rahmen speziell-pathologischen Interesses hinaus einen Einblick in die pathologische Biologie der Zelle von allgemeinerer Bedeutung gestatten.

Wir gingen so vor, daß wir möglichst frühzeitig (frühestens $\frac{1}{2}$ Stunde) nach dem Tode entnommenes, käsig pneumonisches Gewebe vom Menschen und entsprechendes lebensfrisches Material von Meerschweinchen (s. u.)

1. In sublimathaltigen Fixierungsflüssigkeiten (meist dem *Zenkerschen* Gemisch mit oder ohne Essigsäurezusatz),

2. In Formol-Müller,

3. In alkoholischer Arseniksäurewasserformollösung nach *Golgi*,

4. In 10proz. Formalin

fixierten.

Die unter 1 genannten Stücke wurden mit *Heidenhainschem* Hämatoxylin in der üblichen Weise gefärbt. Das in Formol-Müller fixierte, bis zu 2 mm dicke Material ging nach 24 Stunden für 2 Tage in reine Müllersche Lösung über, um dann nach *Schridde* nachosmiert und mit dem modifizierten *Altmann-Schridde*-Verfahren nach *Galeotti-Pappadia* behandelt zu werden.

Die nach *Golgi* fixierten Stücke endlich wurden in der üblichen Weise versilbert und vergoldet.

Die eben genannten, komplizierteren Methoden, die wir anwandten, finden sich bei *Castrén* ausführlich zusammengestellt. Eine eingehendere Beschreibung derselben erübrigt sich deshalb.

Von dem Formalinmaterial wurden nach Paraffin- und Celloidineinbettung Schnitte mit Hämalaun-Eosin, nach *van Gieson*, *Unna-Pappenheim* sowie mit polychromem Methylenblau und mit *Pappenheims* Panchromfärbung gefärbt. Es ergab sich folgendes:

In denjenigen *Exsudatzellen*, die reichlichere *Ablagerungen von Fett und Lipoid noch nicht erkennen lassen*, erzielte man mit der *Heidenhain-Färbung* die Darstellung eines feinen Zellennetzwerkes, dessen Knotenpunkte von groben *Körnern* gebildet wurden, sowie des *Zentralapparates* nicht selten. Letzterer bestand aus 2—3, durch feine basophile Brücken verbundenen tiefschwarzen Gebilden, ähnlich *Centrosomen*.

Das Innenplasma der *bereits Fett enthaltenden Exsudatzellen* besteht zum großen Teil, zuweilen völlig aus den um den Kern als Zentrum oder zu diesem exzentrisch angeordneten Fetttröpfchen. Diese bilden eine *margueritenähnliche Figur*.

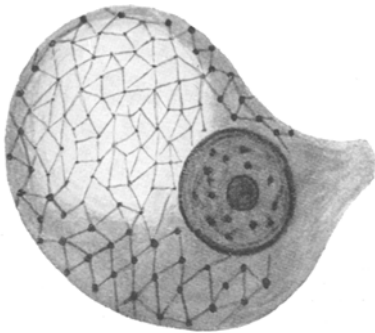


Abb. 1¹⁾. Exsudatzelle mit fuchsingierigen Körnern, Netzwerk und Innenplasma. Färbung nach *Galeotti-Pappadia*, Zeiss apochrom, Obj. hom. Imm. Ap. 1,5 mm. Komp. Ok. 18²⁾. Vergr. 2400fach. Die fuchsinophilen Körner und das Netzwerk sind statt rot in Schwarz wiedergegeben.

Innerhalb dieser Fetttröpfchen ist in fast allen Fällen mit der Färbung nach *Galeotti-Pappadia* an osmiertem Material je ein mehr oder weniger *dunkelrotes Körnchen*, manchmal auch in größeren Vakuolen deren mehrere nachweisbar. Unter den Vakuolen fällt fast in jeder Zelle eine größere auf mit besonders stark gefärbten Körnchen, gewöhnlich 2 oder 3. Die Ähnlichkeit dieser Gebilde mit Mikrozentren ist auffallend.

In den fetthaltigen Exsudatzellen erschien also das Fetttröpfchen in Form einer Hülle um ein mittelständiges Korn als Zentrum. *Das schmale Außenplasma war frei von feineren Strukturen.*

Je mehr die Zellen verfetten, und je größer sie werden, desto mehr nehmen die fuchsingierigen Körnelungen an Menge ab. Hingegen erscheinen nunmehr große Fetttropfen, die aus einer farblosen Hülle mit tiefgeschwärztem Mittelpunkt bestehen. Auch in diesen Zellen kann — und das ist gar nicht selten — ein deutliches Netzwerk mit fuchsinroten, körnigen Knotenpunkten vorhanden sein; wie sie stets nachweisbar sind in noch nicht fetthaltigen und fettarmen Zellen (Abb. 1).

In den immer mehr der Verkäsung verfallenden Teilen ist ja bekanntlich bald von dem Bau der einzelnen Zellen nichts mehr zu erkennen. Nur gruppenförmig zusammenstehende Körner von verschiedener

¹⁾ Die Abbildungen wurden von Herrn Stud. ing. *Rud. Bohl* ausgeführt.

²⁾ Alte Bezeichnung = $\times 20$.

Größe und verschiedenem Ton (rot und schwarz bei Färbung nach *Galeotti-Pappadia*) verraten zunächst noch die Stelle, wo die Zellen gelegen haben. Wieweit diese Granula als Kernzerfallsprodukte anzusprechen sind, entsprechend den osmierbaren Chromatinbestandteilen bei den Autolyseversuchen, wie sie *Schmaus, E. Albrecht, Dietrich* u. a. angestellt haben, bleibt dahingestellt. Von uns vorgenommene Vergleiche mit Neutralrotfärbung hatten keine eindeutigen Ergebnisse.

Alle Zellen verrieten eine deutliche Ansprechbarkeit auf die *Versilberung* nach *Golgi*. Auch hier trat ein Netzwerk mit Knotenpunkten in die Erscheinung. Auch hier begegneten wir in den größeren Zellen vakuolenartigen Gebilden, die in der Mitte je ein schwarzes Körnchen enthielten und somit den obenbeschriebenen Bildern bei *Galeotti-Pappadia*-Färbung weitgehend glichen. Nicht selten waren aber auch Bilder, in denen die einzelnen Vakuolen von schwarzen Körnchen umsäumt waren und Einlagerungen nicht erkennen ließen.

Die Gegend des Mikrozentriums ließ in der Mehrzahl der noch nicht erheblich geschwollenen Zellen eine deutliche Schwärzung erkennen in Form von ringförmigen Figuren, Körnchenreihen und anderen, einem Netzapparat ähnlichen Gebilden (Abb. 2). Grobe Schwärzungen zeigten mehrkernige Riesenzellen. Die Lage der versilberten Strukturen ließ eine gewisse Gesetzmäßigkeit darin erkennen, daß sie durchgängig das Innenplasma bevorzugten.

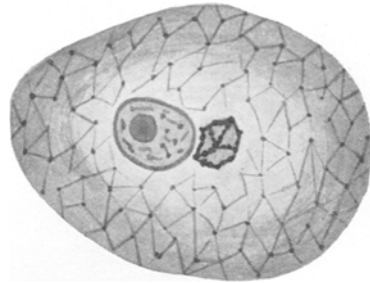


Abb. 2. Exsudatzellen nach Golgi behandelt. Kleiner perizentrischer Netzapparat. Zeiss apochrom. Obj. hom. Imm. Apert. 1,5 mm. Komp. Ok. 18. Vergr. 2400fach.

Experimentelles.

Es wurden lebensfrische Lungen mit tuberkulösen Alveolarveränderungen von zehn Meerschweinchen in der gleichen Weise wie das menschliche Material untersucht. Die Tiere waren mit 0,5 mg Glycerinbouillonkultur subcutan oder durch Überpflanzung tuberkulös erkrankten menschlichen Lungengewebes vor oder in den Bauchfellsack infiziert worden. Teils wurden sie nach 3 Monaten getötet, teils sich selbst überlassen und sofort nach dem spontanen Tode untersucht.

Die Befunde an den *Exsudatzellen der Meerschweinchen* decken sich in den Hauptpunkten mit den am menschlichen Material erhobenen.

Niemals jedoch vermochten wir fuchsingierige Körner in der Mitte von Vakuolen oder den nachweisbaren Fetttropfchen zur Darstellung zu bringen. Enthielten die Zellen vakuoläre Gebilde in größerem Umfange, so ließen sie feinere Strukturen überhaupt nicht oder aber Körnchen als Knotenpunkte des intervakuolären protoplasmatischen Netzwerkes erkennen.

Weiterhin verhielten sich die Exsudatzellen des Meerschweinchens insofern abweichend von den menschlichen, als auch die Mehrzahl der Zellen des Alveolarbelags die gleichen Protoplasmastrukturen darbietet, wie die in der Lichtung befindlichen Gebilde.

Die an *Golgi*-Präparaten im Zelleib nachweisbare Körnersubstanz schien in den Alveolardeckzellen über die ganze Fläche verteilt, während sie in den sog. Exsudatzellen im Alveolarlumen auf einen kleinen

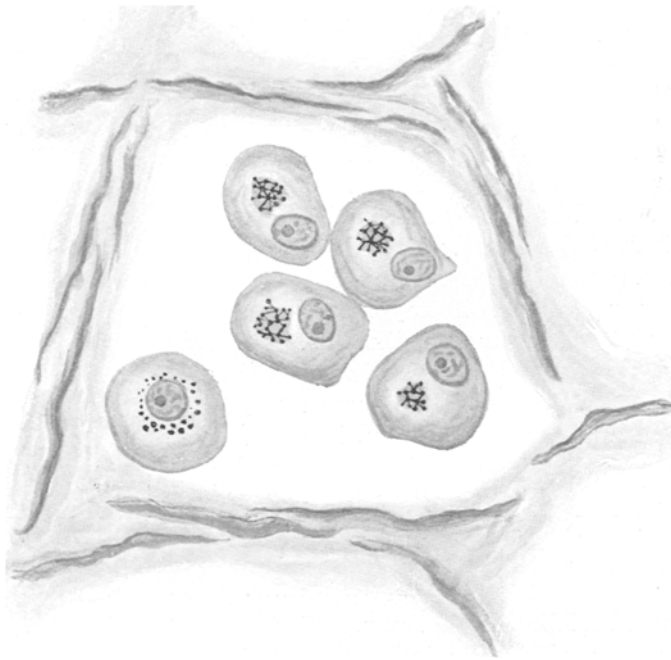


Abb. 3. Alveole bei käsiger Pneumonie des Meerschweinchens-Golgi-Färbung. Die Deckzellen sind bis auf eine in der linken unteren Ecke gelegene nicht zur Darstellung gekommen. Die Exsudatzellen zeigen im Gegensatz zu dieser deutliche Binnenapparate im Innenplasma. Zeiss apochrom. Obj. hom. Imm. Apert. 1,5 mm, Ok. 5.

Raum des Innenplasmas zusammengedrängt war. Jedenfalls ließen sich in den Zellen des Belags nur ganz spärlich die Binnenkörper auffinden, die eigentlich jedes der abgeschuppten Gebilde zeigte (Abb. 3).

Die *epikritische Betrachtung* der erhobenen Befunde hat die Erkenntnis von der Bedingtheit der hier angewandten Methoden zur ersten Grundlage und Voraussetzung. Zunächst lag es in der Natur der Sache, daß wir niemals, außer bei den Meerschweinchen, lebensfrisches Material untersuchen konnten. Sodann aber haben wir es bei den Ex-

sudatzellen mit Gebilden zu tun, die als nekrobiotische, funktionsuntüchtige Gebilde die Entscheidung schwierig machen, welche ihrer mannigfachen Einlagerungen als unbedingte und primäre Protoplasmabestandteile zu gelten haben. Auch die Betrachtung etwaiger *Übergangsbilder* der kleineren in die größeren, der fettärmeren in die fettreicheren Elemente oder aber des Alveolarepithelbelags und der Zellen des gefäßführenden Bindegewebsapparates in Exsudatzellen konnte uns in dieser Hinsicht nicht weiterbringen. Ganz abgesehen von allem Subjektiven, das der Ausdeutung und Verwertung von Übergangsbildern der Exsudatzellen anhaftet, ist auf die mißliche Tatsache hinzuweisen, daß auch die den Alveolarwänden aufsitzenden, zum Teil mehrreihigen Deckzellen bereits eine Reihe degenerativer Merkmale erkennen lassen. Dazu kommt, daß wir bei den Alveolarepithelien des Menschen feinere Protoplasmastrukturen in größerem Umfange nicht nachweisen konnten. Im Gegensatz dazu gestatteten die Zellen des Gefäßbindegewebsapparates hinsichtlich ihrer Protoplasmastrukturen die Aufstellung einer Reihe von Übergängen bis zu den großen Exsudatzellen. Wie wenig sichere Anhaltspunkte für weitergehende Schlüsse aus diesen Feststellungen zu gewinnen sind, zeigt das Verhalten der Alveolarepithelien des Meerschweinchens, die im Gegensatz zu den menschlichen reichlich feinere Strukturen erkennen ließen und in diesen mit einem großen Teil der abgestoßenen Zellen völlig übereinstimmten.

Vor allem mußte immer wieder die Frage geprüft werden: Sind die fuchsinophilen Granulationen der Zellen Chondriosomen? Ihre Anordnung sowie ihr färberisches Verhalten sprach zunächst durchaus dafür. Indessen wiesen doch die zahlreichen Übergänge des reinen Fuchsinrotes zu mehr schwärzlichen Tönen und schließlich zum reinen Schwarz in den ganz verfetteten Zellen auf irgendeine Besonderheit in diesen Gebilden hin. Vielleicht ist in den mannigfachen Farbübergängen bis zur Schwärzung in osmierten Präparaten ein Hinweis darauf zu erblicken, daß hier nichts anderes als „Ringfettkörnerbildung“ vorliegt. Diese hat *Benda* schon vor Jahren als „Trugbilder von mangelhaft konservierten Stellen“ besonders gegenüber den Vorstellungen *Altmanns* gekennzeichnet. Allgemein für die Annahme von *Chondriosomen* könnte sprechen, daß die Körner nach Lage und Anordnung übereinstimmend auch bei der Versilberung und Hämatoxylinfärbung in die Erscheinung treten.

Unsere großen Exsudatzellen weisen stets runde, tropfenförmige Gebilde auf und haben selbst eine streng runde Form. Andererseits gehören sie zu den typischen Beispielen gequollener Zellen in hypotonischem wasserreichen Medium.

Die Frage, ob der Quellung allein die den Exsudatzellen eigentümliche Gestaltung zuzuschreiben ist, oder ob in der Quellung ein zweites Ereignis oder gar eine Folge der Degeneration und Dysfunktion der

Alveolarepithelien zum Ausdruck kommt, ist schon von *E. Albrecht* aufgeworfen und offengelassen worden.

In den Teilen, die immer mehr dem Gewebstod verfallen waren, ließen sich Verhältnisse zur Darstellung bringen, die noch der Besprechung bedürfen. Die Gebiete, die keine Kernfärbung mehr darboten, zeigten eine Menge von Körnern, die durch ihre Gruppierung die alten Zellformen noch wahrten, zum Teil aber bereits regellos verstreut waren. Die Mehrzahl zeigten grauschwänzliche, die Minderzahl eine rote Farbe. Für einen Teil dieser Granula haben wir schon oben Kerntrümmer oder Reste der Kernkörperchen in Anspruch genommen. Warum zeigen die übrigen Körnelungen grauschwarze Farbe? Ihrer Lage nach entsprechen sie ganz eindeutig den Fett- und Lipoideinlagerungen der Exsudatzellen, die im Paraffinschnitt auf Osmiumsäure nicht reagierten. Wieso nehmen sie erst nach Erlöschen der Kernfärbung in toten Trümmern, nicht aber schon innerhalb der noch lebenden Exsudatzellen schwänzliche Färbung bei der Osmierung an? Wir glauben diese Frage damit zu beantworten: Wie auch auf histochemischem Wege gezeigt werden kann und analytisch nachgewiesen worden ist (vgl. *Kraus*), findet bei zunehmender Nekrobiose und Verkäsung ein Umbau der lipoiden Stoffe zu Neutralfett statt. Die Lecithine verschwinden aus den Exsudatzellen zugunsten des Neutralfettes immer mehr, je schlechter die Kernfärbung wird. In völlig verkästem Gewebe ist nur Neutralfett vorhanden, das histologisch nicht durchgängig erkennbar ist, aber dann gewöhnlich noch analytisch nachgewiesen werden kann. Die Teile, in denen wegen des fortgeschrittenen Verfalles lediglich Neutralfett (besonders wohl Triolein) in die Erscheinung tritt, behalten aber die Osmiumreaktion auch nach der Paraffineinbettung zurück, während die im frischen Zustande sehr stark auf Osmium ansprechenden, im Zellenverbande erhaltenen Exsudatzellpfropfe diese Reaktionsfähigkeit dabei einbüßen.

Können nun *unsere Feststellungen* zur Klärung des alten Streites um Natur und Herkunft der Exsudatzellen etwas beitragen? Das Studium der feineren Morphologie des Protoplasmas der in Rede stehenden Elemente läßt — wenigstens was die Zellen des Menschen angeht — immer stärker den Eindruck hervortreten, als hätten wir es gar nicht mit entstehungsgeschichtlich, sondern lediglich morphologisch einheitlichen Gebilden zu tun.

Alle Versuche, durch die Betrachtung der feineren Strukturen etwaige Übergangsbilder seßhafter oder hämatogener Zellen des Lungengewebes zu den in Rede stehenden Gebilden aufzustellen oder herauszulesen, sind gescheitert. Besonders fällt dabei die Tatsache auf, daß die Alveolarepithelien beim Menschen feinere Protoplasmastrukturen vermissen lassen. Sind sie wirklich die Mutterzellen der großen Exsudatzellen, so

müßte man annehmen, daß die den Alveolarepithelien verlorengegangenen Chondriosomen in den Exsudatzellen regeneriert werden.

Grundsätzlich dasselbe lehrte uns die Auswertung der Histochemie dieser Zellen. Ihre zu gewissen Zeiten positive Oxydasereaktion ist allein nicht geeignet, die Abstammung von irgendeiner Zellgruppe, etwa der myeloischen Reihe zu beweisen. Sie scheint lediglich den Hinweis auf eine gewisse Aktivität der Zellen zu bedeuten. Ebenso wenig besagt natürlich das durchgängige Fehlen von Glykogen irgend etwas über die Herkunft der Zellen oder *gegen* die Abstammung eines Teiles derselben von Gebilden der myeloischen Reihe. Nur das Auftreten echter Lipoiden in den Exsudatzellen könnte unseres Erachtens als Hinweis auf eine Beziehung zu den präexistenten Alveolarepithelien gelten. In ihnen sind ja fettähnliche Stoffe bei allen Schädigungen, insbesondere Quellungszuständen, typische Erscheinungen.

Ganz anders die Exsudatzellen der Meerschweinchenlunge! Für sie darf nicht zum wenigsten auf Grund des Studiums der feineren Plasmastrukturen eine überwiegende, vielleicht ausschließliche Beteiligung der Alveolarepithelien bei der Bildung derjenigen Zellen angenommen werden, die nach Vorkommen, Lage und Beschaffenheit den Exsudatzellen der käsigen Pneumonie des Menschen entsprechen.

Ich fasse zusammen:

1. Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war die feinere Morphologie der großen Exsudatzellen bei der käsigen Pneumonie von Mensch und Meerschweinchen mit Hilfe der *Heidenhainschen* Hämatoxylinfärbung sowie den Methoden von *Altmann-Schridde* (in der Modifikation von *Galeotti-Pappadia*) und *Golgi*.

Es ergab sich das Vorhandensein eines *Protoplasmareticulum*s sowie eines deutlichen *Zentralapparates* in einem von dem *Außenplasma* getrennten z. T. chromophoben *Innenplasma*. Die fuchsinophilen Körner der Zellen sind *stets Tropfen und Körner*, niemals Fäden oder Stäbchen, auch in allen Kontrollen mit hypertonen Fixierungsflüssigkeiten. In den bereits vakuolären und fettreichen Zellen sind sie so angeordnet, daß sie die Mitte der Vakuolen einnehmen. Dieses Verhalten war nicht durchgängig, aber bei der Mehrzahl der Zellen, auch bei *Heidenhain*- und *Golgi*-Färbung festzustellen.

Die *Golgi*-Färbung deckte zahlreiche geschwärzte Strukturen auf, die teils *Körnchenreihen als Knotenpunkten des Zellnetzwerks*, teils *Binnenapparaten* entsprechen.

2. Ein Teil der osmierbaren Körnelungen völlig verkäster Gewebsteile im Paraffinschnitt wird auf Kernreste, die Osmierung der übrigen Körner auf Abbau des Zellipoids zu Neutralfett bezogen.

3. Für die Herkunft der Exsudatzellen brachte die Erforschung ihrer

feineren Morphologie unter Heranziehung etwaiger Übergangsbilder von Alveolarepithelien oder Zellen des Gefäßbindegewebsapparates keinerlei Aufschluß. Vielmehr verstärkte sich der Eindruck einer entstehungsgeschichtlichen Uneinheitlichkeit der Elemente. Sie täuschen lediglich durch die gleiche nekrobiotische Phase eine einheitliche Entstehung vor. Die Exsudatzellen stehen wahrscheinlich sowohl hinsichtlich des Baues wie der Verschiedenartigkeit ihrer Herkunft den Epitheloidzellen des Tuberkels nahe.

4. Für die Exsudatzellen der Meerschweinchenlunge darf die Herkunft von dem vorgebildeten Alveolarbelag angenommen werden.

Literaturverzeichnis.

- Albrecht, E.*, Über die Bedeutung myelinogener Substanzen im Zelleben. Verhandlungen d. Dtsch. pathol. Ges., VI. Tagung 1903. S. 106. — *Arnold, J.*, Das Plasma der somatischen Zellen im Lichte der Plasmosomen- und Granulalehre und der Mitochondrienforschung. Anat. Anz. **43**. 1913. — *Arnold, F.*, Über Plasma-Strukturen und ihre funktionelle Bedeutung. Jena 1914. — *Aschoff, L. (Anitschkow)*, Zur Frage der tropfigen Entmischung. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 17. Tagung 1914. — *Bang, J.*, und *Sjövall, E.*, Studien über Chondriosomen unter normalen und pathologischen Bedingungen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **62**, 1—70. 1916. — *Benda, C.*, Die Bedeutung der Zelleibstruktur für die Pathologie. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 17. Tagung 1914. — *Castrén, H.*, Studien über die Struktur der Fibroblasten, Epitheloidzellen und Riesenzellen des tuberkulösen Gewebes beim Menschen. Arb. a. d. pathol. Institut Helsingfors. N. F., Bd. III, Heft 1/2. Jena 1923. — *Ciaccio*, Zur Physiopathologie der Zelle. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **24**. 1913. — *Duesberg, J.*, Plastosomen, „Apparato reticolare interno“ und Chromidialapparat. Ergebn. v. Merkel und Bonnet **20**. 1912. — *Eklöf, H.*, Chondriosomenstudien an den Epithel- und Drüsenzellen des Magen-Darmkanals und den Oesophagusdrüsenzellen bei Säugetieren. Wiesbaden 1914. — *Fieandt, H. v.*, Beiträge zur Kenntnis der Pathogenese und Histologie der experimentellen Meningeal- und Gehirntuberkulose beim Hunde. Arb. a. d. pathol. Institut Helsingfors Bd. III, Heft 2—4. 1911. — *Kraus, Fr.*, Referat über Fettdegeneration und Fettinfiltration. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Gesellsch., VI. Tagung 1903. — *Orth, J.*, Über käsige Pneumonie. Festschrift für Virchow. Berlin 1891. — *Orth, J.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Heft 3. — *Ribbert*, Die morphologischen Verhältnisse bei Gegenwart von Fett in den Zellen und ihre Verwertung für die Frage nach der Herkunft der Fette in den Zellen. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Gesellsch., VI. Tagung 1903. — *Schmaus, H.*, und *Albrecht, E.*, Untersuchungen über die käsige Nekrose tuberkulösen Gewebes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **144**, Suppl.-Heft. 1896. — *Wallgren, A.*, Über die Zelleibstruktur der neutrophilen Leukocyten usw. Arb. a. d. pathol. Institut Helsingfors, N. F., Bd. III, Heft 1—2. 1923. — *Wiethold, F.*, Die großen Exsudatzellen bei Meningitis tuberculosa und käsiger Pneumonie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **26**, 341—355. 1922.