

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. med. H. MEESSEN) und dem Rheinisch-Westfälischen Institut für Übermikroskopie (Direktor: Prof. Dr. Ing. B. v. BORRIES)

## **Elektronenoptische Untersuchungen der normalen Lunge und der Lunge bei Mitralstenose**

Von

**HERIBERT SCHULZ**

Mit 12 Textabbildungen

(*Eingegangen am 17. Februar 1956*)

Die normale Histologie der Lunge nach Befunden der Lichtmikroskopie ist in letzter Zeit von BARGMANN und von v. HAYEK zusammenfassend dargestellt worden. Die pathologische Histologie der Lunge bei Mitralstenose ist in den Arbeiten von ZU JEDDELOH, von MOELL, von PARKER und WEISS, von O'NEAL sowie von HENRY und von MOSCHCOWITZ beschrieben worden; sie untersuchten besonders die Entstehung der Verdickung oder Verquellung des Grundhäutchens der Capillaren. Durch die Operation der transauriculären Klappensprengung bei Mitralstenose ist es heute oft möglich, Lingulastückchen zu excidieren und lebensfrisch zu untersuchen. Über die Befunde, die an dem großen Untersuchungsmaterial excidierter Lungenstückchen im Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf mit Hilfe des Lichtmikroskopes erhoben werden konnten, wurde an anderer Stelle berichtet (MEESSEN). Diese Ergebnisse waren Ausgangspunkt für unsere elektronenoptischen Arbeiten.

LOW sowie CLEMENS und auch SCHLIPKÖTER berichten über elektronenoptische Untersuchungen normaler Rattenlungen. POLICARD sowie SWIGART und KANE untersuchten vor allem die Lungenalveolen bei verschiedenen Säugern. KISCH berichtet über die ultramikroskopische Struktur der Capillaren der Lunge von der Fledermaus und vom Meerschweinchen. Einzelne elektronenoptische Befunde an der menschlichen Lunge wurden bisher nur von LOW mitgeteilt, der durch Pneumektomie gewonnenes normales Lungengewebe eines 66 Jahre alten Patienten mit Bronchialcarcinom untersuchte.

Auf Anregung von Herrn Prof. Dr. MEESSEN habe ich normale menschliche Lunge und dann Lunge bei Mitralstenose elektronenoptisch untersucht. Es sollten die Fragen geprüft werden, welche Struktur die Lungencapillaren haben, wie der Blut-Luftweg beschaffen sei und welche Veränderungen der Capillarwand bei der chronischen Stauungslunge nachzuweisen seien.

### Untersuchungsmethodik

Drei Lingulastückchen wurden von Patienten gewonnen bei operativer Klappensprengung wegen Mitralsstenose. Zwei weitere Gewebsstückchen stammten aus unveränderten Lungenbezirken von Patienten, bei denen eine Pneumektomie wegen Bronchialecarcins bzw. Bronchiektasen durchgeführt wurde<sup>1</sup>. Das Lungengewebe wurde innerhalb von 2 min nach der operativen Entfernung mit Rasierklingen zu Organstückchen von 1 mm Kantenlänge präpariert. Einzelne Stückchen wurden in 1%iger mit Veronalacetat gepufferter Osmiumsäure (pH 7,1—7,2) bei Zimmertemperatur 2 Std lang fixiert (PALADE 1952), andere im Kühlschrank bei einer Temperatur von 4° C; 5mal verwandten wir außerdem 1%ige, isotonische, gepufferte Osmiumsäure nach SJÖSTRAND (1953). Nach dem Wässern wurden die Präparate mit dem BERNHARDTschen Gerät dehydratisiert; anschließend erfolgte 6maliges Wechseln mit reiner Methacrylatmischung. Zur Einbettung benutzten wir ein Gemisch aus 9 Teilen Methacrylsäurebutylester und 1 Teil Methacrylsäuremethylester, versehen mit 1,5%iger 2,4-Dichlorbenzoylperoxydlösung als Katalysator. Die Präparate wurden zur Polymerisation in luftdichten Gelatinekapseln 36 Std lang bei 45° C im Trockenschrank aufbewahrt. Zur Herstellung der Schnitte benutzten wir das Ultramikrotom nach v. BORRIES und HUPPERTZ. Die in 10%iger Acetonlösung gestreckten Schnitte wurden zur elektronenoptischen Untersuchung auf mit Formvar befilmte, geflochtene Kupfernetze gebracht. Einzelne besonders dünne Schnitte wurden zur histochemischen Untersuchung 3—4 Std mit Salzsäure behandelt. Für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen benutzten wir das Siemens-Gerät (Strahlspannung 80 kV). Der Vergrößerungsmaßstab der elektronenmikroskopischen Originalaufnahmen lag zwischen 4550:1 und 17000:1. Die Aufnahmen wurden im allgemeinen bis 23700:1 nachvergrößert, einzelne wurden zur Veröffentlichung anschließend verkleinert. Die im Text angegebenen Maße dienen zur Bewertung der Größenordnung der einzelnen Teile zueinander. Die in Tabelle 3 angegebenen Maße sind das Ergebnis von Messungen an den untersuchten 5 Lungen; 30—50 Messungen liegen den jeweiligen Zahlen zugrunde. Da das Untersuchungsgut nicht zu einer statistischen Bearbeitung ausreicht, haben wir nur die Grenzwerte angegeben.

Zur lichtmikroskopischen Untersuchung wurden von allen excidierten Lungestückchen Teile in Paraffin eingebettet, geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin, nach VAN GIESON und mit der Elasticafärbung dargestellt. Außerdem wurde die Berlinerblaureaktion durchgeführt.

### Klinische Angaben und lichtmikroskopische Befunde

Im Fall 1 handelte es sich um eine 30jährige Patientin mit kombiniertem Mitralfitium, bei dem die Stenose überwog. 1940 wurde ein Scharlach mit Gelenkrheumatismus durchgemacht. 1947 traten erstmalig Atemnot bei körperlichen Anstrengungen, Lippencyanose, Lebervergrößerung und Knöchelödeme auf. Vor der Operation wurden über der Herzspitze ein holodiastolisches Geräusch mit präsystolischem Crescendo und ein Systolikum nachgewiesen. Im EKG fanden sich Zeichen einer rechtsventrikulären Schädigung. Röntgenologisch zeigte das Herz eine Rechts- und Linksvergrößerung mit typischer Mitralform. Die Lungengefäßzeichnung war erheblich verstärkt. Das Herzminutenvolumen war auf 2,8 Liter reduziert. Die arterielle Untersättigung betrug rund 15% mit einer entsprechenden venösen Untersättigung. Pulmonalarteriendruck: 105/50 mm

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. DERRA, Direktor der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf, bin ich für die Überlassung des Excisionsmaterials und der klinischen Angaben sehr zu Dank verpflichtet.

Hg. Der Druck im rechten Ventrikel betrug 105/40 mm Hg, im rechten Vorhof 7/2 mm Hg. Am 21. 6. 55 wurde die transauriculäre stumpfe Kommissurenspaltung durchgeführt. Die Lunge war etwas weißlich-bräunlich verfärbt und sehr fest.

**Histologische Untersuchung** (E.Nr.: 5358/55). *Lingula*: Das Lungengerüst verschieden stark bindegewebig verbreitert, besonders entlang den Capillaren. Die Lichtung der getroffenen Arteriolen ist eng und die Wand verdickt. In den Alveolen finden sich reichlich abgeschliffene Alveolarzellen.

*Linkes Herzohr*: Das Endokard stellenweise etwas verbreitert und ab und zu von Histiocyten durchsetzt, die manchmal kleine Knötchen bilden. Die Muskelfasern sind verbreitert, die Kerne unregelmäßig gestaltet. Eindeutige ASCHOFFSche Knötchen werden nicht gesehen.

Im **Fall 2** handelte es sich um eine 19jährige Patientin mit fast reiner Mitralstenose. Anamnestisch bestanden häufig Mandelentzündungen. 1954 wurde eine Tonsillektomie durchgeführt. Mit 17 Jahren traten erstmalig Dyspnoe, Herzschlag und eine Stauungsbronchitis auf. Vor der Operation wurde über der Herzspitze ein holodiastolisches Geräusch mit präsystolischem Crescendo und protodiastolischem Decrescendo nachgewiesen. Im EKG fand sich ein pathologischer Rechtstyp. Röntgenologisch zeigte das Herz eine Linksverbreiterung mit flacher Vorwölbung im Bereich des linken Vorhofes. Die Lungenzeichnung war kleinfleckig und streifig. Der Blutdruck betrug nach RIVA ROCCI 120/80 mm Hg. Am 30. 8. 55 wurde eine stumpfe und scharfe transauriculäre Klappenspaltung durchgeführt. Die Lunge zeigte ein hellrosarotes Aussehen, ihre Konsistenz war normal.

**Histologische Untersuchung** (E.Nr.: 7630/55). *Lingula*: Die Alveolarwände sind zart und mit sehr weiten, bluthaltigen Capillaren versehen. Die kleinen Venen sind ebenfalls weit. Die Capillaren sind vielfach geschlängelt. Die Arteriolen haben ein enges Lumen. In den Lichtungen der Lungenbläschen finden sich einige abgeschliffene Alveolarzellen, Herzfehlerzellen sind nicht nachzuweisen.

*Linkes Herzohr*: Die Muskulatur des linken Herzohres ist hypertrophiert. Unter dem Endokard liegen zahlreiche kleinere und größere ASCHOFFSche Knötchen. Das Endokard ist etwas verdickt, die Elastica aufgesplittet.

Im **Fall 3** handelte es sich um eine 28jährige Patientin mit reiner Mitralstenose. Mit 23 Jahren wurde ein Scharlach durchgemacht. 18 Monate später trat erstmalig eine Atemnot mit mäßiger Orthopnoe auf. Zwei Monate vor der Operation bestanden zunehmende Cyanose und Reizhusten, die späterhin zu Hämoptoe und zu Anfällen von Lungenödemen führten. Über der Herzspitze wurden ein holodiastolisches Geräusch und eine enge Doppelung des 2. Herztones nachgewiesen. Im EKG fanden sich ein Rechtstyp mit Diskordanz der Kammerendteile sowie eine schwere intraauriculäre und atrioventrikuläre Leitstörung mit Verlängerung der PQ-Zeit auf 0,26 sec. Der Sinusrhythmus war erhalten. Der Blutdruck betrug nach RIVA ROCCI 110/70 mm Hg. Röntgenologisch zeigte das Herz eine Vergrößerung des linken Ventrikels und eine erhebliche Einengung des HOLZKNECHTSchen Raumes durch den vergrößerten linken Vorhof. Die Lungengefäßzeichnung war deutlich vermehrt. Am 15. 9. 55 wurde die transauriculäre Commissurotomie durchgeführt. Die Lunge war fest und von rosa-braun-weißlicher Farbe.

**Histologische Untersuchung** (E.Nr.: 8154/55). *Lingula*: Das luftarme Lungenparenchym ist mit verdickten Alveolarwänden versehen. Die kleinen Blutgefäße haben ein enges Lumen und sind dickwandig. Hin und wieder ragt die Intima kleiner Arterienäste polsterförmig gegen die Lichtung vor. In den Lichtungen

der Alveolen finden sich einzelne abgeschilferte Alveolarzellen und Herzfehlerzellen. Die Lungenmuskulatur ist deutlich hypertrophiert.

*Linkes Herzohr:* Die Muskulatur zeigt eine ausgeprägte Hypertrophie mit Verbreiterung der Muskelfasern und polymorphen Kernen. Im bindegewebig verbreiterten Endokard finden sich einzelne kleine ASCHOFFSche Knötchen.

In Tabelle 1 sind die gemessenen Druckwerte für die drei Fälle von Mitralstenose zusammengestellt.

Tabelle 1. Druckwerte vor und nach der Klappensprengung

	Laufende Nr.		
	1	2	3
Geschlecht . . . . .	weiblich	weiblich	weiblich
Alter . . . . .	geb. 8. 5. 25	geb. 23. 2. 36	geb. 26. 12. 27
RR peripher in mm Hg vor der Klappensprengung . . .	80 systolisch	90/70	100/70
RR peripher in mm Hg nach der Klappensprengung . . .	120 systolisch	100/70	115/95
Druck linker Vorhof in mm Hg vor der Klappensprengung . .	40/24	17/11	29/19
Druck linker Vorhof in mm Hg nach der Klappensprengung . .	20/9	12/7	18/8
Reflux vor der Sprengung . . .	mittelstark	gering	—
Reflux nach der Sprengung . . .	gering	sehr gering	—
Grad der Mitralstenose . . . .	IV	II—III	III

### I. Elektronenoptische Untersuchungen zur Orthologie der Lunge

Wir haben unsere elektronenmikroskopischen Untersuchungen besonders auf die Fragen gerichtet, die mit Hilfe des Lichtmikroskopes keine Klärung finden konnten. Wir beschränkten uns auf die Untersuchung der Alveole und der ihr zugeordneten Capillaren. Es handelt sich also um jene funktionelle Einheit, die LETTERER als Lungenhistion bezeichnet hat und die für den Blut-Gas-Austausch entscheidend ist. Alle Probleme der Architektonik der arteriellen und venösen Gefäße und der zuführenden Luftwege bleiben unberücksichtigt.

**a) Alveole und Alveolarepithel.** Die Alveolarwand ist kontinuierlich ausgekleidet und überall bedeckt mit einer einfach konturierten Abschlußmembran der Alveolarepithelzellen. Die Alveolarmembran ist von v. HAYEK lichtoptisch und von Low (basement membrane) elektronenoptisch gesehen worden. Die Alveolarwand zeigt überall zarte fingerartige Zellausstülpungen in Form von Cytoplasmafüßchen, die bei elektronenoptischen Untersuchungen auch in der Rattenlunge gefunden wurden; POLICARD bezeichnet sie als „emissions cytoplasmiques“. Die Cytoplasmafüßchen der Alveolarepithelien beim Menschen sind  $0,4 \mu$  lang und  $60-120 m\mu$  breit; sie sind bei allen untersuchten Fällen nachzuweisen, jedoch wechselt ihre Häufigkeit. Es gibt Stellen, wo sie sehr dicht stehen (Abb. 1), an anderen Stellen sind sie nur vereinzelt sichtbar (Abb. 4 Mitte). Die Cytoplasmafüßchen sind echte

Bestandteile der Alveolarepithelzellen und als zarte Zellausläufer der Alveolenwand anzusehen. Die Form der Alveolarepithelzellen ist vielgestaltig, abgerundet oder unregelmäßig schmal. Die Zellkerne der Epithelien sind vorwiegend ellipsoid und liegen in der Mitte der Zelle. Die Kernmembran ist doppelt konturiert und manchmal leicht

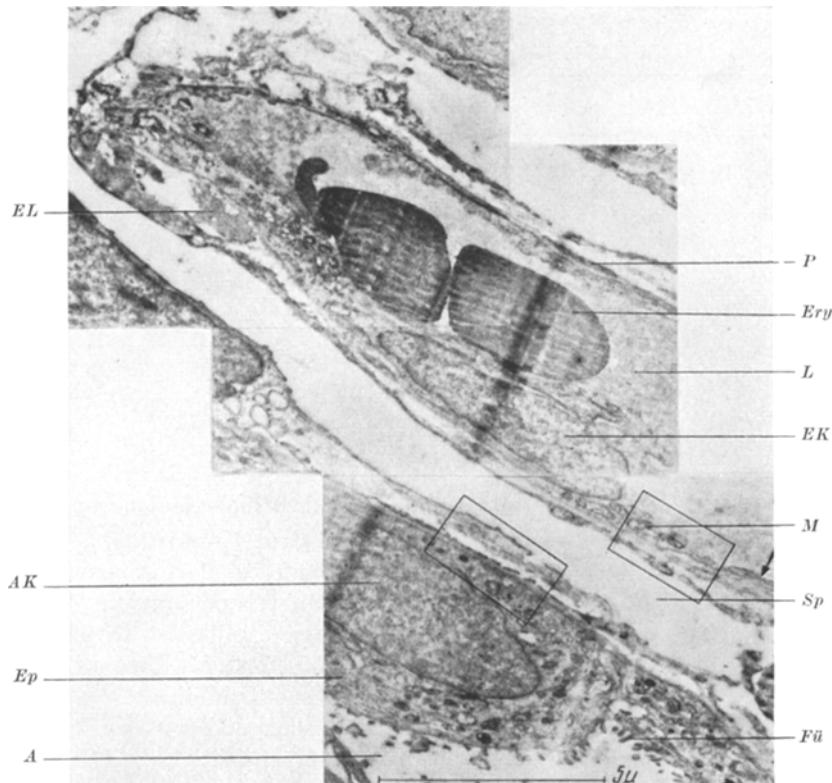


Abb. 1. Normale Lunge. Übersicht: Alveole, Lungengerüst und Capillare. *P* Pericyt; *Ery* Erythrocyt; *L* Capillarlumen; *EK* Endothelkern; *M* Mitochondrium; *Sp* Pericapillärer Spalt; *El* Elastische Faser; *AK* Alveolarepithelkern; *Ep* Cytoplasma des Alveolarepithels; *A* Alveole; *Fü* Protoplasmamüßchen; bei → dünnteste Stelle des Endothelsaumes (Photomontage Archiv Nr. D 5548, 5549, 5551/55, elektronenoptisch 7900:1)

gewellt. Das Karyoplasma ist fein verteilt über den ganzen Zellkern, es finden sich nirgends Chromatinanreicherungen oder schollige Kernstrukturen. Die sog. „kernlosen Platten“ erscheinen auf unseren Bildern als schmale, flächenhaft ausgezogene kernlose Cytoplasmafortsätze der Epithelzellen; in diesen Bereichen sind die Cytoplasmafüßchen spärlich vorhanden. Alvearporen, die von HENLE lichtmikroskopisch als kreisrunde, scharfrandige interalveolare Verbindungen

beschrieben wurden und deren Vorkommen kürzlich von **BLANCHETTI** bestätigt wurde, konnten wir bis jetzt elektronenoptisch nicht nachweisen. Im Cytoplasma der Alveolarepithelzelle sowie im Cytoplasma des Capillarendothels konnten wir eine große Anzahl von kleinen sowie größeren Mitochondrien mit der von SJÖSTRAND und RHODIN beschriebenen charakteristischen Innenstruktur nachweisen (Abb. 2). Die Mitochondrien werden außen von einer doppeltkonturierten Membran be-

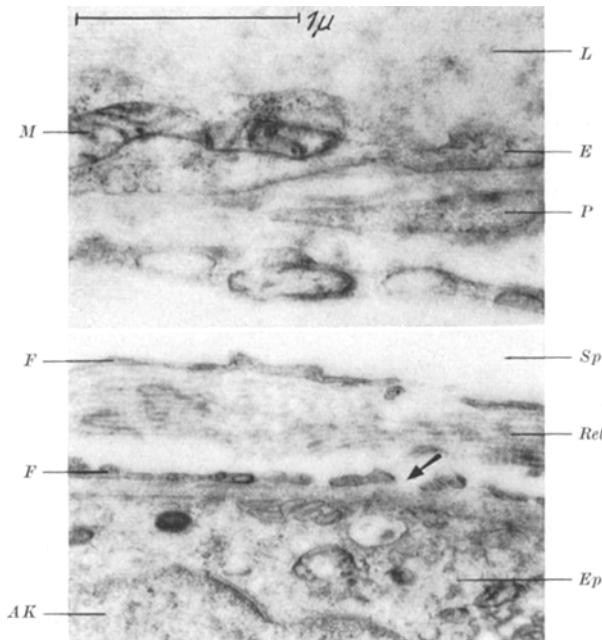


Abb. 2. Normale Lunge. Ausschnitte aus Abb. 1. *L* Kapillarlumen; *E* Endothel; *P* Pericyt; *Sp* Pericapillärer Spalt; *Ret* Reticuläre Fasern mit Periode; *F* Umgebende Zellfortsätze mit Unterbrechungen bei →; *Ep* Cytoplasma des Alveolarepithels; *AK* Alveolarepithelkern; *M* Mitochondrium (Photomontage Archiv Nr. D 5551/55, elektronenoptisch 7900:1)

grenzt. In ihrem Innern findet sich ein System von Doppelmembranen, das vorwiegend quer, teils auch gebogen oder schräg über das ganze Mitochondrium verteilt liegt. Die von SJÖSTRAND und RHODIN zwischen den Quermembranen gefundenen osmiophilen Granula haben wir nur vereinzelt gesehen.

In allen untersuchten Fällen konnten wir intraepithiale, perinucleär gelegene, bis  $2,5 \mu$  lange und  $0,85$ — $1,15 \mu$  breite Gebilde nachweisen, die in der menschlichen Lunge bisher noch nicht beschrieben wurden. Paranucleäre, intraepithiale Vacuolen fand schon v. HAYEK mit dem Lichtmikroskop. Auf elektronenoptischen Bildern von

Low und POLICARD erkennt man intraepitheliale Hohlräume ähnlicher Lagerung. KISCH berichtet über osmiophile Einschlüsse und Plasmosome in spezifischen Zellen der Fledermauslunge. SCHLIPKÖTER beschreibt in normalem Alveolarepithel der Ratte kugelige Cytoplasmapartikel mit konzentrischer Schichtung und einem Durchmesser von etwa  $1,2 \mu$ . Bei den von uns gefundenen Gebilden (Abb. 4, 5 und 7) könnte es sich entweder um Vacuolen, Cysten mit Inhalt oder um ein intraepitheliales Röhrensystem handeln. Im Schnitt sind die Gebilde meist oval, rund oder traubenförmig; stellenweise kommunizieren sie und werden so vergleichbar dem Röhren- und Hohlraumsystem bei einem Schwamm. Zur Cytoplasmagrundsubstanz zeigen die Gebilde vorwiegend eine scharfe Begrenzung; stellenweise liegen sie dicht am Epithelkern und dellen ihn etwas ein (Abb. 4 und 7). In den intraepithelialen, perinucleären Gebilden befinden sich konzentrisch geschichtete Bänder und Linien mit unterschiedlichem Kontrast. Die Bänderbreite schwankt zwischen 45 und  $120 \text{ m}\mu$ . Die Bänder und Linien sind so zu verstehen, daß einmal die Flächen, ein anderes Mal die Kante eines um seine Längsachse gedrehten Bandes im Schnitt sichtbar wird. Teilweise umgeben die Bänder ein kontrastschwaches, im Schnitt scheibenförmiges Zentrum (Abb. 5). Auf der einen Seite sind die Bänder knotenförmig vereinigt, auf der gegenüberliegenden Seite erscheinen sie offen. Über weitere Befunde an intraepithelial gelegenen, perinucleären Gebilden soll im Abschnitt Mitralklappenstenose berichtet werden.

**b) Blutcapillare.** Der Aufbau der Capillarwand aus Endothel, Grundhäutchen und Pericyt wird elektronenoptisch bestätigt. Darüber hinaus gelang es uns, weitere Feinheiten im Aufbau der Capillarwand sichtbar zu machen.

Das Capillarendothel hat gegen das Lumen eine scharfe Begrenzung durch eine fortlaufende osmiophile Membran. Nur vereinzelt fanden wir Unterbrechungen in der Membran, die von uns nicht als präformierte Stomata, sondern als Artefakte gedeutet werden. Eine stärkere Wellung der lumenwärts gerichteten Zellgrenze ist möglich. Das Cytoplasma des Endothels ist fein granulär und enthält  $200 \text{ m}\mu$  große, helle Vacuolen und Mitochondrien. Die Endothelkerne sind je nach der Schnittebene verschieden groß, die Kernmembran ist oft gewellt, manchmal zeigen die Endothelkerne schmale Einbuchtungen (Abb. 1). Die Breite der Endothelzelle schwankt sehr; auf Abb. 1 beträgt sie im Bereich des Endothelkerns  $2,3 \mu$ ; die dünnste Stelle des Endothelsaums derselben Capillare im selben Schnitt beträgt  $460 \text{ \AA}$  (Pfeil auf Abb. 1). Die Verhältnisse der Zellgrenzen zwischen den Endothelzellen erkennt man auf der Abb. 3. Meist finden sich S-förmig gewundene, doppeltkonturierte Membranen, die jeweils die Berührungsfläche zweier ineinander verzahnter Endothelzellen darstellen. Im Bereich des Über-

einandergreifens zweier Endothelzellen ragt das Zellplasma wulstförmig in die Capillarlichtung vor. Die basale Membran der Endothelzellen konnten wir als eine 85 Å breite, zarte, osmophile, perlenkettenartige Linie nachweisen. Zwischen Endothel und Perithel liegt ein 1200 Å breiter, kontrastschwächer, stellenweise aus linearen Strukturen aufgebauter Bereich, den wir wegen seiner engen morphologischen Beziehung zur basalen Membran der Endothelzelle als periendothelialen Streifen be-

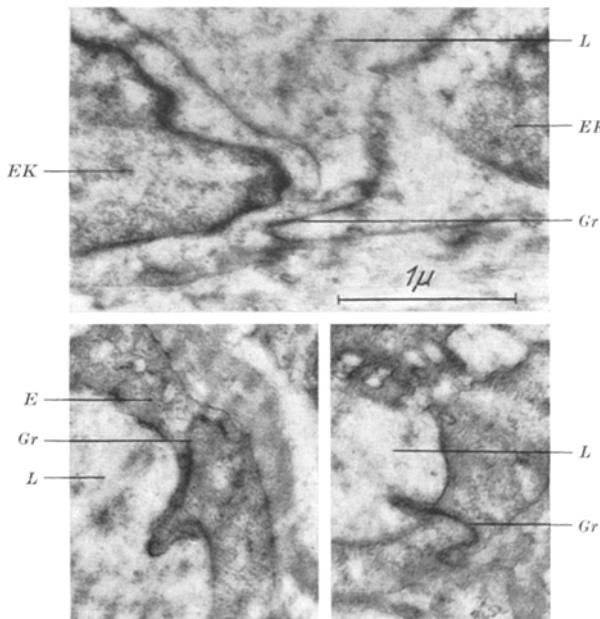


Abb. 3. *Gr* Ineinander verzahnte Endothelzellen mit doppelkonturierten Membranen an den Grenzen; *L* Kapillarlumen; *EK* Endothelkern; *E* Endothelcytoplasma  
(Archiv Nr. D 5704/55, 6714/55, elektronenoptisch 7900:1, Abb. 23700:1)

zeichnen möchten, er entspricht einer das Endothel rohrartig umgebenden Hülle. Die Pericyten umgreifen als schmale Deckzellen das Capillarrohr mit verzweigten Cytoplasmaausläufern, die von einem spärlichen zirkulären Mikrofibrillennetz umschlossen sind. An vielen Stellen steht das Mikrofibrillennetz der Pericyten mit den linearen Strukturen des periendothelialen Streifens in Verbindung. Auf fast allen Bildern sind Capillare von angeschnittenen Perithelcytoplasmafortsätzen umgeben (Abb. 12); Perithelkerne waren nur selten getroffen. Die feinen Ausläufer des Perithelcytoplasmas sind über den ganzen Umfang der Capillare verteilt, dagegen liegt der Perithelkern nur an der Seite der Capillare, die der Alveole abgewandt ist.

Im pericapillären Bereich läßt sich immer ein Spalt (auf Abb. 1 von der Breite 1—1,5  $\mu$ ) nachweisen, der entweder elektronenoptisch leer erscheint oder Fasern enthält. Auch Low beschreibt zwischen Capillaren und Epithelien einen Gewebsspalt, so daß dieser Befund regelmäßig zu sein scheint.

c) Lungengerüst. Über die Lagerung der elastischen Fasern in der Lunge wird ausführlich von Low und POLICARD berichtet. Auf unseren Bildern lassen sich elastische Fasern leicht an ihrer charakteristischen Struktur erkennen. Sie erscheinen im Querschnitt aus zahlreichen unregelmäßigen Flecken zusammengesetzt und erhalten dadurch einen vielgestaltigen Umriß. In der elastischen Faser erkennt man kleinere Bezirke mit stärkerer Osmierung. Häufig sind sie im Querschnitt gefenstert und zeigen musterlose Verzweigungen. Die Breite der Faser schwankt zwischen 0,23  $\mu$  und 1,15  $\mu$ . Einen fibrillären Aufbau der elastischen Faser konnten wir nicht nachweisen. Regelmäßig sind die elastischen Fasern umgeben von Elementarfibrillen, die eine Breite von 200—350 Å und eine Periodenlänge von 480 Å besitzen. Wegen der geringen Breite lassen sich diese Elementarfibrillen den Fibrillen des reticulären Fasergerüstes zuordnen. Die Lage und Verteilung des aus elastischen und fibrillären Einheiten zusammengesetzten Fasergerüstes entsprechen den Befunden der Lichtmikroskopie. Das Fasergerüst liegt zwischen Capillare und Alveolarepithel. Oft sind im Schnitt quer- und längsgetroffene Bündel von Elementarfibrillen umgeben von Zellausläufern der Alveolarepithelien, die stellenweise echte Unterbrechungen zeigen (Pfeil Abb. 2). Meist liegen elastische Fasern einmal auf der einen, ein anderes Mal vorwiegend auf der gegenüberliegenden Seite der Capillaren (Abb. 8). Dieses Verhalten der Fasersysteme soll nach v. HAYEK entwicklungsgeschichtlich zu verstehen sein.

## II. Elektronenoptische Untersuchungen der Lunge bei Mitralstenose

Durch die Einführung der transauriculären Valvulotomie bei Mitralstenose ergab sich die Möglichkeit, zur Kontrolle des Lungenbefundes kleine Lungenteile, meist aus dem Bereich der Lingula, zur histologischen Untersuchung zu gewinnen. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die bisher vorgenommenen Untersuchungen an Lingulastückchen. Die lichtmikroskopische Bearbeitung dieses Materials richtete sich vor allem auf Veränderungen an Arterien und Venen und am Lungengerüst, die für die Erschwerung des Lungenkreislaufes im Vordergrund stehen. An dem lebensfrisch entnommenen Material konnten aber auch die Veränderungen bei Pneumonose besonders gut studiert werden. Für die elektronenoptischen Arbeiten schieden alle Veränderungen an der zuführenden Strombahn aus, ebenso die größeren Veränderungen

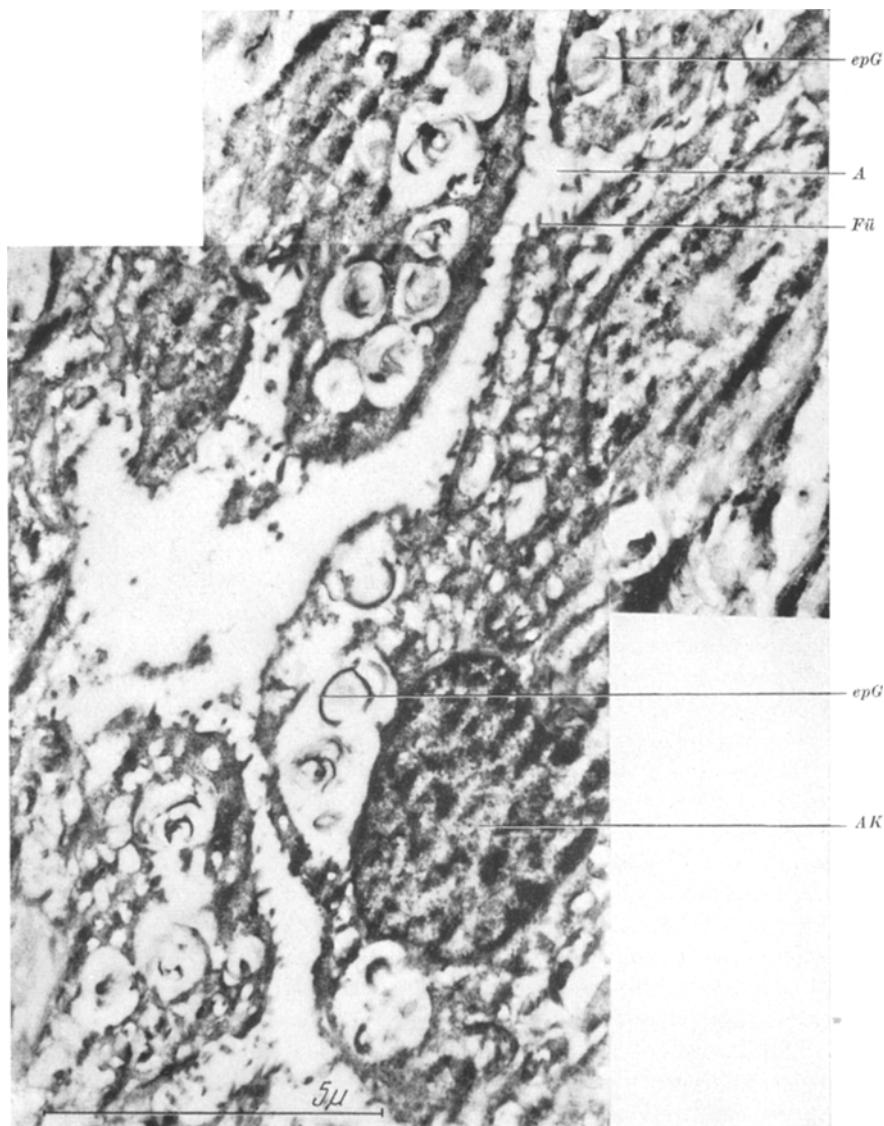


Abb. 4. Lunge bei Mitralstenose. Übersicht der Alveole, Lagerung der intraepithelialen Gebilde. *A* Alveolarstraße; *Fil* Protoplasmafüßchen des Alveolarepithels; *epG* intraepitheliale Gebilde; *AK* Kern des Alveolarepithels (Photomontage, Archiv Nr. D 2410 und 2411/55, elektronenoptisch 4800:1, Abb. 16300:1, verkleinert)

des Lungengerüsts und Befunde an den Luftwegen, so daß wir uns also auch hier auf den Abschnitt des Blut-Luft-Weges im Bereich der Alveole beschränkt haben.

Tabelle 2. Übersicht über Untersuchungen von Lingulastückchen, die bei einer Mitralstenosenoperation excidiert wurden

Autor	Ort	Jahr	Zahl der Fälle
P. C. CURTI . . . . .	Cambridge/USA und Siena	1952	6
H. J. BIDOGGIA . . . . .		1952	6
J. B. ENTICKNAP . . . . .	London	1953	32
G. H. A. CLOWES, D. B. HACKEL, R. P. MUELLER, D. G. GILLESPIE . . . . .	Chikago	1953	16
J. DENST . . . . .	Colorado	1954	23
H. MEESSEN . . . . .	Düsseldorf	1954	40
P. SOULIÉ, P. CHICHÉ, J. BAILLET, R. PR CARD . . . . .	Paris	1954	51
Pathologisches Institut Düsseldorf, unveröffentlicht . . . . .	Düsseldorf	1954/55	155
M. VAN DER STRAETEN, R. PANNIER, A. VAN LOO . . . . .	Gent	1955	11

a) Alveole und Alveolarepithel. Die Alveolarlumina sind bei Mitralstenose oft eingeengt. Häufig sieht man nur Alveolarspalte (Abb. 4). Die Alveolarmembran ist wie in der normalen Lunge einfach konturiert, sie zeigt keine Verdickungen. Die Anzahl der Protoplasmafüßchen ist meist vermindert, stellenweise fehlen sie ganz (Abb. 8). Mitochondrien mit typischem Aufbau sind im Alveolarepithel nur vereinzelt nachzuweisen. Die intraepithelialen, perinucleären Gebilde, die im Abschnitt über die Orthologie der Lunge ausführlich beschrieben wurden, fanden wir dagegen in allen Fällen von Mitralstenose vermehrt. Bei einer Mitralstenose IV. Grades sind einige Gebilde spangenartig und haben eine Breite von  $50 \mu$ . Aus dem Fehlen von geschlossenen Ringen könnte geschlossen werden, daß die im Schnitt getroffenen Spangen Teile einer Spirale sind. Auf einigen besonders dünnen Schnitten sind Querschnitte der Bänder zu sehen, die eine Innenstruktur eben erkennen lassen (Pfeil auf Abb. 5). Wir behandelten einige Schnitte, die auf Blenden aufgetragen waren, 3—4 Std mit Salzsäure, ohne daß Veränderungen an Bändern und Spangen auftraten. Danach kann ausgeschlossen werden, daß diese aus Kalksalzen oder von eisenhaltigen Substanzen gebildet wurden. Im Cytoplasma der Alveolarepithelzelle ließen sich ferner zahlreiche, im Durchmesser bis  $0,95 \mu$  große, ovale osmiophile Körper nachweisen (Abb. 6), die in Gruppen vorkommen und meist in der Nähe des Zellkerns liegen. Gegen die Grundsubstanz des Cytoplasmas sind die osmiophilen Körper scharf begrenzt; diese Körper besitzen verschiedene Innenstrukturen; manche sind zusammengesetzt aus dichtstehenden, kontrastreichen Granula, andere besitzen osmiophil granulierte Randzonen mit elektronenoptisch leerem oder kontrast schwächerem Inhalt; außerdem enthalten sie unregelmäßig gelagerte kompakte, sehr kontraststarke und verschieden große Körnchen, die

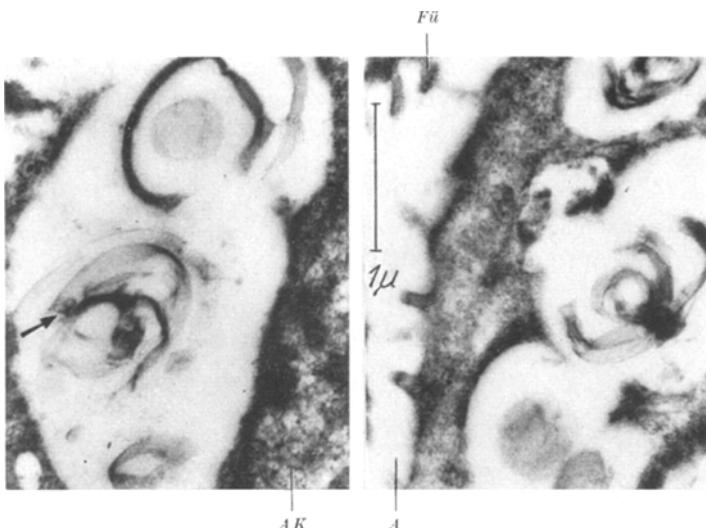


Abb. 5. Lunge bei Mitralstenose. Intraepitheliale Gebilde. Beachte die Spange und das scheibenförmige Innere. Bei → Querschnitt eines Bandes. *A* Alveole; *AK* Kern des Alveolarepithels; *Fü* Protoplasmafüßchen des Alveolarepithels (Archiv Nr. D 2410 und 2411/55, elektronenoptisch 4800:1, Abb. etwa 20000:1)

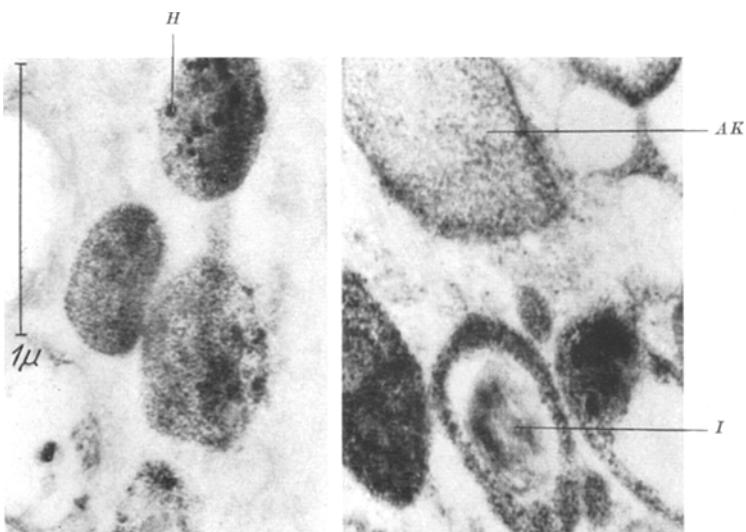


Abb. 6. Lunge bei Mitralstenose. Osmophile Körper im Alveolarepithel. *H* Hämosiderinkörnchen (?); *AK* Kern des Alveolarepithels; *I* Internum eines osmophilen Körpers (Archiv Nr. D 6713/55, D 6685/55, elektronenoptisch 7900:1, Abb. 23700, vergrößert)

wahrscheinlich aus Hämosiderin bestehen. In derselben Alveolarepithelzelle finden sich in Kernnähe Membranen eines agranulären, intraplasmatischen Reticulum mit Doppellamellen, die auch von PALADE

kürzlich beschrieben wurden. Die umgebende cytoplasmatische Matrix ist hell, mit Vacuolen durchsetzt und fein granuliert.

**b) Blutcapillare.** Auf Übersichtsaufnahmen sind die Capillaren vielfach geschlängelt. Die normal vorkommenden schmalen Endothel-

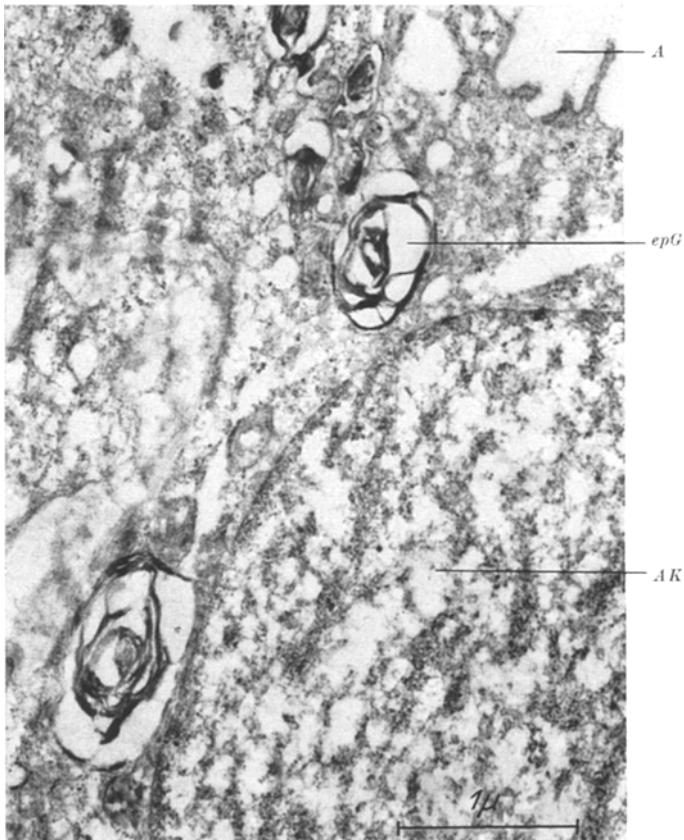


Abb. 7. *epG* Perinukleäre Gebilde in einer Alveolarepithelzelle bei Mitralstenose; *A* Alveole; *AK* Kern des Alveolarepithels (Archiv Nr. 6692/55, elektronenoptisch 7900:1, Abb. 23700:1)

säume von etwa 450 Å sind in den Lungencapillaren bei Mitralstenose nicht nachweisbar; die schmalste Stelle beträgt hier 850 Å. Das im übrigen nicht verdickte Endothel ist fein granulär und deutlich osmophil; es hebt sich durch seine stärkere Schwärzung vom Perithel und vom Alveolarepithel deutlich ab (Abb. 8 und 9). Das Cytoplasma des Endothels enthält ferner scharf umschriebene, durch eine Membran abgegrenzte 0,3—0,5 μ große Vacuolen (Abb. 9). Außerdem fanden wir im Endothelcytoplasma bis 610 Å breite, intracellulär gelegene

doppelte Linien, die als Filamente anzusprechen sind (FREY-WYSSLING) (Abb. 9). Die Endothelkerne sind je nach der Schnittebene verschieden groß, häufig besitzen sie eine Bohnenform, so daß eine Ähnlichkeit mit den Kernen der Monocyten besteht. Einige Endothelkerne zeigen gegen

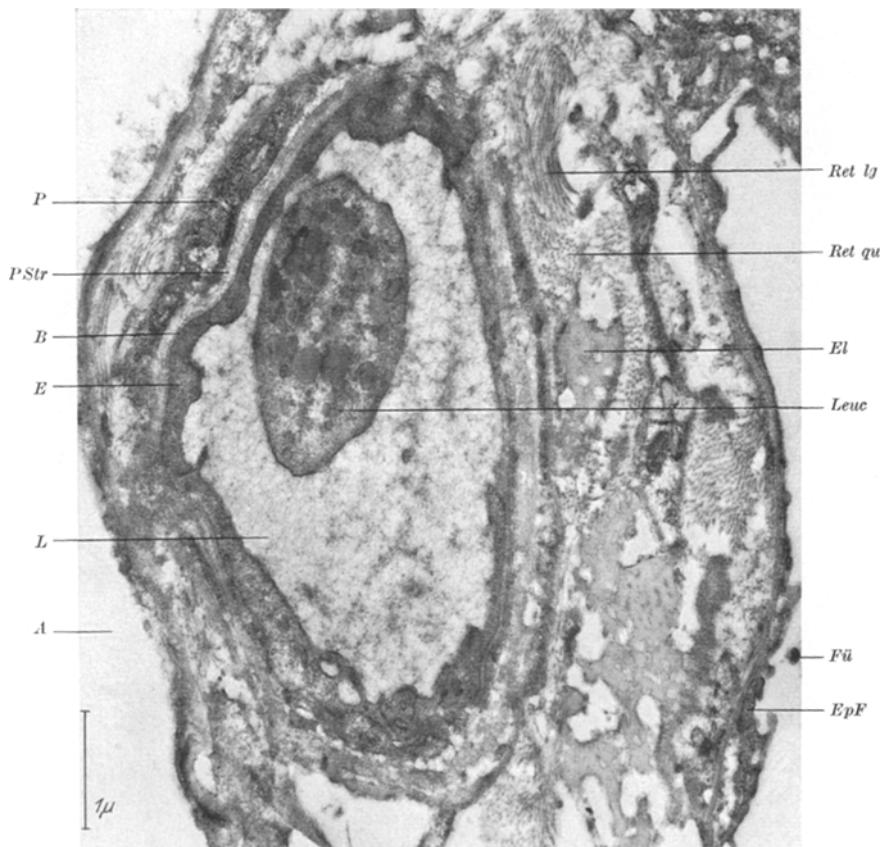


Abb. 8. Lungencapillare bei Mitralklappenstenose (Querschnitt). *L* Capillarlumen; *Leuc* granulierter Leukozyt; *E* Endothel; *B* basale Membran; *PStr* periendothelialer Streifen; *P* Perithel; *Ret lg* reticuläre Fasern längs; *Ret qu* reticuläre Fasern quer; *El* elastische Faser; *EpF* Epithelfortsatz; *Fü* Protoplasmafüßchen; *A* Alveole (Archiv Nr. 6705/55, elektronenoptisch 7900:1, Abb. 23700:1)

die Capillarlichtung in ihrer Mitte eine auffallende trichterförmige Einziehung mit entsprechender Einziehung des Cytoplasmas. Diese Struktureigentümlichkeit kann bei entsprechender Schnittführung als „Lochkern“ imponieren.

Der periendothiale Streifen ist bei Mitralklappenstenose bis 5500 Å breit (vgl. Tabelle 3); auf den Abb. 8 und 10 ist er als kontrastschwacher Streifen deutlich sichtbar. Zwischen Endothel und Perithel liegen

zahlreiche Schichten von zirkular angeordneten Mikrofibrillen, die teils die Pericyten umgreifen, teils mit dem periendothelialen Streifen in Verbindung stehen (Abb. 9). Zahlreiche Cytoplasmafortsätze von Perithelien lagern sich übereinander und umgeben die Capillaren (Abb. 12). Auf einigen Bildern konnten wir zwischen Endothel und Perithel einen schmalen Bereich nachweisen, der elektronenoptisch leer erscheint



Abb. 9. Lungencapillare bei Mitrastenose, Querschnitt. *E* Endothel mit *F* Filament und *V* Vakuole; *P* Pericyt; *MF* Mikrofibrillen, die den Pericytenfortsatz umgreifen; *Sp* enger pericapillärer Spalt mit Protzfibrillen; *AK* Kern des Alveolarepithels; *epG* epitheliales Gebilde (Archiv Nr. 2407/55, elektronenoptisch 4670:1, nachvergrößert)

(Abb. 9). Sowohl in diesem Bereich als auch im pericapillären Spalt fanden wir viele vorwiegend radiär angeordnete, sehr zarte, 70—100 Å dicke Elementarfibrillen, die wahrscheinlich die Vorstufen der retikulären Fasern sind. Die kleinen radiär formierten Protzfibrillen sind besonders auf Abb. 11 zu sehen. Sie scheinen in den periendothelialen Streifen eingebettet zu sein.

**e) Lungengerüst.** In zwei Fällen von Mitrastenose fanden wir elektronenoptisch entsprechend den lichtmikroskopischen Befunden eine Verbreiterung der Alveolarsepten durch Bindegewebszellen und -fasern. Diese können, wie Low für die normale Rattenlunge betonte, in vergrößerten pericapillären Spalten vorkommen, liegen aber meist außerhalb

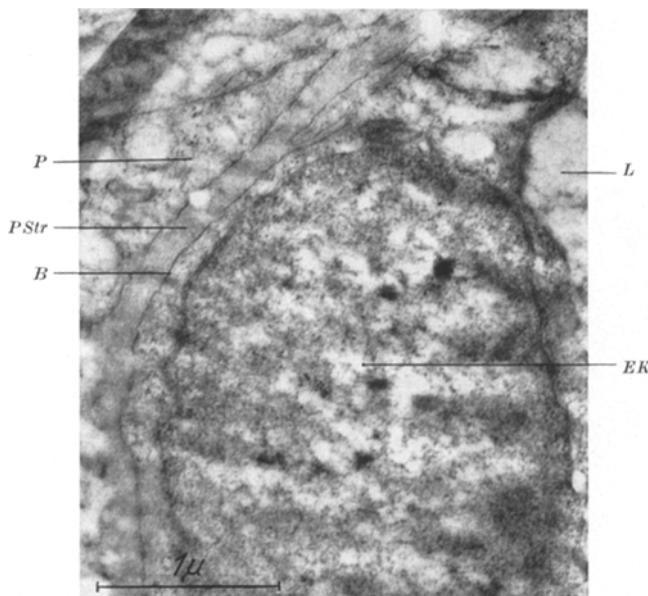


Abb. 10. Wand der Lungencapillare bei Mitralklappenstenose. *L* Capillarlumen; *EK* Endothelkern; *B* basale Membran; *PStr* verbreiterter periendothelialer Streifen; *P* Pericyt  
(Archiv Nr. 6714/55, elektronenoptisch 7900:1, Abb. 23700:1)

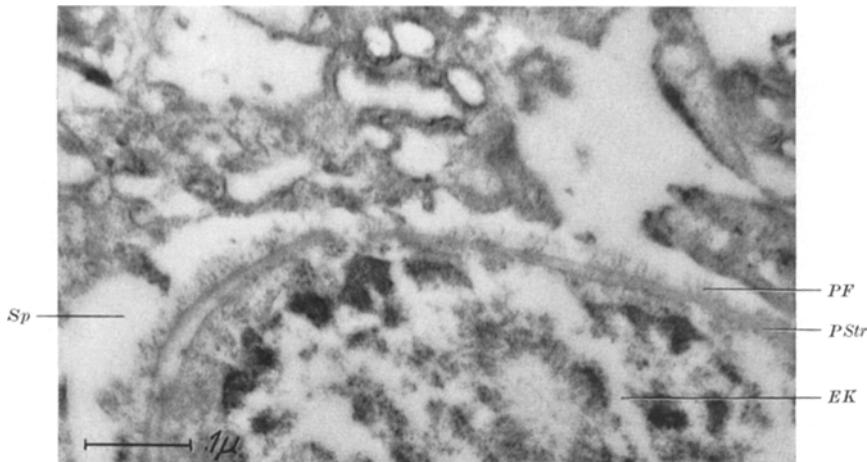


Abb. 11. Wand der Lungencapillare bei Mitralklappenstenose. In den periendothelialen Streifen (*PStr*) eingebettete, radiär orientierte Protofibrillen (*PF*); *EK* Endothelkern; *Sp* Pericapillärer Spalt (Archiv Nr. D 2391/55, elektronenoptisch 3850:1, Abb. 13500:1)

des Blut-Luft-Weges. Eine Verbreiterung des Blut-Luft-Weges ist bei Mitralklappenstenose nach unseren Messungen nicht nachzuweisen. Die elastischen Fasern sind in den von uns untersuchten Bezirken nicht vermehrt,

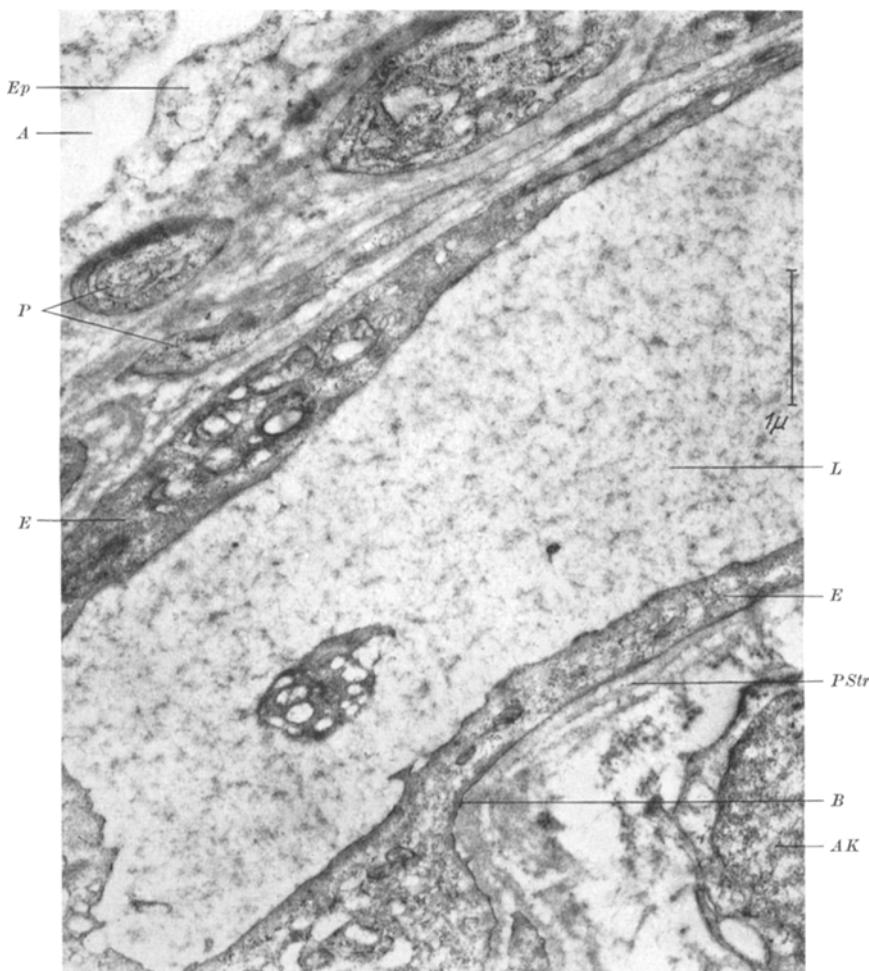


Abb. 12. Lungencapillare bei Mitralstenose mit zahlreichen Pericyten. L Capillarlumen; E Endothel; B basale Membran; PStr periendothelialer Streifen; P Pericyt; Ep Alveolarepithel; AK Kern des Alveolarepithels; A Alveole (Arch. Nr. 6711/55, elektronenoptisch 7900:1, Abb. 23700:1)

Tabelle 3. Übersicht über die Schwankungsbreite der Abstände im Blut-Luft-Weg

Nr.	Alter Geschlecht	Grad der Mitralstenose	Endothelsaum		Periendo- thelialer Streifen	Capillarwand		Blut-Luft-Weg
			schmal- ste Stelle	brei- teste Stelle		ohne Peri- thel	mit Peri- thel	
1	30 Jahre, ♀	IV	1600 Å	4220 Å	3050—5500 Å	0,9 μ	2,45 μ	2,1—2,45 μ
2	19 Jahre, ♀	II—III	850 Å	4220 Å	1480—2110 Å	0,6 μ	1,14 μ	0,85—2,5 μ
3	28 Jahre, ♀	III	850 Å	7180 Å	2100—4200 Å	0,42 μ	1,7 μ	0,6—2,4 μ
4	54 Jahre, ♀	normale Lunge	460 Å	4600 Å	1050—1200 Å	0,35 μ	0,53 μ	0,84—4 μ
5	32 Jahre, ♂	normale Lunge	520 Å	4350 Å	1100—1340 Å	0,4 μ	0,61 μ	0,72—3,4 μ

dagegen sind die reticulären Fasern in Form von Garben und kurzen, zerrissen wirkenden Büscheln sehr zahlreich vorhanden, und ihre Anordnung ist gestört. Nirgends fanden wir Zellfortsätze, die reticuläre Faserbündel umgreifen.

### Erörterung der Ergebnisse

Befunde elektronenmikroskopischer Untersuchungen bedürfen immer einer kritischen Erörterung ihrer methodischen Grundlagen. Es kann aber hier nicht unsere Aufgabe sein, alle präparativen Probleme zu besprechen und alle Möglichkeiten der Entstehung von Kunstprodukten darzustellen. Unsere Befunde wurden mit Methoden gewonnen, die dem heutigen Stand der präparativen Technik entsprechen, und es darf hervorgehoben werden, daß Fixierungsartefakte viel seltener sind als etwa bei Fixierungen, wie sie in der Lichtmikroskopie üblich sind. Die größte Sicherheit in der Beurteilung der Befunde besteht aber darin, daß ein Anschluß an die Befunde der Lichtmikroskopie zu gewinnen ist. Eine wesentliche Einschränkung in der Bearbeitung elektronenmikroskopischen Materials ist auch dadurch gegeben, daß aus methodischen Gründen und wegen des Aufwandes an Zeit und Arbeit die Zahl der zur Untersuchung gelangenden Fälle noch klein ist.

Urteile über die Alveolarform sind an operativ gewonnenen und in kleine Stücke zerlegten Gewebsteilen nicht zu fällen, da die Lungenstücke bei der Entnahme durch Veränderungen des Luftgehaltes, durch Ausschaltung aus der Zirkulation und auf Grund der Elastizität der Lunge zusammenfallen. Durch die präparative Technik, durch die Fixierung und Entwässerung entstehen weitere Verformungen des Alveolarlumens. Aus diesen Gründen dürfte in unseren elektronenmikroskopischen Bildern sowohl der normalen Lunge als auch der Lunge bei Mitralstenose eine spaltförmige Lichtung der Alveole vorherrschen.

In Übereinstimmung mit den schon bekannten Befunden an tierischem Material zeigt auch in der menschlichen Lunge das Alveolarepithel, das als geschlossene Membran die Alveolarlichtung ausfüllt, zahlreiche Cytoplasmafüßchen. Durch diese feinen Fortsätze entsteht eine beträchtliche Vergrößerung der Oberfläche, die für die respiratorische Leistung von Bedeutung sein dürfte. Nach unseren Untersuchungen ist in den Fällen von Mitralstenose die Ausbildung der Protoplasmafüßchen wesentlich geringer. Man müßte danach auf eine allgemeine Verringerung der atmenden Fläche schließen. Ungeklärt ist bis heute die Frage, durch welche Momente etwa die Zahl der Protoplasmafüßchen verändert werden kann. Es wird noch weiterer Untersuchungen bedürfen, um festzustellen, ob durch den Kollaps der Alveole oder durch ihre Dehnung die Zahl der Protoplasmafüßchen sich verändert.

Besondere Beachtung haben bei unseren Untersuchungen intraepitheliale perinucleäre Gebilde gefunden. Sie sind zweifellos ein normaler Bestandteil der Alveolarzellen. Da die Alveolarepithelien in ihren übrigen Strukturen — Kern, Cytoplasma, typische Mitochondrien usw. — gleichzeitig unverändert gefunden werden, kann kaum angenommen werden, daß es sich um irreversible regressive Veränderungen handelt. Auch glauben wir, ausschließen zu können, daß es sich um Kalkabscheidungen oder um eisenhaltige Substanzen handelt, weil die Behandlung von einzelnen Schnitten mit Salzsäure die Strukturen nicht verändert hat. Für die Entstehung dieser Gebilde konnten wir nach den Befunden an menschlichem Material keine sicheren Anhaltspunkte gewinnen, jedoch möchten wir ihre Entwicklung aus Mitochondrien für sehr wahrscheinlich halten. Als weiterer bedeutsamer Befund ist hervorzuheben, daß nach unserem Untersuchungsgut die Zahl dieser Gebilde in den Schnitten von Lungen bei Mitralstenose größer ist als in normalen Lungen. Eine endgültige Entscheidung kann in dieser Frage aber nicht erfolgen, da bisher nur wenige Fälle untersucht sind.

In den Fällen von Mitralstenose haben wir osmiophile Körper mit einem eigentümlichen Entwicklungscyclus feststellen können. Dichtstehende, kontrastreiche Granula sind nach der Theorie von HIRSCH die Ausgangssubstanz dieser osmiophilen Körper. Im Inneren dieser Körper entstehen Vacuolen oder auch osmiphobe Scheiben. Nach den bisherigen Bildern dürften in Übereinstimmung mit den lichtmikroskopischen Ergebnissen die kompakten und kontrastreichen Körnchen durch Hämosiderinablagerungen mit ihren Eiweißlipoidkomponenten zustande kommen. Eine weitere spezielle Analyse der Entwicklung der Hämosiderinablagerung wird aber noch notwendig sein.

Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen war auch die Frage, ob etwa der Blut-Luft-Weg in Fällen von Mitralstenose gegenüber normalen Lungen meßbar vergrößert sei, was nicht nachzuweisen ist. Es bleibt aber zu untersuchen, wodurch die Erschwerung des Gasaustausches in der chronischen Stauungslunge bei Mitralstenose zustande kommt. Nach unseren Untersuchungen kann dafür eine Reihe von Momenten angeführt werden. Das Endothel ist in den Fällen von Mitralstenose deutlich osmophil. Diese Osmophilie kann auf vermehrte Lipoidsubstanzen in den Endothelien bezogen werden als Folge einer mangelhaften Verbrennung. Hinzu kommt, daß die Endothelien bei Mitralstenose niemals so schmale Endothelsäume erkennen ließen wie in den normalen Capillaren. Wir halten es für unwahrscheinlich, daß die Unterschiede bei den Messungen dieser Protoplasmasäume durch unterschiedliche Entspannungszustände entstehen. Die eigentliche basale Membran der Endothelien ist in den normalen Lungen und in den bei Mitralstenose gleich zart. Die entscheidende Erschwerung des Gasaustausches scheint aber durch die Verdickung des periendothelialen Streifens

zustandezukommen. Während diese stellenweise längs gestreifte Struktur in der normalen Lunge im Mittelwert nur  $0,2\text{ }\mu$  dick ist, beträgt die Dicke in Fällen von Mitralstenose, zunehmend mit dem Schweregrad der Stauung,  $0,6\text{--}1,4\text{ }\mu$ . Diese Struktur dürfte auch die Grundlage für die lichtmikroskopisch gesehenen Verdickungen der Basalmembran gewesen sein. Die lichtmikroskopisch beschriebene Basalmembran besteht elektronenoptisch nach unseren Befunden aus der basalen Membran ( $85\text{ \AA}$ ) der Endothelien und dem periendothelialen Streifen ( $1200\text{ \AA}$ ). Die Strukturen des periendothelialen Streifens stehen in kontinuierlicher Verbindung mit radiär angeordneten, noch undifferenzierten feinsten Fäserchen, die nach außen zu die Capillarwand mit ihren Pericyten umspinnen. In der menschlichen Lunge sind Pericyten mit ihren Protoplasmafortsätzen ein regelmäßiger Befund an den Capillaren. In den Fällen von Mitralstenose erscheinen diese Fortsätze aber oft übereinandergelegen und sind von einem geschichteten Mikrofibrillennetz umsponten.

Ein besonderes Problem stellt der in der menschlichen Lunge regelmäßig nachzuweisende pericapilläre Spalt dar. In den normalen Lungen ist er meist leer, in den Fällen von Mitralstenose ist er häufiger von Faserbündeln durchsetzt. Bis jetzt ist nicht zu entscheiden, ob der pericapilläre Spalt den vitalen Verhältnissen entspricht oder ob nicht Ablösungen durch die präparative Technik eintreten. Eine Beziehung zu Lymphspalten (TOBIN) haben wir bisher nicht nachweisen können.

Die elastischen Strukturen zeigen in den Fällen von Mitralstenose einen etwas unregelmäßigen Aufbau und auch eine wechselnde Dichte; dies gilt ebenso für die umspinnenden reticulären Fasern. Im ganzen kann aber nach unseren bisherigen Befunden nicht von einer bedeutenden Vermehrung der Elastica gesprochen werden, wobei einschränkend zuzugeben ist, daß für die Beurteilung dieser Frage das untersuchte Material noch nicht ausreicht.

### Zusammenfassung

Elektronenoptische Schnittuntersuchungen am Lungenhistion — darunter verstehen wir die Strukturen zwischen Alveolarluft und Capillarblut — der normalen Lunge und der Lunge bei Mitralstenose führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Alveole ist kontinuierlich ausgekleidet von einfach konturierten Abschlußmembranen der Alveolarepithelien. Diese Epithelien besitzen zahlreiche Cytoplasmafüßchen, die  $0,4\text{ }\mu$  lang und  $60\text{--}120\text{ }\mu\mu$  breit sind. Die Protoplasmafüßchen vergrößern die Oberfläche der Alveolarwand, so daß die bisherigen Berechnungen der gesamten respiratorischen Fläche der Lunge hinfällig werden. Die aus der Lichtmikroskopie bekannten sog. „kernlosen Platten“ sind als schmale,

flächenhaft ausgezogene, kernlose Cytoplasmafortsätze der Alveolar-epithelien anzusehen.

2. In allen Fällen fanden wir intraepithiale, perinuklear gelegene, bis  $2,5 \mu$  lange und  $0,85-1,15 \mu$  breite Gebilde, die den elektronenoptischen Befunden in tierischen Lungen entsprechen können. Es handelt sich entweder um ein traubenzymartiges, kommunizierendes intraepithiales Hohlraumsystem oder um Cysten mit Inhalt, deren Entstehung aus Mitochondrien noch zu prüfen wäre. Zur Cytoplasmagrundsubstanz zeigen die Gebilde eine scharfe Begrenzung, stellenweise liegen sie dicht am Epithelkern und dellen ihn etwas ein. In den Gebilden finden sich konzentrisch geschichtete, zwischen  $45$  und  $120 m\mu$  breite Bänder und Linien mit unterschiedlichem Kontrast. In einem Fall von Mitralstenose sind die Gebilde spangenartig. Durch Lösungsversuche waren weder Kalksalze noch eisenhaltige Substanzen nachzuweisen. Diese eigentümlichen Gebilde sind in den drei Fällen von Mitralstenose häufiger zu finden als in den beiden Kontrollfällen. Struktur und Funktion der Gebilde sind vorerst noch unklar, jedoch halten wir ihre Entwicklung aus Mitochondrien für sehr wahrscheinlich.

3. In Fällen von Mitralstenose fanden wir außerdem intraepithiale osmiophile Körper, die in ihren verschiedenen Strukturen vermutlich Stadien eines Entwicklungscycles darstellen. Sie enthalten feine Körnchen, die vielleicht aus Hämosiderin bestehen.

4. Das Capillarendothel ist gegen die Lichtung durch eine kontinuierliche osmiophile Membran scharf begrenzt. Das Cytoplasma des Endothels ist fein granulär. Es enthält  $200 m\mu$  große, helle Vacuolen und Mitochondrien mit charakteristischer lamellärer Innenstruktur. Normale Endothelzellen sind zwischen  $460 \text{ \AA}$  und  $2,3 \mu$  breit. An ihren Berührungsstellen ragen die Endothelzellen wulstförmig in die Capillarlichtung vor. Die Zellgrenzen bestehen aus ineinander verzahnten, doppelkonturierten Membranen. Bei Mitralstenose ist das Endothel deutlich osmophil, jedoch nicht verbreitert. Diese Osmophilie fassen wir als eine Lipoidanreicherung bei hypoxämischer Schädigung des Endothels auf.

5. Die Basalmembran der Lungencapillare besteht elektronenoptisch aus der  $85 \text{ \AA}$  dicken, osmophilen basalen Membran der Endothelzelle und dem kontrastschwachen,  $1200 \text{ \AA}$  breiten periendothelialen Streifen, der stellenweise aus linearen Strukturen zusammengesetzt ist. Bei Mitralstenose ist der periendothiale Streifen auf  $2000-5500 \text{ \AA}$  verdickt. Die basale Membran des Endothels bleibt unverändert. Die lichtmikroskopisch gesehene Verdickung der Basalmembran bei Mitralstenose kann deshalb nur der elektronenoptisch beobachteten Verbreiterung des periendothelialen Streifens entsprechen.

6. Die Pericyten bedecken das Lungencapillarrohr mit verzweigten Cytoplasmaausläufern, die von einem zirkulären Netz von Mikro-

fibrillen umschlossen sind. Das Mikrofibrillennetz steht mit dem periendothelialen Streifen in Verbindung und ist wie dieser bei Mitralstenose verdickt und geschichtet.

7. Zwischen den Capillaren mit ihren Strukturen und dem Alveolarepithel ist regelmäßig ein interzellulärer Spalt nachzuweisen. Er enthält Fasern oder ist elektronenoptisch leer. Die Capillaren und Alveolarepithelien berühren sich also in der menschlichen Lunge nicht unmittelbar.

8. Das Fasergerüst der Lunge lässt sich morphologisch trennen in elastisches Gewebe und die umgebenden reticulären Fibrillen, die eine Periode von 480 Å haben und 200—350 Å breit sind. Die räumliche Zuordnung beider Faserarten lässt auf eine funktionelle Einheit schließen. Bei Mitralstenose ist die regelmäßige Anordnung der Elementarfibrillen gestört.

9. Der Blut-Luft-Weg ist 0,6—2,45 μ breit und besteht mindestens aus einer Capillarendothelzelle und einer Alveolarepithelzelle mit ihren Membranen. Außerdem gehört zum Blut-Luft-Weg der interzelluläre Gewebsspalt, der mit Fasern verschieden stark angefüllt sein kann. Bei Mitralstenose ist der Blut-Luft-Weg nach unseren bisherigen Messungen nicht verbreitert. Die Capillarwand ist bei den Fällen von Mitralstenose auf 2—2,4 μ verdickt; die Wand der normalen Lungenkapillare misst dagegen im Mittelwert nur 0,25 μ. Die bei Mitralstenose festgestellte Verbreiterung des periendothelialen Streifens, die sich auf den Blut-Luft-Weg nicht meßbar auswirkt, dürfte das Haupthindernis für den Gasaustausch und Grundlage der Pneumonose sein.

### Literatur

- ALTSCHUL, R.: Endothelium. Its development, morphology, function and pathology. New York: The Macmillan Company 1954. — BADGER, TH. L.: Pulmonary alveolar microlithiasis, or calcinosis of the lungs. New England J. Med. **253**, 709 (1955). — BARGMANN, W.: Die Lungenalveole. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. V/III, S. 799 Berlin: Springer 1936. — BIANCHETTI, LUTGI: Sulla presenza di comunicazioni interalveolari nel polmone. Arch. Sci. med. **96**, 751—769 (1953). — BIDOGGIA, H. J. u. a.: Consideraciones anatomo-clínicas y fisiopatológicas sobre la estenosis mitral. Semana médica **1952** Nr 3073, 733—740. — BRAUER, L.: Die respiratorische Insuffizienz. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **44**, 120—150 (1932). — CLEMENS, H. J.: Elektronenoptische Untersuchungen über den Bau der Alveolenwand in der Rattenlunge. Z. Zellforsch. **40**, 1/7 (1954). — CLOWES jr., G. H. A., D. B. HACKEL, R. P. MUELLER and D. G. GILLESPIE: Relationship of pulmonary functional and pathological changes in mitral stenosis. Arch. Surg. **67**, 244—258 (1953). — CURTI, P. C.: Alterazioni fisiopatologiche pulmonari nella stenosi valvola mitrale. Riv. crit. Clin. med. **52**, 1—25 (1952). — Respiratory and circulatory studies of patients with mitral stenosis. Circulation (New York) **8**, 6, 893—904 (1953). — DENST, JOHN u. a.: Biopsies of the lung and atrial appendages in mitral stenosis. Amer. Heart. J. **48**, 506—520 (1954). — ENTICKNAP, J. B.: Lung biopsy in mitral stenosis. J. Clin. Path. **6**, 84—88 (1953). — FREY-WYSSLING, A.: Die submikroskopische Struktur des Cytoplasmas. Protoplasmatalogia, Handbuch, Bd. II A 2. — Hamburger Symposion: Kapillaren und Interstitium. Stuttgart: Georg Thieme 1955. —

HENLE, J.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. V/III, S. 848, Berlin: Springer 1936. — HAYER, H. v.: Über die Beziehung der Alveolarepithelien zu den Kapillaren. Klin. Wschr. 1948, 723—724. — Zur Anatomie der menschlichen Lunge, der Lungenläppchen und der Alveolewand unter besonderer Berücksichtigung der Funktion. Wien. klin. Wschr. 1952, 249—250. — Die menschliche Lunge. Berlin: Springer 1953. — HENRY, E. W.: The small pulmonary vessels in mitral stenosis. Brit. Heart J. 14, 406—412 (1952). — HIRSCH, G. CHR.: Der Mineralstoffwechsel der Zelle. In Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Bd. II/1, Zytoplasma. Berlin: Springer 1955. — JEDDELOH, B. zu: Untersuchungen zur Histologie chronischer Stauungslungen. Beitr. path. Anat. 86, 387 (1931). — KISCH, B.: Electron microscopic investigation of the lungs. (Capillaries and specific cells.) Exper. Med. a. Surg. 13, No 2, 101—117 (1955). — LOW, F. N.: Electron microscopy of the rat lung. Anat. Rec. 113, 437—449 (1952). — The pulmonary alveolar epithelium of laboratory mammals and man. Anat. Rec. 117, 241—264 (1953). — The electron microscopy of sectioned lung tissue after varied duration of fixation in buffered osmium tetroxide. Anat. Rec. 120, 827—852 (1954). — MEESSEN, H.: Diskussionsbem. zu GROSSE-BROCKHOFF und DERRA. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 20, 94 (1954). — MOELL, O.-H.: Die Veränderungen der Kapillarmembranen der Lunge bei Herzfehlern und ihre Bedeutung für die Pneumonose. Beitr. path. Anat. 105, 366 (1941). — MOSCHOWITZ, E.: The association of capillary sclerosis with arteriosclerosis and phlebosclerosis; its pathogenesis and clinical significance. Ann. Int. Med. 30, 1156—1179 (1949). — O'NEAL, THOMAS and HARTROFT: The media of small muscular pulmonary arteries in mitral stenosis. Amer. Arch. Path. 60, 3, 267—271 (1955). — PALADE, G. E.: A study of fixation for electron microscopy. J. of Exper. Med. 95, 285—298 (1952). — A small particulate component of the cytoplasm. J. of Biophys. a. Biochem. Cytol. 1, 1, 59—69 (1955). — PARKER jr., F., and S. WEISS: Nature and Significance of the structural changes in the lungs in mitral stenosis. Amer. J. Path. 12, 573 (1936). — POLICARD, A., A. COLLET et L. GILTAIRE RALYTE: L'alvéole pulmonaire au microscope électronique. Presse méd. 1954, Nr 86, 1775—1777. — POLICARD, A., A. COLLET, L. GILTAIRE RALYTE, CH. HEUET et C. DESFOSSET: Recherches au microscope électronique sur le fibres élastiques du poumon. Bull. Microsc. appl., Sér. 2 4, 139—143 (1955). — RHODIN, J.: Correlation of ultrastructural organization and function in normal and experimentally changed proximal convoluted tubule cells of mouse kidney. Stockholm 1954. — SCHLIPRÖTER, H.-W.: Elektronenoptische Untersuchungen ultradünner Lungschnitte. Dtsch. med. Wschr. 1954, Nr 45, 1658/59, 1675. — SJÖSTRAND, F. S.: Die routinemäßige Herstellung von ultradünnen (etwa 200 Å) Gewebeschritten für elektronenmikroskopische Untersuchungen der Gewebszellen bei hoher Auflösung. Z. wiss. Mikrosk. 62, 2 (1954). — SOULIÉ, P., P. CHICHE, J. BAILLET et R. PICARD: Le poumon des mitraux. La broncho-pneumopathie mitrale. Presse méd. 1954, 463—466. — STRAETEN, M. VAN DER, R. PANNIER, A. VAN LOO, K. VUYLSTEEK, J. VERSTRAETEN et PH. UYTTEHOVE: Étude comparée des troubles ventilatoires et hemodynamiques au cours de la sténose mitrale. Acta cardiol. (Bruxelles) 5, 442—458 (1955). — SWIGART, R. H. and D. J. KANE: Electron microscopy observation of pulmonary alveoli. Anat. Rec. 118, 57—72 (1954). — TOBIN, CH. E.: Lymphatics of the pulmonary alveoli. Anat. Rec. 120, 625—635 (1954).

Dr. HERIBERT SCHULZ, Pathologisches Institut  
der Medizinischen Akademie Düsseldorf, Moorenstr. 5