

## Untersuchungen über den Einfluß pulmonaler und cerebraler Atemstörungen auf das Zellmuster der Carotiskörperchen beim Menschen\*

BURKHARD HELPAP

Pathologisches Institut der Universitäten Marburg a. d. Lahn (Direktor: Prof. Dr. P. GEDIGK)  
und Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. E. MÜLLER)

Ein gegangen am 2. Januar 1968

*Studies of the Effects of Pulmonary and Central Nervous System Disturbances of Respiration on the Cell Pattern of the Human Carotid Body*

**Summary.** The total number and percentage of specific chemoreceptor cells were determined in 200 pairs of carotid bodies from unselected human autopsies. In pulmonary, cardiac, and cerebral diseases the ratio of cystic cells with clear nuclei to those with hyperchromatic nuclei and eosinophilic cytoplasm was about 9:1. In studies of the carotid bodies of patients with paralysis of the respiratory centers cells with hyperchromatic nuclei were increased. Consequently, the cellular pattern of the human carotid body is significantly changed only when an oxygen deficiency is combined with paralysis of the respiratory centers. With excessive stimulation of chemoreceptor cells the hyperchromatic cells proliferate. On the other hand, oxygen deficiency of pulmonary diseases does not lead to cellular exhaustion, since with a functionally active respiratory center the physiological capacity of the carotid body apparently is not exceeded.

**Zusammenfassung.** An 200 Carotiskörperchenpaaren vom Menschen aus einem unausgewählten Obduktionsmaterial wurde die Gesamtzahl der spezifischen Chemorezeptorzellen und ihre prozentuale Verteilung bestimmt. Blasige, hellkernige Zellen und solche mit hyperchromatischen Kernen und einem eosinophilen Cytoplasma verhielten sich bei pulmonalen, kardialen und Großhirnerkrankungen wie etwa 9:1. Untersuchungen von Carotiskörperchen bei Patienten mit zentraler Atemlähmung ergaben einen Anstieg dunkelkerniger Zellelemente. Das Zellmuster der Carotiskörperchen vom Menschen ist also nur dann signifikant verändert, wenn ein Sauerstoffmangel mit einer zentralen Atemlähmung kombiniert ist. Durch die chemorezeptorische Überbeanspruchung kommt es zu einer Vermehrung dunkelkerniger Zellelemente.

Der Grad des Sauerstoffmangels bei pulmonalen Erkrankungen führt dagegen zu keiner Zellerschöpfung, da bei funktionstüchtigem Atemzentrum die physiologische Leistung der Carotiskörperchen offenbar nicht überschritten wird.

Die Morphologie des Carotiskörperchens vom Menschen hat in den letzten Jahren für den Kliniker wie für den Pathologen an Bedeutung gewonnen. Einerseits ist sie wichtig für die Beurteilung der sog. Glomustumoren, die auch als nichtchromaffine paraganglionäre Tumoren bezeichnet werden, und die ihren Ausgangspunkt vom Carotiskörperchen nehmen (HELPAP, 1966). Andererseits besteht Grund zur Annahme, daß das morphologische Bild gewisse Aussagen über die funktionelle Leistung dieses Organs erlaubt.

\* Herrn Prof. Dr. ERICH MÜLLER zum 65. Geburtstag gewidmet.

Genetisch und anatomisch gehört das Carotiskörperchen, als ein Glied in der Kette der nichtchromaffinen Paraganglien, zum Hirnnervengebiet des N. glossopharyngeus und des N. vagus (WATZKA, 1943). Mit seinen spezifischen Zellen reagiert es auf pH-Änderungen,  $O_2$ - und  $CO_2$ -Schwankungen im Blut und ruft bei einem respiratorisch bedingten Sauerstoffmangel durch Impulse über den Sinusnerv eine Stimulation des Atemzentrums hervor (EYZAGUIRRE, LEWIN, 1961; HEYMANS, 1948; NAKAYAMA, 1961; PURVES, 1966). Die chemoreceptorisch aktiven Zellen reagieren aber nicht nur auf einen  $O_2$ -Mangel im Blut, sondern auch auf Einwirkungen verschiedener chemischer Stoffe, wie z. B. Lobelin, Histamin, Adrenalin und Acetylcholin (BISCOE, 1965; BISCOE, SILVER, 1966; Ross, 1959).

Histologische Untersuchungen haben ergeben, daß hell- und dunkelkernige Zellen als spezifische Elemente das Bild im Carotiskörperchen beherrschen (DE CASTRO, 1951; DE KOCK, 1964; WATZKA, 1943). Die hellkernigen Zellen sind offensichtlich die Träger der chemoreceptorischen Funktion. Sie enthalten im Cytoplasma zahlreiche Mitochondrien, ein granulierte endoplasmatisches Reticulum, einen kleinen Golgi-Apparat und als wichtigsten Befund eine Anzahl dunkel granulierter, diffus verteilter Vesikel. Diese Vesikel werden als osmophile Granula (LEVER, LEWIS, BOYD, 1967) oder auch als „catecholamin bodies“ bezeichnet (BLÜMCKE, RODE, NIEDORF, 1967). Die Vesikelanhäufung ähnelt denjenigen, die in den Zellen des Nebennierenmarkes beschrieben wird (BISCOE, STEHBENS, 1966; ISHII, OOSAKI, 1966). Zwischen diesen Receptorzellen und den Nervenendigungen im Carotiskörperchen finden sich reichlich Synapsen (DE KOCK, DUNN, 1966; BISCOE, STEHBENS, 1966).

Die Sustenticularzellen nach DE KOCK (1964) nehmen an den chemoreceptorischen Prozessen aktiv nicht teil. Sie sind Hüll- oder Stützzellen, die funktionell zu den Schwannschen Zellen zu rechnen sind.

Während zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Carotiskörperchen bei Sauerstoffmangel vorliegen (LANGER, 1952; BLÜMCKE, RODE, NIEDORF, 1967), finden sich nur wenige Mitteilungen über morphologische Änderungen des Zellbildes der Carotiskörperchen beim Menschen unter pathologischen Bedingungen. Als wichtigste Mitteilung ist nur die Beobachtung von WALLACHER und BALOGH (1965) über einen Anstieg dunkelkerniger Zellelemente beim Cor pulmonale zu erwähnen.

Bei dieser Sachlage schien es lohnenswert, am laufenden Obduktionsmaterial die Carotiskörperchen zu untersuchen. Dabei interessierte vor allem die Frage, ob Beziehungen zwischen klinisch nachgewiesenen pulmonalen oder cerebralen Atemstörungen und dem morphologischen Aufbau der Carotiskörperchen bestehen.

### Material und Methodik

Von 200 unausgewählten Obduktionen wurden 6—8 Std nach dem Tode die A. carotis interna und externa in einer Länge von 3—4 cm cranial von der Carotisgabel mit dem Carotiskörperchen entfernt. Die blaß-grauweißen Körperchen, die infolge ihrer Blutleere schwer erkennbar waren, fanden sich teils in engster Nachbarschaft zur Carotisgabel, teils an der A. carotis interna oder externa. Auf ihre Isolierung wurde verzichtet, um die Einstrahlung der Nerven und Gefäße aus der Umgebung zu erhalten.

Die Fixierung des Materials erfolgte in 10%igem, neutralen Formalin oder Kaliumbichromat-Formalin. Die Präparate wurden in üblicher Weise in Paraffin eingebettet und nach Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Gomori und Toluidinblau gefärbt.

An jeweils 5—10 Serienschnitten wurden die Gesamtzellzahl und die prozentualen Anteile verschiedener spezifischer Elemente in den Carotiskörperchen bestimmt.

Unter Berücksichtigung der regulativen Funktion der Carotiskörperchen auf Atmung und Kreislauf wurde das untersuchte Material in fünf Gruppen eingeteilt: Die Gruppe I bestand aus Fällen mit Stammhirnschädigungen. Bei den Patienten waren jeweils die klinischen Zeichen der zentralen Atemlähmung vorhanden. Das Atemzentrum war entweder durch vermehrten Hirndruck bei Tumoren, Durchblutungsstörungen oder Entzündungen, wie z. B. in einem Fall durch eine Poliomyelitis, geschädigt. Die Gruppe II setzte sich aus Tumoren, Entzündungen und Durchblutungsstörungen des Groß- und Kleinhirns, die Gruppe III aus akuten und chronischen Lungenerkrankungen und die Gruppe IV aus kardialen Erkrankungen zusammen. In der Gruppe V wurden Todesfälle in Verbindung mit Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, der Leber und des Magen-Darm-Traktes untersucht, also Erkrankungen, die den pulmonalen oder cerebralen Atemstörungen nicht zugeordnet werden konnten. Von diesen fünf Krankheitsgruppen wurden die prozentualen Mittelwerte ( $x$ ) der verschiedenen Zelltypen im Carotiskörperchen, ihre Streuung  $s_m$  (Standardabweichung der Mittelwerte) dargestellt und die Signifikanz mit der  $t$ -Funktion gesichert.

## Ergebnisse

### *A. Aufbau und Zellbild der Carotiskörperchen*

Die Carotiskörperchen wurden von einer schmalen Bindegewebeskapsel umschlossen. Bindegewebige Septen, in denen markhaltige Nervenfasern verliefen, umschlossen die in Ballen angeordneten Zellen. In den Septen verliefen kleinere Äste der A. carotis interna und der A. carotis externa. Die Gefäße splitterten sich in ein feines Capillarnetz auf, das durch Grenzmembranen von den umgebenden Zellen getrennt war (Abb. 1a).

#### Spezifische Zellen

Innerhalb der in Ballen angeordneten und von einem reticulären Fasernetz umschlossenen Zellen ließen sich verschiedene Typen erkennen, die durch ihre Anfärbarkeit, Kern- und Cytoplasmastrukturen und ihre Größe unterschieden werden konnten (Abb. 1b).

*Typ I.* Diese Zellen waren gekennzeichnet durch ein kaum anfärbbares, gelegentlich von Vacuolen durchsetztes Cytoplasma und große, helle, runde bis ovale Kerne mit einem lockeren Chromatingefüge. Die Größe ihrer Kerne schwankte zwischen 20—25  $\mu^2$ .

*Typ II.* Neben dem Typ I fanden sich sehr viel seltener Zellen mit einem homogenen, eosinophilen Cytoplasma und einem kleineren, runden, hyperchromatischen (basophilen) Kern.

Zwischen diesen beiden Zelltypen mit großen hellen Kernen und kleineren hyperchromatischen Kernen zeigten sich Übergänge. Weder der eine noch der andere Zelltyp hatte eine bevorzugte Lage zum Capillarsystem.

#### Andere Zellen

Neben diesen spezifischen Zellelementen fanden sich Stützzellen mit ausgezogenen chromatinarmen Kernen und länglichen bizarren Cytoplasmatausläu-

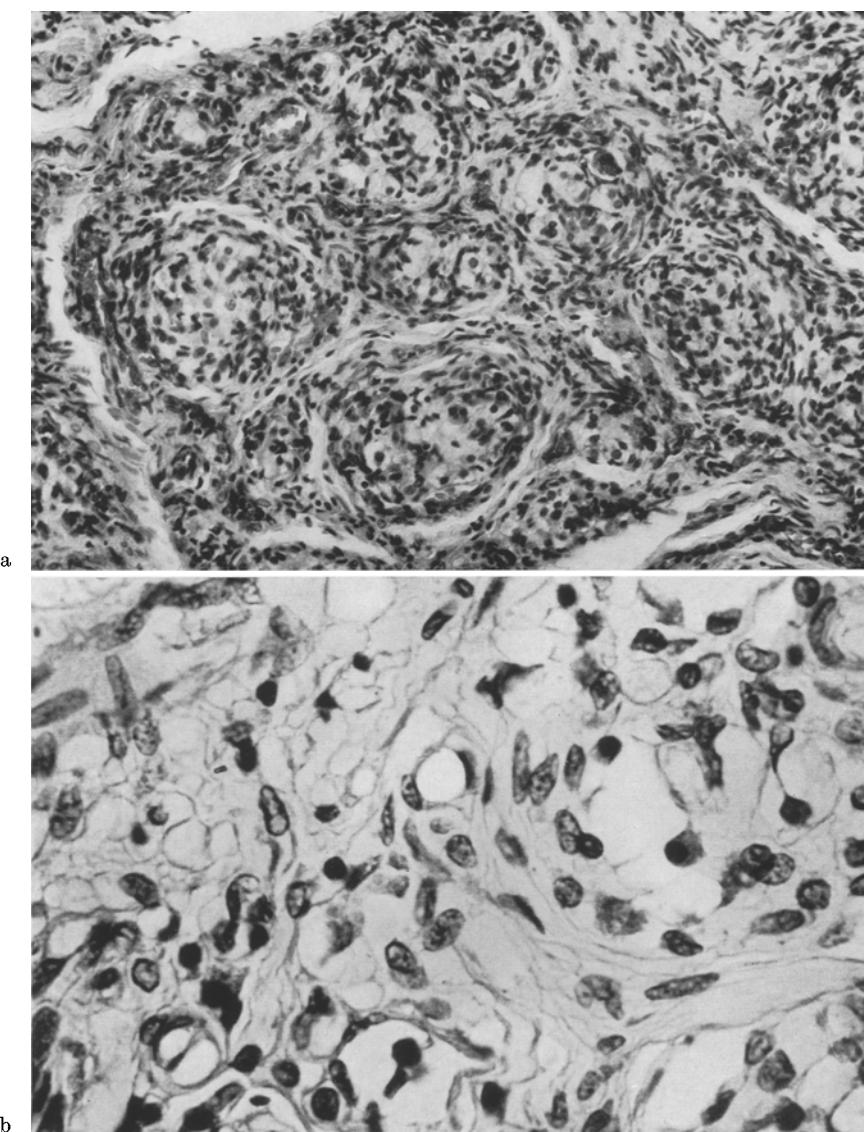


Abb. 1. a Übersicht und b Ausschnitt eines Carotiskörperchens vom Menschen ohne Sauerstoffmangel. Hellkernige Zellen überwiegen, nur einzelne dunkelkernige Zellen.  
Vergr. a ca. 100  $\times$ , b 400  $\times$

fern. Sie entsprechen den sog. Sustenticularzellen nach DE KOCK (1964). Ganz vereinzelt zeigten sich auch Mastzellen, die jedoch vorwiegend an der Peripherie der Carotiskörperchen lagen. Sympathische Ganglienzellen, wie sie in den Carotiskörperchen von Tieren vorkommen, wurden nicht beobachtet.

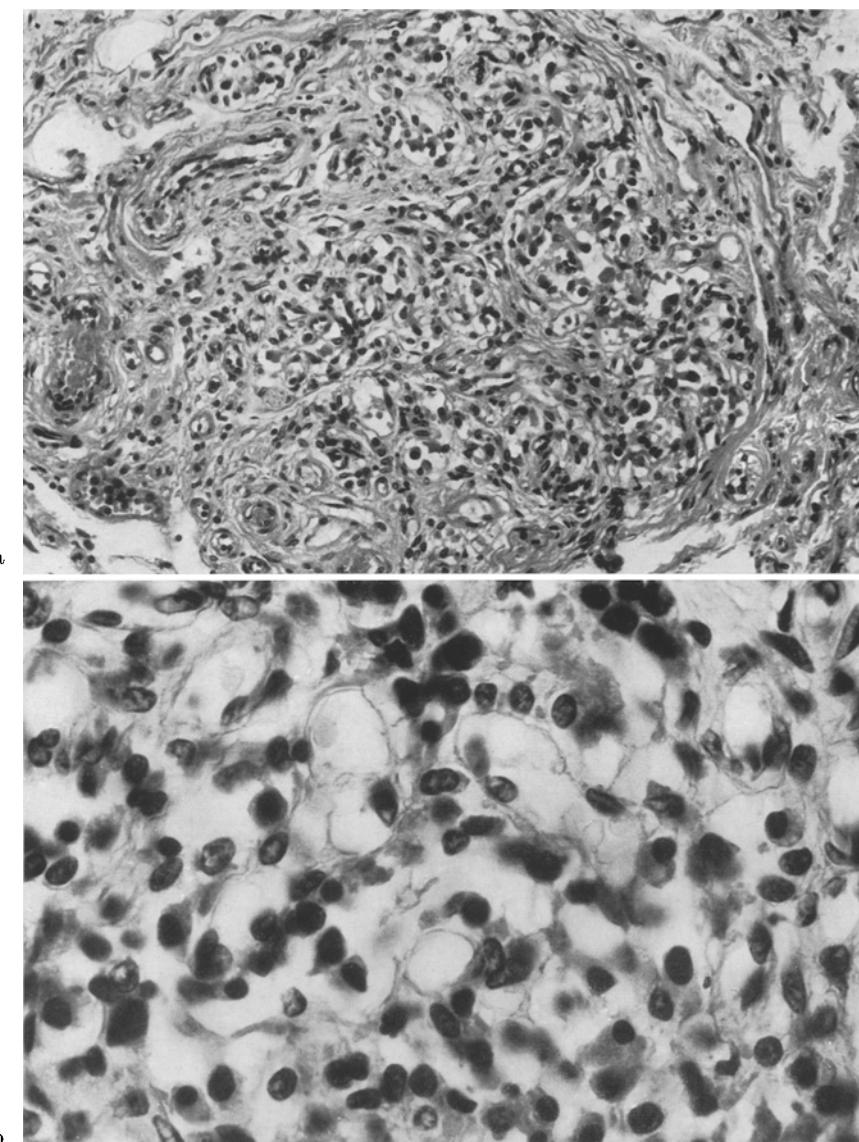


Abb. 2. a Übersicht und b Ausschnitt eines Carotiskörperchens vom Menschen bei zentraler Atemlähmung. Vermehrung der dunkelkernigen Zellen mit deutlichem eosinophilen Cytoplasmasaum. Vergr. a ca. 100  $\times$ , b 400  $\times$

#### *B. Prozentuale Verteilung der Zelltypen*

Um einen Einblick in das vorherrschende celluläre Funktionsbild der Carotiskörperchen zu bekommen, wurden die einzelnen Typen der spezifischen Zellen ausgezählt. Die mittlere Gesamzellzahl betrug pro mittlere Schnittfläche des Carotiskörperchens  $1700 \pm 200$  Zellen. Sie war unabhängig vom Alter der Patienten-

ten. In Fällen mit einer generalisierten Arteriosklerose waren die spezifischen Zellen im Gegensatz zu der sonst üblichen lockeren Anordnung dichter gepackt. Bei 32 der insgesamt untersuchten 200 Carotiskörperchenpaare war die Gesamtzellzahl pro Schnittfläche etwas geringer (500—1000 Zellen). Diese 32 Fälle verteilten sich auf alle fünf Krankheitsgruppen.

Die Ergebnisse der Auszählungen und Berechnungen der prozentualen Verteilung der geschilderten Zellgruppen unter den fünf aufgeführten Krankheitsformen sind in Kolumnen in der Abb. 3 zusammengefaßt.

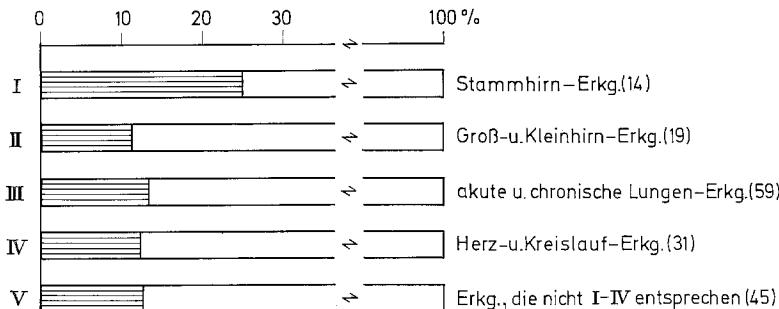


Abb. 3. Mittlere prozentuale Anteile dunkel- (■) und hellkerniger (□) Zellen im Carotiskörperchen des Menschen. Säulendiagramme der 2 Kernformen für 5 verschiedene Krankheitsgruppen. Mittlere Standardabweichung s. Text

Die mittleren prozentualen Werte der spezifischen Zellelemente der Carotiskörperchen in den Krankheitsgruppen II—V ergaben keine signifikanten Unterschiede. Der Anteil an der Gesamtzellzahl betrug bei den Zellen mit hellen großen Kernen  $87,6\% \pm 1,2$  und bei den Zellen mit hyperchromatischen Kernen  $12,4\% \pm 0,8$ . Dieses Zellverhältnis entspricht den Untersuchungen von LANGER (1952) und KNOCHE (1967) im normalen Carotiskörperchen von Katzen und Kaninchen.

Die in der Gruppe III untersuchten Carotiskörperchen, die nach der Abb. 3 von akuten und chronischen Lungenerkrankungen stammten, und die als Beispiel einer peripher bedingten Erniedrigung des Sauerstoffdruckes zu gelten haben, zeigten ebenso wie einzelne exstirpierte Carotiskörperchen von Asthmatikern keine signifikanten Abweichungen gegenüber der normalen Zellverteilung. Das Atemzentrum war bei diesen Patienten nicht geschädigt.

Dagegen fiel bei der Krankheitsgruppe I (Patienten mit zentraler Atemlähmung) im histologischen Bild eine deutliche Vermehrung der dunkelkernigen Zellen mit dem eosinophilen Cytoplasma auf (Abb. 2a und b). Die prozentuale Verteilung der hell- und dunkelkernigen Zellelemente ergab hier eine signifikante Verminderung der großen hellkernigen Zellen gegenüber den Gruppen II—V von  $87,6\%$  auf  $73,6\% \pm 1,7$ . Die Zellen mit hyperchromatischen Kernen und dem eosinophilen Cytoplasma waren auf  $26,6\% \pm 1,8$  angestiegen (Abb. 3). Diese Werte wurden in einer Signifikanz von  $p=0,01$  gegenüber den Werten der Gruppen II—V gesichert.

### Diskussion

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse muß angenommen werden, daß bei intaktem Atemzentrum ein pulmonal oder kardial bedingter Sauerstoffmangel beim Menschen allein nicht ausreicht, um das Zellmuster der Carotiskörperchen signifikant zu verändern. Die prozentuale Verteilung der dunkel- und hellkernigen Zellen war bei diesen Erkrankungsgruppen konstant, und zwar in einem Verhältnis von etwa 1:9.

Andererseits ist es aber bekannt, daß eine stärkere chemoreceptorische Überbeanspruchung zu einer kurzfristigen reversiblen Verschiebung im Zellmuster der Carotiskörperchen führen kann. So wurde z. B. im Tierexperiment nach einseitiger Carotiskörperchenextirpation nachgewiesen, daß in den verbliebenen Carotiskörperchen zunächst ein Anstieg dunkelkerniger Zellelemente stattfindet, nach kurzer Zeit jedoch wieder ein normales Zellverhältnis vorliegt (SLAVIERO, 1933). Ein ähnlicher Befund mit einem Anstieg dunkelkerniger Zellelemente in den Carotiskörperchen ist von UCHIYAMA (1965) nach Nebennierenmarksentfernung beobachtet worden. — Für die Reversibilität dieses nucleären Formwandels spricht auch die Tatsache, daß in den untersuchten Präparaten die spezifischen Zellen der Carotiskörperchen weder Zeichen der Nekrobiose noch der Regeneration mit Mitosen aufwiesen. Dies wird auch durch eigene autoradiographische Untersuchungen mit H-3-Thymidin unterstrichen. Hierbei konnten keine DNS-synthetisierenden Kerne in Rattencarotiskörperchen nachgewiesen werden, wie sie als Vorläufer bei einer vermehrten Zellteilung jedoch zu erwarten wären (HELPAP, HEMPEL, 1968).

Wenn dagegen der Sauerstoffmangel durch eine zentrale Atemlähmung hervorgerufen ist, tritt offenbar eine Art von funktioneller Dekompensation der Chemoreceptorzellen ein. Dies äußert sich dann in einem Anstieg dunkelkerniger Zellelemente. Dieser Vorgang ist vielleicht dadurch zu erklären, daß beim Sauerstoffmangel die Impulssteigerung der Chemoreceptoren an das geschädigte Atemzentrum unbeantwortet bleibt. Die Hyperchromasie der Kerne und die Eosinophilie des Cytoplasmas sind hier offenbar der Ausdruck funktioneller Erschöpfung. — Die Befunde von WALLACHER und BALOGH (1965) beim Cor pulmonale und von LANGER (1952) bei experimentellem Sauerstoffmangel mit einer Vermehrung dunkelkerniger Zellelemente im Carotiskörperchen sind daher in dem Sinn zu deuten, daß der Sauerstoffmangel bereits zu einer funktionellen Schädigung des Atemzentrums geführt hat und dadurch die Impulsabnahme vom Carotiskörperchen zum Atemzentrum gestört ist.

Morphologisch konnte LANGER (1952) am Carotiskörperchen der Katze nach Sauerstoffmangel eine Ausschleusung von Kernkörperchen und Kernvacuolen an den hellkernigen Zellen bei einer Zunahme der dunkelkernigen Zellen beobachten. Jüngste elektronenmikroskopische Untersuchungen von BLÜMCKE, RODE und NIEDORF (1967) ergaben, daß die dunkelgranulierten Vesikel, die sog. „catecholamine bodies“, in den hellkernigen Zellen unter starkem Sauerstoffmangel zur Zellmembran wandern und durch die Zellmembran in den intercellularen Raum ausgeschleust werden. Solche Cytoplasmaveränderungen wurden bisher an den Sustentacularzellen nicht beobachtet.

Diese Befunde und die eigenen Untersuchungsergebnisse am Carotiskörperchen des Menschen unterstützen die Auffassung, daß der nucleäre Formwandel der spezifischen Zellen im Carotiskörperchen Ausdruck verschiedener Leistungsphasen der chemoreceptorischen Zellen ist. Die hell- und dunkelkernigen Zellen sind also funktionelle Varianten einer und derselben Zellart. Sie können je nach dem Grad der chemoreceptorischen Beanspruchung in die eine oder andere Kernform übergehen. Hierbei spielt die Ausschleusung der sog. „catecholamine bodies“ offenbar eine wichtige Rolle. Eine signifikante Änderung im Zellmuster der Carotiskörperchen mit Zunahme der dunkelkernigen Zellen tritt aber nur dann ein, wenn ein chronischer Sauerstoffmangel mit einer zentralen Atemlähmung kombiniert ist.

### Literatur

BISCOE, T. J.: Some effects of drugs on the isolated superfused carotid body. *Nature (Lond.)* **208**, 294—295 (1965).

—, and A. SILVER: The distribution of cholinesterases in the cat carotid body. *J. Physiol. (Lond.)* **183**, 501—512 (1966).

—, and W. E. STEHBENS: Electron microscopic observations on the carotid body. *Nature (Lond.)* **208**, 708—709 (1965).

— — Ultrastructure of the carotid body. *J. Cell Biol.* **30**, 566—575 (1966).

BLÜMCKE, S., J. RODE, and H. R. NIEDORF: The carotid body after oxygen deficiency. *Z. Zellforschg.* **80**, 52—77 (1967).

CASTRO, F. DE: Sur la structure de la synapse dans les chemorecepteurs. *Acta scand. physiol.* **22**, 14—43 (1951).

EYZAGUIRRE, C., H. KOYANO, and J. R. TAYLOR: Presence of acetylcholine and transmitter release from carotid body chemoreceptors. *J. Physiol. (Lond.)* **178**, 463—476 (1965).

—, and J. LEWIN: Effect of different oxygen tensions on the carotid body in vitro. *J. Physiol. (Lond.)* **159**, 238—250 (1961).

HELPAP, E., u. B. HELPAP: Klinik, Therapie und Morphologie der Tumoren der nicht-chromaffinen Paraganglien. *Dtsch. med. Wschr.* **91**, 493—498 (1966).

— — Autoradiographische Untersuchungen am Carotiskörperchen. (In Vorbereitung.)

HEYMANNS, C.: Sur le rôle des presso et des chemorecepteurs dans la régulation de la respiration et de la circulation. *Bull. schweiz. Acad. Wiss.* **4**, 77—87 (1948).

—, et J. J. BOUCKAERT: Les chemorecepteurs du Sinus carotidien. *Ergebn. Physiol.* **41**, 28—55 (1939).

ISHII, K., and T. OOSAKI: Electron microscopy of the chemoreceptor cells of the carotid labyrinth of the toad. *Nature (Lond.)* **212**, 1499—1500 (1966).

KNOCHE, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Glomus caroticum. 62. Verslsg. Anat. Gesell. 1967 (Marburg a. d. Lahn).

—, u. G. SCHMITT: Über Chemo- und Pressorezeptorenfelder am Koronarkreislauf. *Z. Zellforschg.* **61**, 524—560 (1963).

KOCK, L. L. DE: Ultrastructure of the carotid body tissue as seen in serial sections. *Nature (Lond.)* **202**, 821—822 (1964).

—, and A. G. DUNN: An electron microscopic study of the carotid body. *Acta anat. (Basel)* **64**, 163—178 (1966).

LANGER, E.: Beiträge zur Orthologie und Pathologie des Glomus caroticum. *Beitr. path. Anat.* **112**, 251—288 (1952).

LEVER, J. D., and J. D. BOYD: Osmophilic granules in the glomus cells of the rabbit carotid body. *Nature (Lond.)* **179**, 1082—1083 (1957).

— P. R. LEWIS, and J. D. BOYD: Observation on the fine structure and histochemistry of the carotid body in the cat and rabbit. *J. Anat. (Lond.)* **93**, 478—490 (1959).

NAKAYAMA, K.: Die Chirurgie des Glomus caroticum bei Asthma bronchiale. *Münch. med. Wschr.* **103**, 181—186 (1961).

PURVES, M. J.: The respiration response of the newborn lamb to inhaled  $\text{CO}_2$  with and without accompanied hypoxia. *J. Physiol. (Lond.)* **185**, 78—94 (1966).

SLAVIERO, A.: Zit. bei LANGER. *Endocrinologia* **8**, 209 (1933).

TENNY, S. M., and J. G. BROOKS: Carotid bodies, stimulus interaction and ventilatory control in unanesthetized goats. *Resp. Physiol.* **1**, 211—224 (1966).

UCHIYAMA, T.: Adrenomedullalektomie und histopathologische Veränderungen des Carotis-sinusknöten. *Yonago Acta med.* **9**, 94—97 (1965).

WALLACHER, L., and J. BALOGH: Histology of the carotid body in chronic pulmonary hypertension. *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **13**, 68 (1965).

WATZKA, M.: Die Paraganglien. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. VI/4. Berlin: Springer 1943.

Dr. BURKHARD HELPAP  
Pathologisches Institut der Universität  
355 Marburg a. d. Lahn, Robert-Koch-Str. 5