

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen.

Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels in Geweben*.

Von

GEORG B. GRUBER.

(Eingegangen am 17. Juni 1947.)

1. Abbau von Hartsubstanzen.

Die Überschrift dieses Aufsatzes läßt sofort an den Wandel des Knochens denken. Er geht unter dem Bild der Resorption und des Neuaufbaues knöchernen Stoffes vor sich. Diese Resorption zu verstehen, hat viel Mühe gemacht. Wie KÖLLIKER, GEGENBAUR, v. EBNER und POMMER lehrten, handelt es sich nicht etwa um eine Auflösung von Knochen-Grundsubstanz im Strom der Gewebssäfte, sondern um eine zellige Abbautätigkeit am Knochen. Bestimmte Zellen, die Osteoclasten¹ arbeiten sich vom äußeren Rand oder von Markräumen und Gefäßkanälen aus unter Zerstörung des Knochenstoffes in die Substantia ossea hinein; sie nagen förmliche Grübchen und Buchten aus, in denen sie zu liegen pflegen; das sind die von HOWSHIP beschriebenen Lakunen, die zutreffenden Falles den Knochen rauh, und im Schnittbild wie sägeschartig erscheinen lassen. Diese Osteoclasten sind Zellen des tätigen Stütz- und Bindegewebes, jugendliche, leistungsbegabte Zellen, wie sie sich insbesondere in den Stützgewebsmänteln feiner und feinsten Gefäße finden, oft genug als Adventitialelemente solch feiner Blutröhren. Oft findet man die Osteoclasten größer als nachbarliche Stützgewebszellen. Sie können einkernig sein, pflegen aber meist mehrere Kerne in sich zu tragen und bilden damit ein Beispiel sog. Riesenzellen. Man kann darüber streiten, ob sie aus dem Zusammenschluß mehrerer jugendlicher Stützgewebszellen oder infolge unterbliebener Zelleibdurchschnürung nach Kernteilung und Protoplasmazunahme entstanden sind, eine Deutung, der wir im Hinblick auf die verschiedensten Riesenzellen zuneigen.

* Die Arbeit war dem Chirurgen Prof. Dr. RUDOLF STICH zur Vollendung des 70. Lebensjahres am 19. Juli 1945 als Geburtstagsgabe zugedacht.

¹ Hier sei einiges zur Schreibung gesagt. Die knochenbrechende Zelle nannte KÖLLIKER „Ostoclast“. Es ist ebenso philologisch richtig, „Osteoclast“ zu sagen. Knochenbildende Zellen müssen „Osteoplasten“ genannt werden. Die ältere Weise, von „Osteoblasten“ zu sprechen, war irrig, weil man „Keimzellen“ (= Blastoi) des Knochens angenommen hatte.

Gegenüber der Lehre von der knochenbrechenden Tätigkeit der Osteoclasten, die — soviel ich zur Zeit ersehen kann — von der Mehrzahl der Histologen und Pathohistologen geteilt wird, hat HÄGQUIST eine andere Vorstellung entwickelt. Er und mit ihm WILTON nehmen an, daß im Fall des Knochenabbaues die Leim- und Kalkteile der Knochengrundsubstanz aufgelöst und aufgesogen würden. Es ergäbe sich die Wirkung, daß nunmehr das Protoplasma des Knochenzell-Syncytiums in breiten und nahen Verbindungen „demaskiert“ auftrete. Um den Kern der jeweiligen Zelle entstehe eine breite Zone unverkalkten Protoplasmas. Auch fange in Verbindung mit dieser Knochen-Grundsubstanz-resorption oft eine amitotische Kernteilung an, man finde nicht selten zwei oder mehr Kerne im selben Endoplasmagebiet der Knochenzellen. Die Osteoclasten seien keine „fremden Nager“, die Knochenschwund verursachten. Sie seien vielmehr das Schlußstadium eines Knochenauflösungsprozesses, einer Halisterese und Osteolyse, der alsdann das „Protoplasma des Knochens“ unmaskiert hervortreten lasse. Diese demnach fraglichen „Osteoclasten“ würden in immer kleinere Zellen geteilt und nähmen schließlich den Typus von einkernigen, anastomosierenden, polygonalen, spindelförmigen Bindegewebszellen an.

Die Theorie von HÄGQUIST veranlaßt die Frage, ob es nicht erlaubt und widersinnig erscheine, von Osteoclasten als primär tätigen Zellen im Knochenabbau zu sprechen. Von vorneherein verneine ich diese Frage. Man findet nämlich nicht nur im Bereich einer jeden neu erwachsenen Knochenspanne aus Gründen der sich ständig regelnden Struktur des neuen Gebildes auch den einen und anderen Osteoclasten, ohne daß vorher großartige, d. h. weiter verbreitete Knochensubstanzverluste mit Retraktion eines vorhanden gewesenen Knochenzell-Syncytiums schon hätte im Spiel sein können. Man kann ferner auch sonst in Analogie zum Geschehen am Knochen Riesenzellen stützgewebiger Abkunft bei stofflicher Bewältigung von Hartsubstanzen im Körper finden; gerade darauf sei an zwei Beispielen verwiesen:

Wenn man Gelegenheit nimmt, verkalkte Gewebsabschnitte histologisch zu mustern, etwa im Fall der Mediaverkalkung wandstarker Gliedmaßenarterien, dann ist es möglich, auch Stellen zu begegnen, an denen ein sehr aktiviertes mehr oder minder breit vom Adventitia-bereich herkommendes Granulationsgewebe gegen die verkalkte Stelle vordringt. Ich nenne dies Gewebe Granulationsgewebe, weil es reich an Fibrocyten und Gefäßsprossen ist. Im übrigen entwickelt es, etwa jener Gefäßsprossung gleich, die im Fall der physiologischen Ossifikation in das knorpelig vorgebildete Skeletgewebe eindringt, dort die primäre Markknospe schafft und dort zum Verknöcherungskern wird, dieselbe Tätigkeit am Rande der dystrophisch verkalkten Gewebszone. Natürlich ist solcher Vorgang nicht nur am Beispiel des Kalkwandels in schwer

geschädigten Arterien zu sehen. Ich nahm ihn auch wahr an entsprechend unterbundenen Kaninchennieren mit der nachfolgenden Wirkung einer Verknöcherung; er fand sich im Rindenbezirk, wo an dystrophische Verkalkungssäume Granulationsgewebiszüge von der Nierenkapsel aus herantraten. Welches Beispiel man auch wählen mag, die Zellen solchen Granulationsgewebes sind imstande, das verkalkte Gewebe genau so abzubauen, wie es die Osteoclasten am verkalkten Skeletgewebe besorgen. Dabei begegnet man ebenfalls, vielleicht im Ganzen nicht so häufig wie im Fall der Knochenresorption, riesenzelligen Gebilden, die nach ihrem Aussehen sich von Osteoclasten nicht unterscheiden. Und man sollte dabei nicht vergessen, daß es auch einzellige Osteoclasten gibt.

Die Analogie des Abraumvorganges kalkiger Hartstoffe mit jenem Abbau beim Knochenwandel ist sehr groß; wie dort am Knochen die Osteoclastik nahezu begleitet ist von neuen Phasen eines Knochenaufbaues durch Osteoplasten, so kann man auch hier in nächster nachbarlicher Verbindung mit der calcioclastischen Tätigkeit ebenfalls aus dem Granulationsgewebe entstammende Zellen sich in Reih und Glied ordnen sehen, um alsbald osteoide Grundsubstanz anzuliefern. (Vgl. darüber meine Ausführungen an anderem Ort über Knochenbildung in Gefäßwänden!).

Man wäre, wenn man nach einer kurzen Bezeichnung für jene kalkbrechenden Zellen suchte, durchaus berechtigt, sie als „Calcioclasten“ zu bezeichnen. Doch scheint mir dies nicht unbedingt nötig, ja vielleicht nicht sehr erwünscht, da wohl die Bezeichnung auf den Kalk, die hier zweifellos gegeben ist, in solchem Wort sich zu eng ausdrückte; es handelt sich ja um etwas Allgemeineres in dieser riesenzelligen Erscheinung, nämlich um die gesamte physikalische und chemische Wechselwirkung zwischen den Fremdstoffen und den fraglichen Zellen. Noch ist man gar nicht imstande, die Fremdkörperriesenzellen in solche allerverschiedenster Funktion und Form einzuteilen. Ihre Aufgaben sind, das ist bestimmt anzunehmen, nicht ganz gleich, weil die angebotenen Stoffe so sehr unterschiedlich sind. Gemeinsam ist ihnen nur der Versuch oder der Erfolg in ihrer Bewältigung. Immerhin darf man also damit rechnen, in der knochenbewältigenden Tätigkeit der Osteoclasten, ebenso wie in der kalkvernichtenden der obengenannten Riesenzellen recht ähnliche Erscheinungen der Zersetzung und Aufsaugung im körperlichen und chemischen Sinne zu ersehen.

Ein weiteres Beispiel seltener Art leuchtet aus der Beobachtung eines verknöchernden Atheroms der Haut hervor, das RÜTGER HASCHE-KLÜNDER näher beschrieben und abgebildet hat. Wie so oft war die Atheromcyste überdehnt und dadurch zum Platzen gebracht worden. Hornmassen, also tote Substanzen kamen zwischen den auseinander-

getriebenen Zellagen der Epidermis hindurch mit dem Stützgewebe in Berührung. So wurde der Vorstoß eines Granulationsgewebsstromes gegen das zerklüftete Horn von außen her möglich. Dieses Granulationsgewebe wuchs in vorliegendem Fall also in den nicht mehr dichten Raum der Atheromcyste hinein und zerspaltete ihren Inhalt mehr und mehr. Wo es das Horn berührte, dort bildeten sich einkernige oder mehrkernige Riesenzellen mit mehr oder minder zentraler Kernstellung. Sie bauten ganz analog den Osteoclasten das Horn in Lakunenform ab, während aus dem Lager desselben Granulationsgewebes eng benachbart sich Verknöcherungsvorgänge an das so vorbereitete Hornlager anlehnten.

In diesem Fall könnte man die Abraumzellen als „Cornuclasten“ benennen, wenn nicht dieselben Rücksichten, die ich oben anführte, es ratsam erscheinen ließen, von solch tüfteliger Kennzeichnung Abstand zu nehmen. Wesentlich ist auch hier die Stoffüberwindung im Gebiet einer Hartschubstanz, die wahrscheinlich durch Kalkaufnahme besonders beschaffen war, was leider am ungeeignet konservierten Gewebsgut nicht mehr untersucht werden konnte.

Die geschilderten Beispiele lassen eine Anwendung der HÄGQUISTschen Erklärung auf die beobachteten Riesenzellen innerhalb des Stoffwandels und der folgenden Verknöcherung nicht zu. Hier kann es sich nicht um Lösung des abzuräumenden Stoffgutes und um ein Liegenbleiben von Zellen des Stoffgutes unter Zusammenschluß zu Riesenzellen handeln. Denn solch verkalkte Partien sind zellos. Und auch von den aufgestapelten Hornmassen muß dieses gelten. Man kann im Fall dieser Beispiele gar nicht anders, als unbedingt das von außen erfolgende Herantreten zugeben. Sie wirken wohl als besonders begabte Fermentträger dort, wo sie den Hartstoff berühren; sie verändern ihn, machen ihn weich und zellverdaulich. Wie sie dies vermögen, das muß erst noch in den Einzelheiten erforscht werden. Wenn für die bisher als „Osteoclasten“ benannten Riesenzellen HÄGQUISTS Deutung zuträfe, müßte es sich beim Knochenabbau um etwas ganz grundverschiedenes gegenüber dem Abbau der Hartschubstanzen in den vorgebrachten Beispielen handeln. Dies erscheint mir aber viel zu weit abliegend, als daß es zutreffen könnte. Was die Natur am Kalk und am verkalkten Horn kann, das vermag sie wohl auch am verkalkten Leim, d. h. am Knochen. Und so besteht kein Grund, von der Osteoclastentheorie der klassischen Histologie abzugehen.

2. Abraumzellen in der Lunge.

Es besteht Uneinigkeit darüber, ob die im Alveolarbereich von Staublungen auftretenden Freßzellen Alveolarepithelien oder Elemente mesenchymaler Herkunft sind. Träfe letzteres zu, dann lägen Zellen

vor, die aus dem Septumgewebe zwischen den Alveolen in die Lichtung der Lungenbläschen eingewandert sein müßten. Derartige Abraumreaktionen in der Lunge spielen auch unter anderen Umständen keine kleine Rolle, wobei ganz abgesehen sei von den zelligen Beimengungen zu entzündlichen Exsudaten im Alveolargebiet. Aber es sei erinnert an zellige Reaktionen bei helminthischem Parasitenbefall der Lungenbläschen und Bronchiolen, an umschriebene Pneumonieherde nach Ansaugung differenter ölig gelöster Mittel, wie des Lipojodols, oder doch nur an die Existenz der als „Herzfehlerzellen“ benannten Siderocyten im Fall langdauernder Blutstauung innerhalb des kleinen Kreislaufs. Die Natur und Herkunft all jener ungewohnten Zellen innerhalb der Alveolen ist nicht restlos geklärt. Man wird nicht annehmen dürfen, daß sie ganz einheitlich seien.

Hier soll nicht auf die Entwicklung des Streites über diese Frage der Zellherkunft eingegangen werden. Hier sei nur verwiesen auf die Meinung derer, welche die epitheliale Natur der fraglichen Zellen im Alveolarexsudat bezweifeln, wie dies z. B. FRANZ JOSEPH LANG getan hat. Sie rechnen nach Form und Verhalten diese Zellen zu den Abkömmlingen des lockeren Bindegewebes — entsprechend den sog. Histioocyten — und sprechen ihnen etwa dieselben Fähigkeiten zu, wie sie allgemein den Elementen des retikuloendothelialen Systems eigen sind. Andere meinen, die fraglichen Zellen seien aus dem Verband der Capillarendothelien ausgelöst und abgewandelt, sie gehörten also in die Reihe der endothelialen Monocyten des Blutes.

An Hand menschlicher Beobachtung — und zwar einer Beobachtung, die selten genug sein mag und der nahezu der Wert einer experimentellen Feststellung zukommt — werde ich versuchen, ganz allgemein zur Herkunftsfrage alveolär tätiger Speicherzellen eigene Gesichtspunkte zu gewinnen, wobei vielleicht nicht zu erwarten ist, daß sich bis zur allerersten Entwicklungsphase jener Freßzellen volle Klarheit ergebe. Für dies Beginnen dient mir das Vorkommen einer extrapleurale Einverleibung von Paraffinöl im Thorexbereich mit den entsprechenden geweblichen Folgen:

Es handelte sich um eine im Jahre 1944 verstorbene 31jährige Frau, bei der 3 Jahre vorher eine Plombierung des suprapulmonalen, kostalen Pleuragebietes mit Paraffinöl vorgenommen war¹. Es kam in postoperativem Geschehen zu einer „unbemerkt verlaufenden, erst später erkannten Durchwanderung des Öls durch das vordere Mediastinum, dicht hinter dem Brustbein in die rechte Thoraxseite. Dort entstand im Gefolge dieser Ölausbreitung eine feuchte Pleuritis. Wegen Fortschreitens der linksseitigen Lungentuberkulose wurde jetzt eine Thoraxplastik links ausgeführt, in deren Gefolge die Kranke 23 Tage später verstarb“ (GROOVE).

¹ Der Freundlichkeit von Herrn Dr. GROOVE in Sorge verdanke ich Daten und Untersuchungsgut.

Von zahlreichen untersuchten Gewebstückchen interessiert hier das histologische Ergebnis von Stückchen des rechten Lungen-Mittellappens mit darauf befindlicher Pleuraschwarte. Diese Schwarte war als Folge der Einwanderung des Paraffinöls anzusprechen. Im angrenzenden Lungengewebe sah man einen walnußgroßen, grauweiß veränderten, teilweise scharf läppchenförmig abgegrenzten, von der Pleura nicht immer gut gesonderten Bezirk.

Es wurden Schnitte teils im Gefrierverfahren, teils nach Einbettung hergestellt und in der üblichen Weise gefärbt. Sudan-III-Behandlung war geeignet, die ölige Komponente herauszuheben. Mikroskopisch ließen sich im Gebiet der Pleuraschwarte mehr oder weniger große Paraffineinlagerungen wahrnehmen. Das Paraffinöl hatte in Form kleiner und großer Kugeln die Gewebsspalten erfüllt; auf dem Lymphweg war es durch fibröse Pleuraadhäsionen in das Stützgewebssystem der Lungen vorgedrungen. Man sah daher im interstitiellen Gewebe der Lunge, besonders auch um Gefäße herum, Einlagerung des öligen Fremdstoffes außerhalb der Blutgefäße, die selbst völlig frei von jeder Spur sudanophiler Substanz waren, während in ihrer Adventitia manchmal an Perlschnuranordnung erinnernd reichlich Paraffinöl eingelagert war. Nicht selten lagen die Ölmassen in Kugelform dicht hintereinander, manchmal ließen sie Lymphgefäßabschnitte ohne Füllung zwischen sich. Sehr merkwürdig war der Anblick dort, wo an eine derartige Zone mit gestauten Lymphgefäßen ein völlig freier lobulärer Bezirk angrenzte, dessen Lungengewebe durchaus gewöhnlich und ohne alle interstitielle Belastung erkannt wurde. Ein makroskopisch gesehenes, walnußgroßes, hellgelbgraues und luftarmes Gebiet kam dadurch zustande, daß die Alveolarsepten durch das Paraffinöl verbreitert waren und daß sich dort eine mäßige ungleich ausgebreitete interstitielle Entzündung abspielte. Dazu war aber noch eine komplizierende Erscheinung im Lungengewebe selbst getreten. Offenbar waren Spuren des Paraffins auch in die Alveolen gelangt; oder sie waren lediglich von Gitterzellen (Körnchenzellen) in die Alveolen hineingetragen worden. Denn viele Lungenbläschen erwiesen sich in den Schnitten ausgefüllt mit gitterigen Zellen. Dadurch, daß solche Zellen eng zusammenlagen, schienen Räume der Lungenalveolen wie von einem Schaumwerk erfüllt, aus dem sich da und dort die Zellkerne der Elemente abhoben, die dies Schaumwerk bildeten. Auch zur Riesenzellbildung neigten diese eigenartigen Gebilde. In ihrer Leibessubstanz sahen sie manchmal etwas bräunlich aus, manchmal enthielten sie auch mehrere Kerne. Diese Mehrzahl von Kernen war nicht selten in der Mitte des Protoplasmas zusammengesintert. Im Gitter der fraglichen Zellen konnten feine Tropfen und Körnchen sudanophilen Stoffes nachgewiesen werden. Es handelte sich also um Abraumzellen, die ganz offenkundig ihren Weg

aus dem septalen Zwischengewebe in die Alveolenlichtung gefunden hatten. Gelegentlich sah man sie auch im Inhalt von Bronchien oder Bronchiolen.

Es ist noch anzufügen, daß in nächster Nähe der Pleura die Erfüllung der Alveolen mit solch schaumzelligen Massen recht dicht sein konnte, und daß dort entsprechend der mäßig starken entzündlichen Pleurainfiltration auch gelapptkernige Leukocyten angetroffen worden sind. So lag also der Eindruck einer wesentlich interstitiellen Pneumonie mit geringer Beteiligung auch der Lungenbläschen am entzündlichen Vorgang zutage.

Der Anblick der soeben geschilderten Schnitte wird nicht leicht den Gedanken erwecken können, es handle sich bei den paraffinöl-gespeicherten Abraumzellen im Alveolarbereich um epitheliale Anteile der ortsständigen Webung. Dies um so weniger, als man im Lungenwandbezirk das Epithel von leicht entspannten Bläschen verfolgen kann; es sieht anders aus als diese gegitterten Zellen, es ist viel geschlossener und zeigt nicht die geringste Tendenz zu Übergangsformen in Körnchenzellen; auch entbehren diese Epithelien jeder geringsten Lipoideinlagerung. Andererseits sieht man aber diese Transportzellen mit ihren Abraummassen im interstitiellen Gewebe selbst in schönster Anordnung. Dort liegen sie oftmals dicht an präcapilläre Gefäße angeschmiegt. Es kann kein Zweifel aufkommen, daß sie dem lockeren, adventitiellen Gewebe jener Gefäßzüge entstammen. Und es ist nicht schwer, Stellen nachzuweisen, an denen von dieser interstitiellen Strecke bis ins Alveolarlumen hinein solche makroskopische, ölgespeicherte Zellen am Werk sind. Dies scheint mir zu genügen für den Schluß, daß hier nicht Gefäßwandendothelien, sondern Pericyten aus nächster Umgebung der feinen und feinsten Gefäße als Abraumelemente in Frage kommen.

Es mag merkwürdig erscheinen, daß hier Stoffe aus der interstitiellen Webung ins Lumen der Lunge befördert wurden. Jedoch ist dies nicht einzigartig. M. B. SCHMIDT machte erst jüngst wieder darauf aufmerksam, daß unter pathologischen Umständen Fett mit dem Eiweiß der Blutflüssigkeit in Transsudaten und Exsudaten der Lunge nachgewiesen werden kann. Daß dieser Weg für Abraumzellen ebenfalls denkbar ist, lehren ja auch die Gewebs- und Zellverteilungsbilder bei chronischen Stauungslungen, welche die abräumenden Siderocyten sowohl innerhalb der Septen als in der Lichtung der Lungenbläschen feststellen lassen, ohne daß man zur Annahme gezwungen wäre, es seien die fraglichen Speicherzellen aus dem Raum der Bläschenlichtung in das Zwischengewebe eingewandert, eine Annahme, die zu gelten hätte, wenn in der Tat jene Herzfehlerzellen nur freie Alveolarepithelien wären.

Ich schließe mich also denjenigen Untersuchern an, die in den speichernden Zellelementen der pulmonalen Bläschenräume mesenchymale Abkömmlinge in allererster Linie ansehen wollen, wobei ich nicht leugnen will, daß gelegentlich auch Alveolarepithelien dem zelligen Inhalt katarrhalischer und durch Stauung veranlaßter transsudativer Veränderungen der Lungen beigemischt sein können.

Mögen die hier vorgebrachten Dinge auch Kleinigkeiten im großen Geschehen des Stoffwandels sein, so beleuchten sie doch das Wesen des Lebendigen. Es gründet sich gewiß auf Gesetze der Physik und Chemie, es benützt aber zu deren Bewährung bis ins Letzte lebendige Zellen als Träger jener Funktionen, die dem Wechsel der Stoffe dienen. Darin liegt weiterhin die unmittelbare Berechtigung zutage, im Rahmen der Cellularpathologie den Fragen des veränderten Lebens nachzugehen.

Literatur.

FISCHER, WALTHER: Zbl. Path. **76**, 241. — GRUBER, GEORG B.: Virchows Arch. **275**, 541 (1930). — HÄGQUIST, GÖSTA: Acta chir. scand. (Schwd.) **69**, 180 (1929). — HASCHE-KLÜNDER, RÜTGER: Zbl. Path. **83**, 1 (1945). — Virchows Arch. **315**, 226 (1947). — JOST, HANNA: Lipoidpneumonie nach Aspiration von Sagrotan. Med. Diss. Rostock 1941. — SCHMIDT, M. B.: Virchows Arch. **313**, 1581 (1944). — WILTON, AKE: Acta path. et microbiol. scand. (Dän.), Suppl. **15** (1933). — Tissue Reaction in Bone and Dentine. London: Henry Kimpton 1937.