

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Innsbruck.)

## Über die Alveolarphagocyten der Lunge.

Von

Prof. F. J. Lang.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. Juli 1929.)

Seit meiner Mitteilung „*Über Gewebskulturen der Lunge*“<sup>1</sup> ist eine Reihe von Arbeiten erschienen, die sich mit der Frage der Herkunft der *Alveolarphagocyten der Lunge* — die als sogenannte *Staubzellen* bei der Selbstreinigung der Lunge von Ruß (*Arnold*), als *Herzfehlerzellen* bei Stauungserkrankungen, als *große runde Exsudatzellen* bei entzündlichen Vorgängen usw. auftreten — beschäftigten und meine in jener Mitteilung geäußerte Auffassung von der bindegewebigen Abstammung dieser Zellen teils bestätigten (*Policard*<sup>2</sup>, *Alexeieff*<sup>3</sup>, *Foot*<sup>4</sup>, *Gardner* und *Smith*<sup>5</sup>, *Fried*<sup>6</sup>, *Bloom*<sup>7</sup>, *Chiodi*<sup>8</sup>), teils zugunsten der Theorie der epithelialen Abstammung ablehnten. (*Timofejewski* und *Benewolenskaja*<sup>9</sup>, *Gross*<sup>10</sup>, *Carleton*<sup>11</sup>, *Seemann*<sup>12</sup>, *Rosin*<sup>13</sup> u. a.).

Die Tatsache, daß sonach über die Natur dieser Zellen immer noch Unklarheit herrscht, hat mich veranlaßt, bei neuen Auspflanzungsversuchen und Untersuchungen gesunder und krankhaft veränderter menschlicher Lungen nach neuen Anhaltspunkten und Beweisen für die Richtigkeit meiner damaligen Auffassung auszuschauen. Wie sich daraufhin und unter Verwertung der einschlägigen Befunde des Schrifttums in den folgenden Darlegungen zeigen wird, lassen sich auch in den Ergebnissen dieser neuen Untersuchungen *Bestätigungen der vertretenen Anschauung*<sup>1</sup> von der bindegewebigen Natur der *Alveolarphagocyten* erblicken.

Zur Stütze der Auffassung der bindegewebigen Abstammung der freien, mit phagocytischen Fähigkeiten ausgestatteten Zellen der Lunge können hierbei vor allem die *embryologischen* und *histologischen Untersuchungen* *Policards*<sup>2</sup> angeführt werden, die ja das Vorhandensein eines eigentlichen *Alveolarepithels* überhaupt in Frage stellen. Die Tatsache, daß z. B. Maulwurf, Fledermaus und Igel kein Alveolar-

epithel besitzen (vgl. auch *Ogawa*<sup>14</sup>), die Unmöglichkeit das Alveolarepithel beim erwachsenen Säugetier histologisch einwandfrei darzustellen sowie auch die auffallende Verschiedenheit zwischen dem hohen kubischen Alveolenepithel und der nicht zusammenhängenden, teils kernlosen, teils kernhaltigen, äußerst dünnen Alveolarauskleidung beim Erwachsenen können diese Anschabung unterstützen; gegen die besondere funktionelle Anpassungsfähigkeit, die den Alveolarepithelien

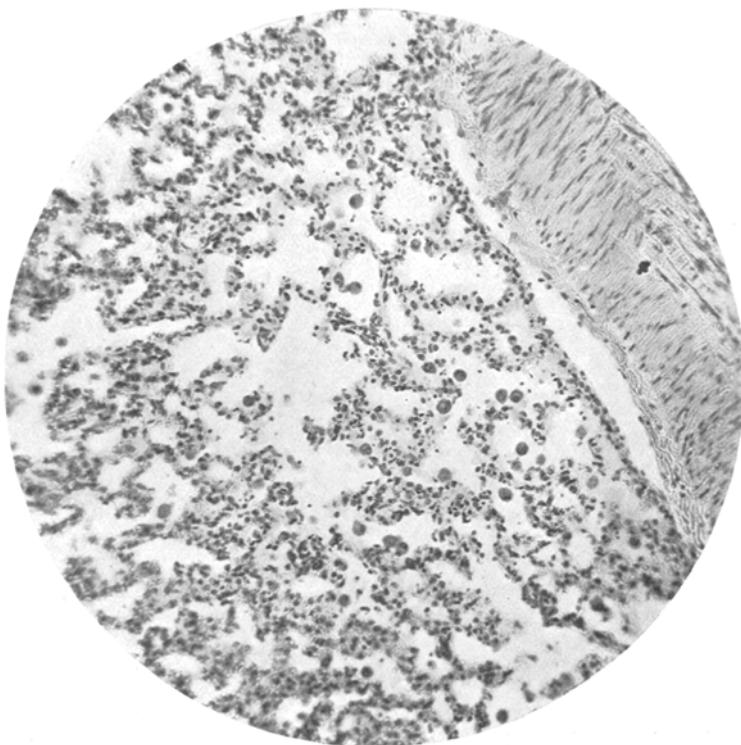


Abb. 1. Abwanderung der Staubzellen in die Lichtungen der Lufträume. Rechts: Arterienwand. (Kultur [Kaninchenlunge] von 2 Tagen in Plasma und Embryonalextrakt mit Zusatz von Carmin.)

von zahlreichen Untersuchern zugeschrieben wird, wendet *Policard*<sup>2</sup> ein, daß sie ansonsten bei keinem Organ der Wirbeltierreihe gefunden wird.

*Chiodi*<sup>8</sup> bemerkt, daß während der Entwicklung der Lunge nahezu das ganze Alveolenepithel zugrunde geht und seine Regeneration nach der Geburt sehr unwahrscheinlich ist. Die kernlosen Platten, die während des Epitheluntergangs als Residuen der basalen Teile des Epithels bestehen bleiben, können nach den Untersuchungen *Chiodis*<sup>8</sup> unmöglich kernhaltigen Zellen Ursprung geben.

Die Tatsache, daß bei der mikroskopischen Untersuchung nicht krankhaft veränderter Lungen die Capillarschlingen oft unbedeckt und frei die Lichtungen der Alveolen begrenzen und Befunde von „alveolar-epithelgleichen“ Zellen *innerhalb des Stützgewebes der Lunge*<sup>1</sup> lassen sich ebenfalls als Gegenbeweis für den Bestand einer epithelialen Bekleidung der Lufträume anführen.

Neben diesen embryologischen und mikroskopischen Tatsachen sind weiterhin für die Frage der morphologischen Stellung und Herkunft der Alveolarphagocyten die *Auspflanzungsversuche von Lungengewebe* von



Abb. 2. Zahlreiche Staubzellen in den deutlich erkennbaren Alveolarlichtungen. Unten: Durchschnitt eines großen Gefäßes. (Kultur [Kaninchenglunge] von 4 Tagen [1 Transplantation] in Plasma und Knochenmarkextrakt mit Carminzusatz.)

Belang und Bedeutung. In diesen Kulturen sieht man die in den Lufträumen liegenden freien Staubzellen sich *vergrößern*, sich vermehren und aus den Randgebieten der Kultur ins umgebende Nährmedium vorwandern. Die noch in den Scheidewänden steckenden Staubzellen schwellen ebenfalls im Verlaufe der ersten Stunden an, um schließlich unter Abrundung und mitotischer Vermehrung in die Alveolarlichtungen abgestoßen zu werden. (Abb. 1 und 2.)

Was den *Bau dieser Zellen* anlangt, so stellen sie im allgemeinen runde oder auch vieleckige, verschieden große Gebilde dar, deren acid-

philes Protoplasma vakuolär-schaumig erscheint und die neben dem chromatinarmen, oft nierenförmig gestalteten Kern ein deutliches Cytozentrum mit 1—2 Zentriolen und Zentrosphäre enthalten. Bei Zusatz von Carmin ordnen sich, wie in Monocytten, die kleinen Farbstoffkörnchen kranzförmig um das Cytozentrum herum an.

Die eben beschriebenen Staubzellen bilden jedoch nicht die *alleinige Quelle* der zahlreichen Phagocyten, die in Lungenkulturen auf-

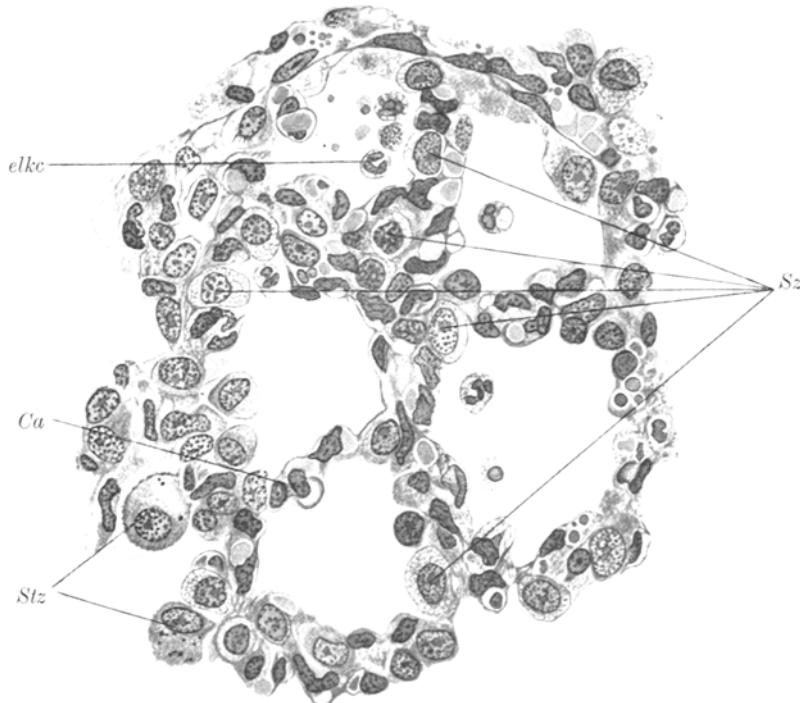


Abb. 3. Abwanderung von „Septumzellen“ (Sz) und Staubzellen (Stz) aus den zellreichen, dicken Scheidewänden der Lufträume. Ca = Capillare, die hier das Septum bildet; elke = eosinophiler Leukocyt. (Aus Lang'.) (Kultur [Kaninchengluge] von 24 Stunden in Plasma und Knochenmarkextrakt mit Zusatz von Carmin.)

treten, sondern dieselben Zellen entspringen auch dem *Gerüstgewebe der Lunge*; nicht bloß die an der Wand der Alveolen gelegenen Zellen, sondern auch die *in den Septen* (Abb. 3) selbst befindlichen Zellen („Septumzellen“) vergrößern sich, ragen kugelig in die Lufträume vor und erscheinen schließlich unter Speicherung von Carmin (in mit Carmin versetzten Lungenkulturen) und Phagocytose von freigewordenen Rußkörnchen in den Alveolen, *wo sie sich in große, amöboide, phagocytierende Makrophagen verwandeln*, sich ebenfalls mitotisch teilen und mit den übrigen, oben beschriebenen Zellen entweder in den Lichtungen der

Lufträume liegen bleiben oder mit anderen Zellen, vor allem mit Bindegewebzellen, nach außen in das Nährplasma vorkriechen. (Abb. 4.)

Das Bronchialepithel und die Endothelen der Gefäße spielen, wie sich unter anderem auch aus der Betrachtung der lebenden Kultur ergibt, bei der Bildung dieser Zellen keine Rolle; im besonderen tritt hier nur eine äußerst geringgradige, dabei formverschiedene Carminspeicherung im besonderen des Bronchialepithels gegenüber den oben genannten Zellen zutage.

*Die Alveolarphagocyten stellen nach den morphologischen Äußerungen und Erscheinungen ihres Zellebens in Lungenkulturen bindegewebige, histiocytäre, amöboide, phagocytäre und speichernde Zellgebilde dar.*

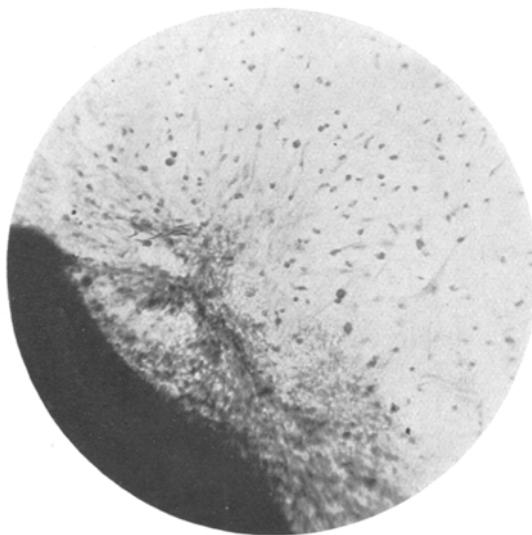


Abb. 4. Randgebiet einer 6 Tage alten Kaninchenlungenkultur (links unten: Explantat) mit zahlreichen, runden Phagocyten zwischen spindelig gestalteten Bindegewebzellen. (Gezüchtet in Plasma und Embryonalextrakt.)

Die vertretene Auffassung der bindegewebigen Natur dieser phagocytären Zellen findet eine weitere Begründung in ihren funktionell-biologischen Äußerungen, wobei im besonderen auf das Verhalten der Zellen gegenüber aspirierten Rußteilchen, gegenüber Hämosiderinpigment, sowie auch gegenüber anderen natürlich eingeführten oder künstlich zugebrachten Farbstoffen verwiesen werden muß, eine Leistung, die auch in anderen Organen nicht epithelialer Natur durchgehends von Zellen bindegewebiger Herkunft vollbracht wird. In dieser Hinsicht sind vor allem die Untersuchungen von Gardner und Smith<sup>5</sup> und Foot<sup>4</sup> zu erwähnen. Gardner und Smith<sup>5</sup>, die sich bei ihren Untersuchungen der sog. *Supravitalfärbung* bedienten, verlegen (bei der nur ganz

geringgradigen, granulären Färbung der Alveolarepithelien [„These cells contain very few fine scattered cytoplasmic granules“, S. 447] gegenüber der starken Färbung der Staubzellen) den Ursprung der Alveolarphagocyten — für die sie die von mir vorgeschlagene Bezeichnung Septumzellen anwenden — in das ursprünglich inaktive Reticulum der Lunge. Die Bronchial- und Trachealepithelien sowie Gefäßendothelien beteiligen sich auch nach ihrer Ansicht nicht an der Bildung dieser Zellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch *Foot*<sup>4</sup>, der „markierte“ Blutmonocyten anderen Tieren einverleibte, ihre Lungen nachträglich einer Supravitalfärbung unterwarf und das Gewebe in Abstrichen und auch nach Fixation an Gefrierschnitten und Paraffinschnitten untersuchte. Bei einer besonderen Silber-Tannatmethode ergab sich eine ausgesprochene Färbung, namentlich der Monocyten im Gegensatz zu den epithelialen Zellen, die sich nach dieser Methode nicht imprägnieren ließen. Auch *Foot*<sup>4</sup> Ergebnisse bei der supravitalen Färbung (mit Neutralrot und Nilblausulfat) sprechen dafür, daß die Staubzellen bindegewebiger (mesenchymaler) Herkunft sind, wobei *Foot*<sup>4</sup> im besonderen an die aus dem Blute stammenden Monocyten denkt, ohne die Bedeutung der Reticulumzellen der Lunge, der Adventitiazellen und auch der lymphocytären Zellen für die Bildung der Alveolarphagocyten zu leugnen. Auch nach *F. Henke* (Verh. dtsch. path. Ges. 1929, 215) tritt „bei den reinen Speicherungsversuchen zunächst eine histiozytär-monocytär-mesenchymale Reaktion der Septen“ ein.

Das Verhalten der genannten Zellen gegenüber Bakterien, vor allem gegenüber Tuberkelbacillen, kann ebenfalls als Beweis für die bindegewebige Natur der genannten Zellen verwertet werden. Wie ich in meinen seinerzeitigen Versuchen „Über Lungentuberkulose in vitro“<sup>15</sup> zeigen konnte, werden die Tuberkelbacillen in den entsprechenden Kulturen sehr rasch von diesen Zellen aufgenommen und im Protoplasma angehäuft. (vgl. Abb. 5.) Schließlich können große Mengen tuberkelbacillenhaltiger Exsudatzellen in den Lufträumen angetroffen werden, Befunde, wie wir sie regelmäßig bei der käsigen Entzündung in der menschlichen Lunge

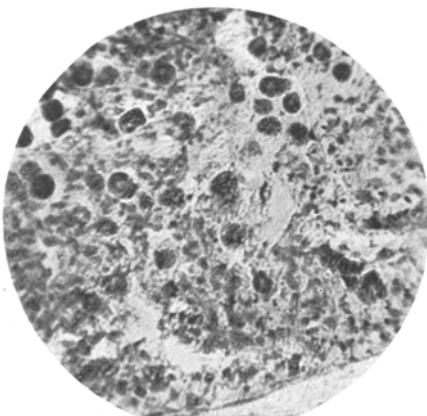


Abb. 5. Große, runde, im Protoplasma Tuberkelbacillen enthaltende Exsudatzellen in den Alveolen einer 6 Tage alten (1 Transplantation), in Plasma und Embryonalextrakt ausgepflanzten Kaninchenlunge.

erheben können. In einzelnen Kulturen konnten auch tuberkelähnliche Knötchenbildungen gefunden werden, deren Epitheloidzellen [die nach der Beobachtung der lebenden Kulturen, aber auch nach der histologischen Untersuchung Abkömmlinge des retikulären Lungengewebes, bzw. der runden phagocytären Zellen sind\*] ebenfalls die Bakterien, z. T. in reicher Menge enthielten.

Abgesehen von dieser funktionellen Eigenschaft der Alveolarphagocyten, die die größte Ähnlichkeit, ja Identität mit den wohlbekannten Zellen bindegewebiger Herkunft (Makrophagen) aufzeigen, sind noch weiterhin die Befunde in der Lunge bei *Erkrankungen des sogenannten Makrophagensystems anzuführen*, die zu zeigen vermögen, daß sich das Lungengewebe in übereinstimmender, gleichsinniger Weise an den Veränderungen, wie sie in anderen Organen (z. B. in Milz, Leber, Lymphdrüsen) auftreten, beteiligt. Im besonderen sind dabei die Untersuchungen *Blooms<sup>17</sup>* anzuführen. Bloom sah bei der sogenannten *lipoidzelligen Splenohepatomegalie* (Typus *Niemann-Pick*) auch in den Lungenalveolen dieselben großen, fettbeladenen, vakuolierten Zellen auftreten, wie sie in anderen Organen bei dieser Erkrankung in kennzeichnender Weise in Erscheinung treten. Die beigegebene Abb. 6, die nach Schnitten des Bloomschen Materials hergestellt ist, vermag eine Vorstellung dieser Verhältnisse zu geben. Auch die Untersuchungsergebnisse *Hämperls<sup>18</sup>* sind hier zu erwähnen, der unter den Veränderungen bei *Morbus Gaucher*, einer streng auf das Makrophagensystem beschränkten Erkrankung, Gaucherzellen teils in der Alveolarlichtung, teils in den Alveolarsepten gelegen fand und auch in seiner Abb. 6 wiedergab.

Schließlich würde sich mit der gegebenen Auffassung von der bindegewebigen Herkunft der Alveolarphagocyten auch ein besseres Verständnis bei den Vorgängen der *Organisation des pneumonischen Exsudates* gewinnen lassen, indem gerade hier diese Zellen dem Bindegewebe Ursprung geben können, das als Ausgang der Entzündung die Verödung der Alveolarlichtungen herbeiführt. (Abb. 7.) Die Auspflanzungsuntersuchungen *Maximows*, die die Umwandlungen phagocytärer Zellen, im besonderen seiner Polyblasten, in typische Bindegewebzellen zeigten, reihen sich als Beweis für die genannte Fähigkeit, bzw. für die bindegewebige Natur dieser Zellen hier an.

*Auf Grund embryologischer und histologischer Tatsachen, sowie nach dem Verhalten in der Gewebskultur, bei der sogenannten Supravitalfärbung, ihren funktionellen Äußerungen und den Mitveränderungen der Lunge bei Erkrankungen des sogenannten Makrophagensystems sind demnach*

\* Der Annahme der Entstehung der Epitheloidzellen des Tuberkels aus Alveolar-epithelien (*Herxheimer<sup>16</sup>*, *Timofejewski* und *Benewolenskaja<sup>9</sup>*) kann in Anbetracht der doch einheitlichen Histogenese seiner Zellen nicht beigeplichtet werden.

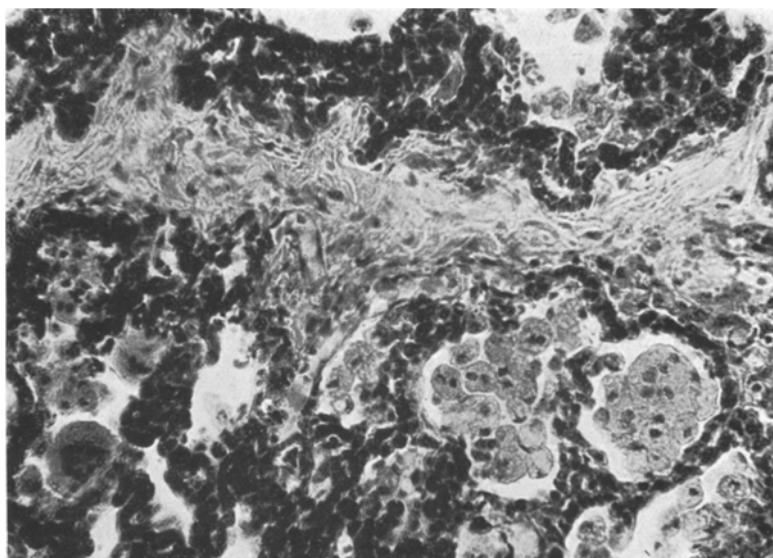


Abb. 6. Zahlreiche große, auch mehrkernige „Schaumzellen“ in den Alveolarlichtungen der Lunge bei sog. lipoidzelliger Splenohepatomegalie (Typus *Niemann-Pick*).

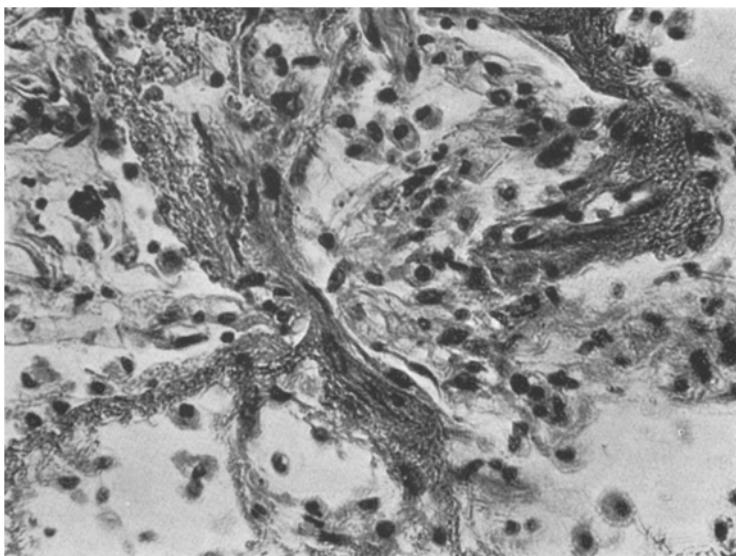


Abb. 7. Bindegewebige Organisation fibrinösen Exsudates nach Lungenentzündung.

die Alveolarphagocyten — denen schon bei der sogenannten Selbstreinigung der Lunge, namentlich aber bei den verschiedensten Abwehrprozessen, eine hervorragende Bedeutung zukommt — bindegewebige Zellgebilde im Sinne der Makrophagen Metschnikoffs, die embryonale Entwicklungsfähigkeiten besitzen. Nach den neueren Untersuchungen über das Bindegewebe des erwachsenen Vertebratenkörpers ist, wie ich seinerzeit ausführte, anzunehmen, daß über den ganzen Organismus ein besonderer Zellstamm verteilt ist, der die differenzierende, ontogenetische Entwicklung zu spezifischen Zellen, zu Fibroblasten, Endothelien usw. nicht durchgemacht hat, sondern für immer als Mesenchym mit uneingeschränkten, prospektiven Potenzen (Maximow<sup>19</sup>) im embryonalen Zustand verharrt. Der aktive Teil dieses „Mesenchyms“ im ausgewachsenen Körper wird nach den Untersuchungen von Aschoff und Kiyono<sup>20</sup> „histiocytäres Zellsystem“ genannt. Histologisch mag dieses mesenchymale embryonale Zellsystem in den verschiedensten Körperteilen gewisse bauliche Verschiedenheiten aufweisen, in Wirklichkeit ist es aber überall mehr oder weniger gleichwertig und fähig, u. a. auch Histiocytten zu erzeugen. Das interstitielle Lungengewebe reiht sich in dieses Zellsystem ein. Unter physiologischen Verhältnissen ist der größte Teil der interstitiellen Lungengewebszellen im Sinne ihrer Auffassung als „Septumzellen“, im Ruhezustand, wobei ein Teil dieser Zellen als „körnige Epithelzellen“ an der Wand der Lufträume liegt; andere werden nach Bedarf als aktive, amöboide, speichernde Makrophagen, als Alveolarphagocyten mobilisiert. Die „körnigen“, kernhaltigen Zellen (Alveolarepithelien der Autoren = Alveolarphagocyten) sind keine Epithelien, sondern für den Bedarf bestimmter Reinigungs-, Verdauungs-, Abwehrleistungen der Lunge in Bereitschaft stehende, bindegewebige Zellen.

### Schrifttum.

- <sup>1</sup> Lang, F. J., Über Gewebskulturen der Lunge. Arch. exper. Zellforschg, besonders Gewebezüchtung (Explantation) **2**, 93 (1925). — <sup>2</sup> Policard, A., Sur la nature du revêtement des alvéoles pulmonaires des mammifères. Bull. Histol. Appl. **3** (3), Nr 8 (1926). — <sup>3</sup> Alexeieff, A., Sur les cellules à poussières du poumon et les Herzfehlzellen. Introduction au problème de l'immunité. Zbl. Bakter. I Orig. **103**, 390 (1927). — <sup>4</sup> Foot, N. C., Studies on the Endothelial Reactions. X. On the Origin of the Pulmonary Dust Cells. Amer. J. Path. **3**, Nr 5 (1927). — <sup>5</sup> Gardner, L. U., and D. T. Smith, The Origin of the Alveolar Phagocyte studied in Paraffin Sections of Tissue Stained Supravitally with Neutral Red. Amer. J. Path. **3**, 445 (1927). — <sup>6</sup> Fried, B. M., The defensive and metabolic Apparatus of the Lungs. The Lungs and Macrophage System. Arch. of Path. **6**, Nr 6 (1928). — <sup>7</sup> Bloom, W., Immune Reactions in Tissue Culture. I. Reaction of Lungs from Normal and Immunized Rabbits to Pigeon Erythrocytes. Arch. of Path. **3**, 608 (1927). — <sup>8</sup> Chiodi, V., Sulla natura delle cellule libere del polmone e del rivestimento dell'alveolo pulmonare. Archives d'Anat. **8**, 311—358 (1928). — <sup>9</sup> Timojejewski, A. D., und S. W. Benewolenskaja, Zur Frage über die Reaktion von

Gewebskulturen auf Tuberkuloseinfektion. *Virchows Arch.* **255**, 613 (1925). — <sup>10</sup> *Gross, F.*, Über die alveolare Reaktion der Lunge gegenüber Ruß, Quarzstaub und Phthisebacillen und die hier herrschenden Lokalisationsgesetze. *Beitr. path. Anat.* **76**, 374 (1927). — <sup>11</sup> *Carleton, H. M.*, The Origin of Dust Cells in the Lungs. *Quart. J. microsc. Sci.* **71**, 223 (1927). — <sup>12</sup> *Seemann, G.*, Zur Biologie des Lungengewebes. *Beitr. path. Anat.* **74**, 345 (1925) — Über den feineren Bau der Lungenalveole. Beitrag zur Frage des „respiratorischen Epithels“. *Beitr. path. Anat.* **81**, 508 (1929). — <sup>13</sup> *Rosin, A.*, Über Vorkommen und Herkunft vitalgefärbter Zellen und über die cellulären Reinigungsvorgänge in der Lunge. *Beitr. path. Anat.* **79**, 625 (1928). — <sup>14</sup> *Ogawa, Chikanosuke*, Contributions to the Histology of the Respiratory Spaces of the Vertebrate Lungs. *Amer. J. Anat.* **27**, 333 (1920). — <sup>15</sup> *Lang, F. J.*, The Reaction of Lung Tissue to Tuberculous Infection in vitro. *J. inf. Dis.* **37**, 430 (1925). — <sup>16</sup> *Herxheimer, G.*, Über die Wirkungsweise des Tuberkelbacillus bei experimenteller Lungentuberkulose. *Beitr. path. Anat.* **33**, 363 (1903). — <sup>17</sup> *Bloom, W.*, Splenomegaly (Type Gaucher) and Histiocytosis (Type Niemann). *Amer. J. Path.* **1**, 595 (1925) — The Histiogenesis of Essential Lipoid Histiocytosis (Niemann-Picks Disease). *Arch. of Path.* **6**, 872 (1928). — <sup>18</sup> *Hamperl, H.*, Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Morbus Gaucher im Säuglingsalter. *Virchows Arch.* **271**, 147 (1929). — <sup>19</sup> *Maximow, A.*, Relation of blood cells to connective tissue and endothelium. *Physiol. Rev.* **4**, 533 (1924). — <sup>20</sup> *Kiyono, K.*, Die vitale Carminspeicherung. Jena: G. Fischer 1914.