

Das lymphoepitheliale System der Rattenlunge bei experimenteller Quarzstaub-Belastung*

H. B. VON SEEBACH und K. SCHOELER

Pathologisches Institut der Universität des Saarlandes, Homburg (Saar)
(Direktor: Prof. Dr. G. Dhom)

Eingegangen am 18. August 1969

The Pulmonary Lymphatic System of the Rat Following Experimental Exposure to Quartz Dust

Summary. Following experimental exposure to quartz dust in a generator as constructed by Polley and Friedberg, the lymphatic system of the lungs was studied in rats. An intense proliferation of lymph follicles was found, in some instances causing stenoses of small or even medium-sized bronchi. A close lympho-bronchial contact is developed, which consists of true lympho-bronchial openings that are free of bronchial epithelium, and of lymphocytic emigrations through an intact epithelial layer (so-called lympho-bronchial penetration). The observed phenomena possibly do not primarily reflect a second way for excreting inhaled material, though a minor proportion of loaded macrophages is transported by that route. More likely they represent sites of contact within the system of the so-called tonsil of the lungs. Here, antigenic material may come into contact with immunologic competent cells before reaching the alveoli.

Zusammenfassung. Unter experimenteller Quarzstaubbelastung im Staubgenerator nach Polley und Friedberg wurde das Verhalten des lymphatischen Systems der Lungen (die sog. Lungentonsille) bei Ratten untersucht. Es fand sich eine mächtige Proliferation der Lymphfollikel, die teilweise zu Einengungen kleinerer oder auch mittlerer Bronchialäste führt. Dabei entsteht ein enger Kontakt zum Bronchialsystem, wobei echte, von Bronchialepithel entblößte lymphobronchiale Öffnungen sowie Durchwanderungen der intakten Bronchialschleimhaut von Lymphocyten (sog. lymphobronchiale Penetrationen) nachgewiesen wurden.

Die Bedeutung der beobachteten Phänome ist vermutlich nicht in erster Linie darin zu suchen, daß hier ein zweiter Weg zum Abtransport inhalierten Materials vorliegt. Vielmehr stellen sie offenbar Kontaktstellen im System der sog. Lungentonsille dar, an denen antigen wirksames Material schon mit immunologisch kompetenten Zellen in Berührung kommt, noch bevor es die Alveolen erreicht.

Es herrscht Einmütigkeit darüber, daß sich der Hauptanteil inhalierten Staubpartikel durch den Feuchtigkeitsgehalt der oberen Luftwege, der Trachea und der Bronchialverzweigungen zu größeren Konglomeraten zusammenballt, sich an der Schleimhautoberfläche niederschlägt und — ohne bis in die Alveolen gelangt zu sein — mit dem Flimmerstrom abtransportiert wird. Gelangen aber Staubpartikel bis in die Alveolen, so stehen zwei bisher bekannte Wege des Abtransportes zur Verfügung. Der eine ist der *bronchiale Weg*. Er hat mutmaßlich die Hauptlast der Staubelimination zu tragen. Dabei ist noch unklar, wie das Material aus der Alveole über die respiratorische Endstrecke geführt wird, der kein Flimmerepithel zur Verfügung steht. Seit den Beobachtungen von Arnold (1880, 1890) ist aber bekannt, daß auch das *lymphatische System* am Abtransport inhalierten Materials beteiligt ist. Über den Zugang zu diesem Weg herrscht indes Unklarheit (vgl. Güthert, 1949; Scott et al., 1949;

* Mit Unterstützung durch den Steinkohlenbergbauverein Essen und die Arbeitsgemeinschaft des Saarlandes zur Erforschung und Verhütung von Silikose und Lärmschäden, Saarbrücken.

Mottura, 1952; Hulse, 1955; Macklin, 1955; Policard et al., 1955; Giesecking, 1956; Klosterkötter und Bünemann, 1958; Heppleston, 1963; Duguid und Lambert, 1964; Brundelet, 1965).

In der experimentellen Silikoseforschung wird dem lymphoepithelialen System der Lunge (der *Lungentonsille*, v. Hayek 1953, im weitesten Sinn) kaum Beachtung geschenkt. Daher schien es sinnvoll, den Fragen nach der Beteiligung des lymphatischen Systems beim Abtransport inhalierten Materials noch einmal nachzugehen und die dabei auftretenden morphologischen Phänomene zu untersuchen, zumal Brundelet (1965) besonders an diesen Strukturen einige ältere Befunde präzisiert oder neu gedeutet und neue, interessante Einzelbefunde erhoben hatte. Aber im Gegensatz zu Brundelet, der lösliche und inerte Farbstoffe intratracheal instillierte, sollten bei unseren Versuchen möglichst natürliche Verhältnisse nachgeahmt werden, wie das die Bestäubungsanlage nach Polley und Friedberg (1965) erlaubt.

1. Versuchsanordnung und -methodik

120 männliche Ratten (Sprague-Dawley CD, Voss-Tuttlingen), zu Versuchsbeginn etwa 3 Monate alt und von einem Gewicht zwischen 280 und 320 g wurden im Staubgenerator nach Polley in Gruppen von je 3 Tieren zwischen 2 und 100 Tage lang täglich 7 Std bestäubt mit Dörentruer Quarz Nr. 12 (Korngröße $< 3 \mu\text{m}$), dem Standardmaterial der experimentellen Silikoseforschung. Nach je 5 Tagen wurde eine 2tägige Wochenendpause eingehalten. Unter konstanten Lufttemperatur- und Luftfeuchtigkeitsbedingungen betrug die Staubkonzentration durchschnittlich $28,5 \text{ mg SiO}_2 \text{ pro m}^3 \text{ Luft}$ entsprechend einem Abrieb der Quarz-Preßlinge von durchschnittlich $15,5 \text{ mm pro Bestäubungsschicht}$. Um die von der Luftfeuchtigkeit abhängende Staubkonglomeration konstant zu halten war der Versuchsplan so angeordnet, daß immer die gleiche Anzahl von Tieren sich im Generator befand. Nach Erreichen der vorgesehenen Versuchszeit wurden die Tiere unmittelbar nach „Schicht“-Ende getötet und die Lungen in neutrales Formalin eingelegt.

Zur Kontrolle dienten männliche Tiere des gleichen Stammes und der gleichen Herkunft entsprechender Alters- und Gewichtsklassen.

Haltung der Tiere unter Labor-Standardfutter, Leitungswasser ad lib. Alle Tiere überlebten die Versuche, bei den längeren Bestäubungszeiten mit allmählich herabgesetztem Allgemeinzustand und zunehmend frequenter Atmung. Untersucht wurde jeweils der gesamte linke Oberlappen, so daß immer ein vergleichbares Gebiet zur Verfügung stand. Das Material wurde in Stufen aufgearbeitet, Färbung von je 5 aufeinanderfolgenden Stufen HE, dann je 1 Stufe Pearse, Giemsa, Goldner und Gömöri.

2. Befunde

Ordnet man die erhobenen histologischen Befunde nach phänomenologischen Gesichtspunkten, so tritt eine gewisse Systematik der morphologischen Veränderungen unverkennbar zutage. Einen Teil der Einzelphänomene trifft man schon an unseren unter normalen Stallbedingungen lebenden, also nicht keimfrei aufgezogenen Kontrollen. Sie werden unter Staubbelastung generell verstärkt. Andere Phänomene sind nur unter Staubbelastung zu erkennen.

Lungenparenchym. Abschnittsweise finden sich schon bei Kontrolltieren „gemästete“ Alveolardeckzellen mit geschwollenem Cytoplasma, die ins Alveolarlumen abgestoßen werden können. Nach kürzester Versuchsdauer erhebliche Zunahme dieses Befundes. Im Verlauf der Versuchszeit werden mehr und mehr Alveolen mit reichlich abgestoßenen Alveolarmakrophagen angefüllt. In den Bronchialverzweigungen trifft man von ihnen oft nur noch Zelldetritus, nach längerer Versuchsdauer ist das bereits in den Alveolen der Fall. Nach 14 Tagen erstmals Auftreten von dichtgepackten abgestoßenen gemästeten Alveolarmakrophagen, die



Abb. 1. Mächtige Vergrößerung peribronchialer Lymphfollikel mit Einengung des Bronchiallumens. Versuchsdauer 48 Tage; Vergr. ca. $240\times$, HE

in Alveolen eingeschlossen erscheinen (vgl. Hulse, 1955; Lüchtrath, 1956). Nach etwa 48tägiger Versuchsdauer zum ersten Mal vermehrt fixe Bindegewebszellen in den Alveolarwänden, die für die später zu beobachtende und vielfach beschriebene Fibrosierung der Alveolarsepten verantwortlich sind. Nach dem Auftreten von Staubzell-Granulomen entwickelt sich bald ein zunehmend verstärktes perinoduläres Emphysem. Lange vor dem Auftreten der Staubzell-Granulome sieht man aber schon eine Zunahme lymphoider Zellen auch in den Alveolarwänden, daneben basophile Stammzellen, Plasmazellen unterschiedlicher Reife und auch Mastzellen. Immer wieder treten Mitosen im ganzen System auf. Die zunehmende Septeninfiltration könnte den Eindruck einer chronischen Entzündung hervorrufen und ist auch oft (vgl. Weller, 1962; Weissberg, 1969; Ruzniák et al., 1969) so gedeutet worden. Es soll deshalb noch einmal betont werden, daß bei keinem unserer Versuchstiere eine Bronchitis oder eine Pneumonie aufgetreten war, die auf eine bakterielle oder andersartige Infektion zurückzuführen wäre. Es handelt sich vielmehr um eine eindeutige — und auch keineswegs erstmals beobachtete — Reaktion des Lungengewebes auf die Staubbelastung.

Bronchioli terminales. Wie schon von Dhom und Sauer (1967) beobachtet, kommt es im Verlauf der Staubbelastung zu einer Vermehrung der Keulenzellen, bei unserer relativ starken Staubbkonzentration bereits als Frühveränderung mit einem Maximum nach 6—10 Tagen. Dieser Zelltyp unterliegt dabei einem charakteristischen Formwandel, wobei die zunächst basalständigen Kerne lumenwärts wandern und schließlich kappenförmig über der vergrößerten Vacuole liegen. Orientierende Versuche zum Nachweis der sauren Phosphatase in diesen Vacuolen brachten ein negatives Ergebnis, so daß es sich hier mutmaßlich nicht um Resorptionsvacuolen (Phagosomen) sondern um Sekretvacuolen handelt (vgl. v. Hayek, 1953).

Lymphgefäße. Schon nach wenigen Tagen kommt es zu einer immer deutlicheren Erweiterung zunächst der perivaskulären, dann auch der peribronchialen Lymphgefäße, besonders augenfällig in der Peripherie. Nach 23tägiger Versuchsdauer sind alle perivaskulären und peribronchialen Lymphgefäße, peripher und hilusnah, mächtig erweitert und zunächst schütter, dann zunehmend dicht mit Lymphocyten angefüllt. Später gesellen sich ihnen auch Plasmazellen, basophile Stammzellen und einzelne Mastzellen zu.

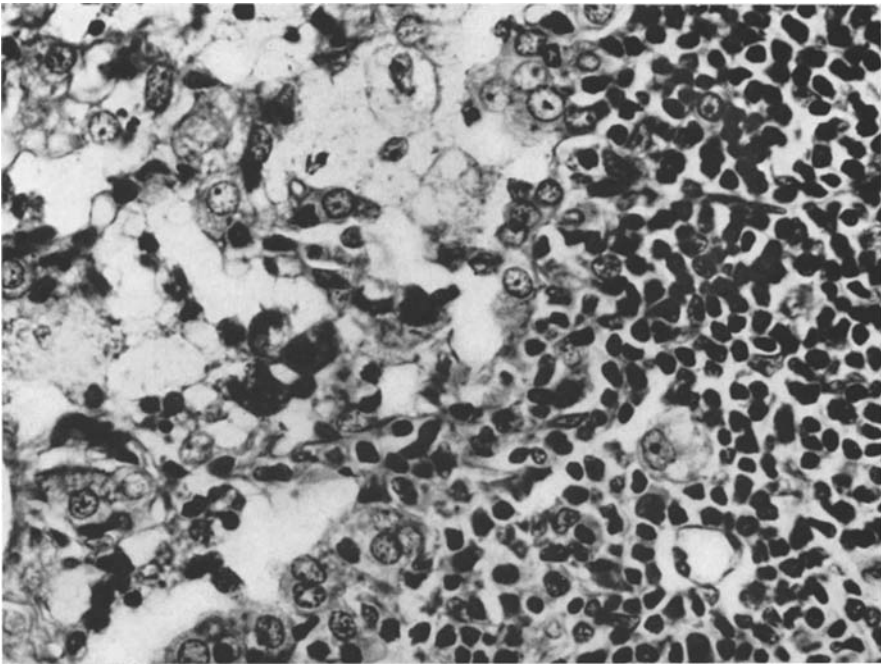


Abb. 2. Gemästete Makrophagen in einem Lymphfollikel und Anlagern beladener Alveolarmakrophagen aus benachbarten Alveolen. Versuchsdauer 100 Tage; Vergr. ca. 640 \times , HE

Lymphfollikel. Mit der Erweiterung der Lymphgefäße einher geht eine Vergrößerung und später eine Konfluenz zunächst der hilären Lymphfollikel (vgl. Abb. 1). Dieser Vorgang schreitet hilifugal fort und erfaßt auch bald die kleineren peripheren, peribronchial gelegenen Lymphfollikel. Ihr Gitterfasergerüst wird lockerer, der Zellgehalt dichter. Nach etwa 3wöchiger Versuchsdauer sind bis weit in die Peripherie hinein eine große Zahl von Bronchialverzweigungen und manche Gefäße von lymphatischem Parenchym eingeschleitet. Zunehmend kann man abgestoßene gemästete Alveolarmakrophagen beobachten, die sich an die Peripherie von Lymphfollikeln anlagern (vgl. Abb. 2).

Staubzellgranulome. Während es schon relativ früh im Lungenparenchym, betont in der Nachbarschaft von Bronchioli terminales und subpleural zur Ausbildung von epitheloidzelligen Granulomen als unspezifische Reizantwort kommen kann, die auch bei einigen Kontrolltieren auftritt, stellt die Entstehung epitheloidzelliger Granulome *in Lymphfollikeln* ausschließlich eine Eigentümlichkeit der Versuchstiere dar. Sie werden frühestens nach etwa 3wöchiger Bestäubungsdauer nachgewiesen. Sie dehnen sich immer breiter aus und können schließlich konfluieren. Quarzkristalle konnten dabei polarisationsoptisch nie nachgewiesen werden.

Wechselbeziehungen zwischen Lymphfollikeln und Bronchialepithel. Wenn sich die peribronchialen Lymphfollikel vergrößern, dann wird dabei zunehmend häufiger die Tunica muscularis durchbrochen, und die Lymphocyten reichen schließlich bis unmittelbar unter das Bronchialepithel heran (vgl. Abb. 3a). Oft kann man die muskulären Faserbündel der Tunica muscularis gar nicht mehr nachweisen, sie werden offenbar weit auseinander gedrängt und gehen möglicherweise auch zugrunde. Damit einher geht eine Abflachung des Bronchialepithels, das schließlich kubisch wird und dabei oft mehrreihig und seine Becherzellen und Flimmerhaare verliert (Abb. 3b; vgl. Watzka, 1932). Die Kerne solcher Zellen sind stärker aufgelockert als jene des normalen respiratorischen Epithels. Manchmal findet man eine so erhebliche Ausdehnung der Lymphfollikel, daß es zu Einengungen, vereinzelt sogar zu deutlichen Stenosen kleinerer, ja auch mittlerer Bronchialäste kommt (vgl. Abb. 1).

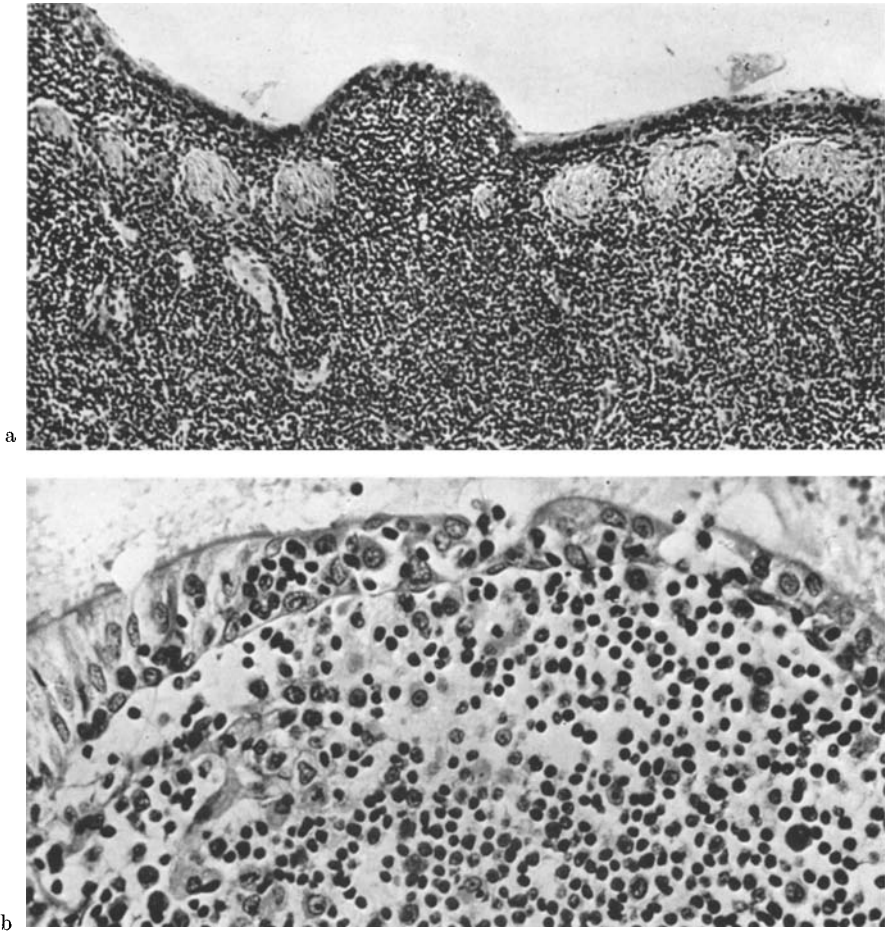


Abb. 3 a u. b. Lymphobronchiale Penetrationen. a (oben): Lymphatisches Parenchym hat die Tunica muscularis durchwandert, dringt stellenweise bis zwischen die Epithelien der Bronchialschleimhaut, und es entsteht eine kleine Vorwölbung ins Bronchiallumen. b (unten): Durchwanderung der Bronchialepithelien durch Lymphocyten. Kubische Abflachung des Epithels mit Verlust von Flimmersaum und Becherzellen. Versuchsdauer a 14 Tage; b 23 Tage. Vergr. a ca. $160\times$; b ca. $640\times$. Beide HE

Lymphobronchiale Öffnungen. Ausschließlich über Lymphfollikeln findet man echte, von jedem bronchialen Epithelüberzug entblößte lymphobronchiale Öffnungen, wie sie erstmalig von Brundelet (1965) beschrieben wurden. Sie sind ausschließlich über solchen Lymphfollikeln nachzuweisen, die sich bis unmittelbar unter das Bronchialepithel ausgebreitet haben (Abb. 4). Unterschiedlich häufig sind sie schon bei einigen — nicht bei allen! — Kontrolltieren anzutreffen, unterliegen offenkundig einer erheblichen bereits physiologischen Variation der Häufigkeit ihres Auftretens, erfahren aber unzweifelhaft im Versuchsverlauf eine Größenzunahme. Mitunter kann man beobachten, daß das Gitterfasergerüst der Lymphfollikel radiär auf solche Öffnungen ausgerichtet ist. Häufig sind austretende Lymphocyten und manchmal auch gemästete Makrophagen in diesen Öffnungen zu sehen. Erstmals nach 54tägiger Versuchsdauer treten darin epitheloidzellige Granulome auf (Abb. 5a), die von dann ab an Häufigkeit und GröÙe zunehmen. Sie können manchmal bis weit ins Bronchiallumen hineinragen und in Einzelfällen zu einer fast völligen Stenose des betroffenen Bronchialastes führen (Abb. 5b).

Lymphobronchiale Penetrationen. Auch ohne daß es zur Ausbildung einer Epithellücke kommt, können Lymphocyten in das Bronchiallumen austreten. Das geschieht immer an solchen Stellen, an denen ein Lymphfollikel unmittelbaren Kontakt mit dem Bronchialepithel gewonnen hat, die Tunica muscularis also durchsetzt und das Bronchialepithel mehrschichtig und indifferent geworden ist (vgl. Watzka, 1932). Das intakte Epithel wird dabei in zunehmender Dichte von Lymphocyten, selten auch von einzelnen Plasmazellen und Makrophagen durchwandert (vgl. Abb. 3b). Das Phänomen ist ausschließlich bei Versuchstieren zu beobachten, bei den Kontrolltieren fehlt es grundsätzlich. In Abhängigkeit von der Bestäubungsdauer dehnen sich diese Penetrationsbereiche immer breiter aus, sie sind zunächst nur hilusnahe zu beobachten und schreiten im Verlauf des Versuches zur Peripherie hin fort.

3. Diskussion der Befunde

Im Verlauf unseres Inhalationsversuches kommt es einer erheblichen Aktivierung des gesamten lymphatischen Systems. Das beginnt mit einer Erweiterung der Lymphgefäße, die sich zunehmend dicht mit Lymphocyten anfüllen. Hilifugal fortschreitend vergrößern sich die Lymphfollikel und konfluieren. Die Vergrößerung kann ein solches Ausmaß erreichen, daß es zu einer — mitunter weitgehenden — Stenosierung von Bronchiallumina kommt (vgl. Abb. 1; 5). Bronchiektasien haben wir während unserer Versuchsdauer nicht gesehen.

Es entwickelt sich ein enger Kontakt zwischen dem lymphatischen Parenchym und dem Bronchialepithel, und diese Kontaktstellen nehmen im Versuchsverlauf ganz eindeutig zu, auch unter Berücksichtigung der Variabilität der Kontrolltiere. An solchen Kontaktstellen mit lymphatischem Parenchym erfährt das Bronchialepithel die oben beschriebenen Formänderungen. Ein solcher Gestaltwandel des Epithels ist immer dann zu beobachten, wenn eine innige wechselseitige Durchdringung von Lymphgewebe und Epithel stattfindet, wie das besonders bei den „klassischen“ lymphoepithelialen Organen der Fall ist (vgl. z. B. Tesseraux, 1953; Doerr, 1956). Insbesondere Watzka (1932) hat die dabei auftretenden Epithelveränderungen bereits im einzelnen dargestellt und als „Entdifferenzierung“ gedeutet, weil die Ausbildung spezialisierter Zellelemente an der lympho-epithelialen Kontaktstelle rückgängig gemacht wird und ein indifferentes, mehrschichtiges Epithel auftritt (vgl. Abb. 3b). Diese charakteristische Umgestaltung der oberflächlichen Epithelien wird offenbar erst dann bewerkstelligt, wenn die Tunica muscularis von lymphatischem Parenchym durchwandert ist (Watzka, 1932; s. Abb. 3a). Sie stellt offenkundig die Voraussetzung dar für das Auswandern von Lymphocyten an diesen Stellen (vgl. Watzka, 1932; Akazaki, 1936), und es hat nach unserer Versuchsanordnung den Anschein, als ginge der Anstoß dazu vom lymphatischen Parenchym aus (vgl. dazu auch Watzka, 1932; Doerr, 1956).

Der intensivste Kontakt zwischen den Luftwegen und dem lymphatischen System ist aber über die erstmalig von Brundet (1965) beschriebenen *lymphobronchialen Öffnungen* möglich. Sie sind dadurch gekennzeichnet, daß hier lymphatisches Parenchym unmittelbar das Bronchiallumen begrenzt, ohne noch von einer bronchialen Epitheloberfläche bedeckt zu sein. Das Bronchialepithel weist also an diesen Stellen eine echte Lücke auf (Abb. 4). Wegen der erheblichen Häufigkeitsunterschiede, denen die lymphobronchialen Öffnungen bereits bei den Kontrolltieren unterliegen, können unsere Versuche nicht eindeutig nach-

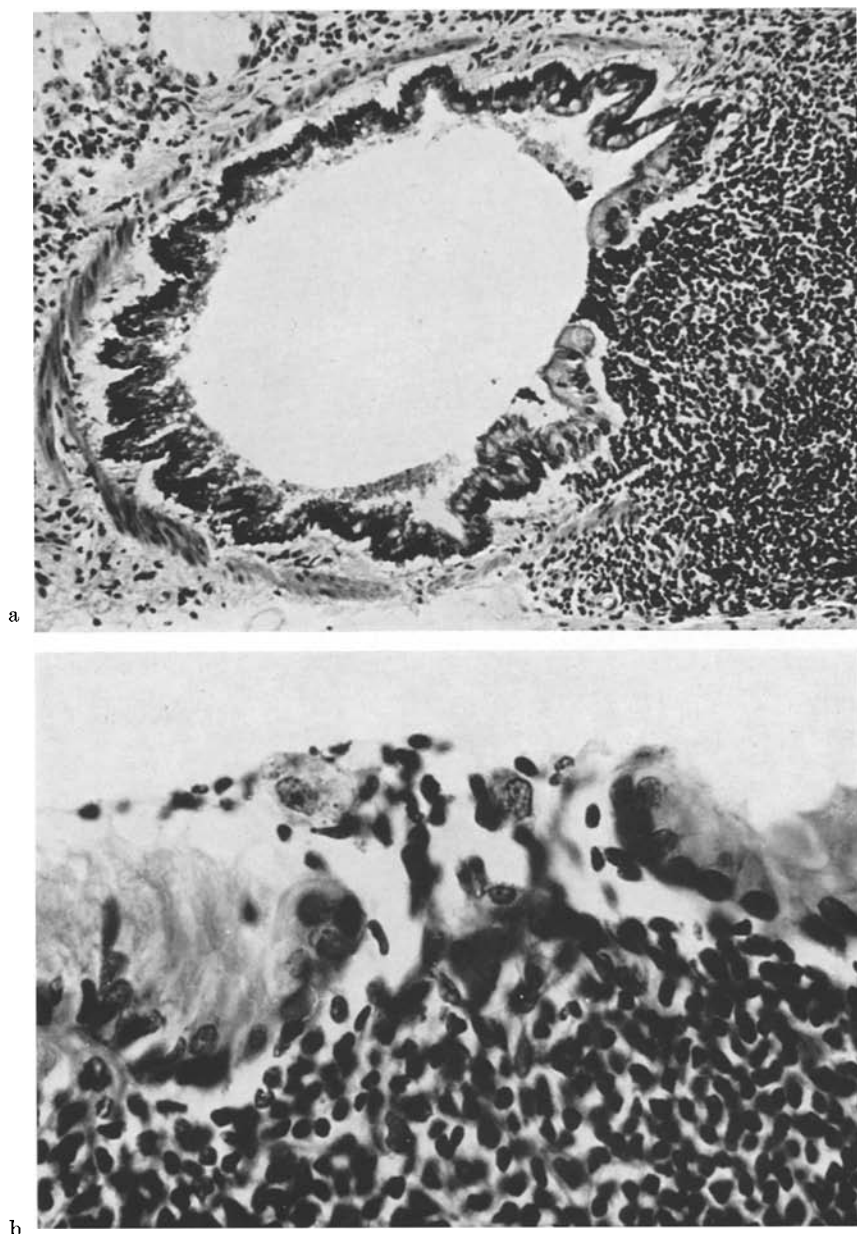


Abb. 4a u. b. Lymphobronchiale Öffnungen. In b (unten) ist deutlich erkennbar, daß kaum Makrophagen, sondern ganz überwiegend Lymphocyten ins Bronchiallumen austreten. Versuchsdauer a 100 Tage; b 14 Tage. Vergr. a ca. $160\times$; b ca. $640\times$. Beide HE

weisen, ob ihre Zahl wirklich zunimmt, sondern nur, daß sie sich mächtig vergrößern. Das an den Kontaktstellen ohnehin bereits kubisch umgewandelte, indifferente Bronchialepithel scheint bei der Ausbildung oder evtl. bei der

Neubildung lymphobronchialer Öffnungen regressiven Veränderungen unterworfen zu werden und schließlich einer vacuoligen Degeneration und der cytolytischen Nekrose anheimzufallen. Die epithelialen Ränder der Öffnungen können am Rand umgeschlagen sein.

Brundelet bezieht sich bei der Beschreibung dieses von ihm als „open mouth“ bezeichneten Phänomens auf Akazaki (1936), in dessen Arbeit aber die Durchsetzung des intakten Bronchialepithels von Rundzell-Elementen beschrieben wird, entsprechend den lymphobronchialen Penetrationen. Möglicherweise sind die Penetrationen Vorstufe und Voraussetzung für die lymphobronchialen Öffnungen. Einen sicheren Beweis dafür liefern aber unsere Versuche nicht. Denn während lymphobronchiale Öffnungen auch bei einigen unserer Kontrolltiere, nicht bei allen — im Gegensatz zu Brundelet's Material — nachzuweisen waren, traten die Penetrationen nur bei den Versuchstieren auf.

Seit den Untersuchungen von Arnold ist man bei der Beurteilung des Ausmaßes, in dem sich das lymphatische System am Abtransport inhaliierten Materials beteiligt, auf indirekte Merkmale und auf Analogien angewiesen. Erst recht gilt das für eine Antwort auf die Frage, welche Rolle es dabei spielt und welche Bedeutung ihm zukommt (vgl. Giese, 1934; Akazaki, 1936; v. Hayek, 1953; Gersing, 1956; Giesecking, 1956; Lüchtrath, 1956; Klosterkötter und Bünemann, 1958; Heppleston, 1962, 1963; Brundelet, 1965). Fragt man nach der Bedeutung des vermehrten lymphobronchialen Kontaktes unter der Belastung mit Quarzstaub, so muß zunächst festgestellt werden, daß über die ganze Versuchsdauer die Lymphocyten und in geringerem Ausmaß die Plasmazellen — nie jedenfalls gemästete Makrophagen — das Zellbild der Lymphfollikel beherrschen. Als immunologisch kompetente Zellen dienen sie der Antikörper-Produktion. Es liegt daher nahe, anzunehmen, daß der lymphogene Eliminationsweg für Staubpartikel und staubbeladene Zellen nur in dem Umfang beschritten wird, in dem er für den Kontakt der inhaliierten Substanzen mit immunologisch kompetenten Zellen erforderlich ist.

Eine Antigenwirkung des Quarzstaubes wurde schon öfter diskutiert (z. B. Vigliani und Pernis, 1962; Gärtner et al., 1966). Nach neueren Vorstellungen kommen aber dem Silikat selbst keine antigenen Eigenschaften zu. Vielmehr bewirken Quarzkristalle zunächst durch Eingriffe in das Membranpotential der Makrophagen eine Schädigung, die mit einer katalytischen Aktivität der Kristalle erklärt und mit Hilfe der Elektronentheorie der Katalyse beschrieben werden kann (Robock, 1968; vgl. Thomas und Stöber, 1968).

Es muß offen bleiben, ob den Zelltrümmern und Membranbestandteilen die Rolle von Antigenen oder andersartigen Proliferations-Stimuli zufällt. Denn da die Proliferation lymphatischen Gewebes nicht impliziert, daß die dabei neu gebildeten Lymphocyten auch sogleich immunologisch aktiv werden (vgl. Everett und Tyler, 1967), kann man auf diese Frage zunächst keine Antwort erwarten. Jedenfalls dienen demnach die lymphobronchialen Öffnungen und Penetrationen wohl nicht in erster Linie der Elimination von inhaliiertem Material oder beladenen Zellen. Sie scheinen vielmehr einen Ort darzustellen, an dem inhaliiertes Material mit Lymphocyten in Kontakt kommen soll für den Fall, daß es antigen wirksam ist. Bis in die Alveolen vorgedrungene Partikel werden also offenbar zu einem kleinen Teil auf dem Lymphwege in die „Lungentonsille“ transportiert, wo sie zur Proliferation immunologisch kompetenter Zellen Anlaß

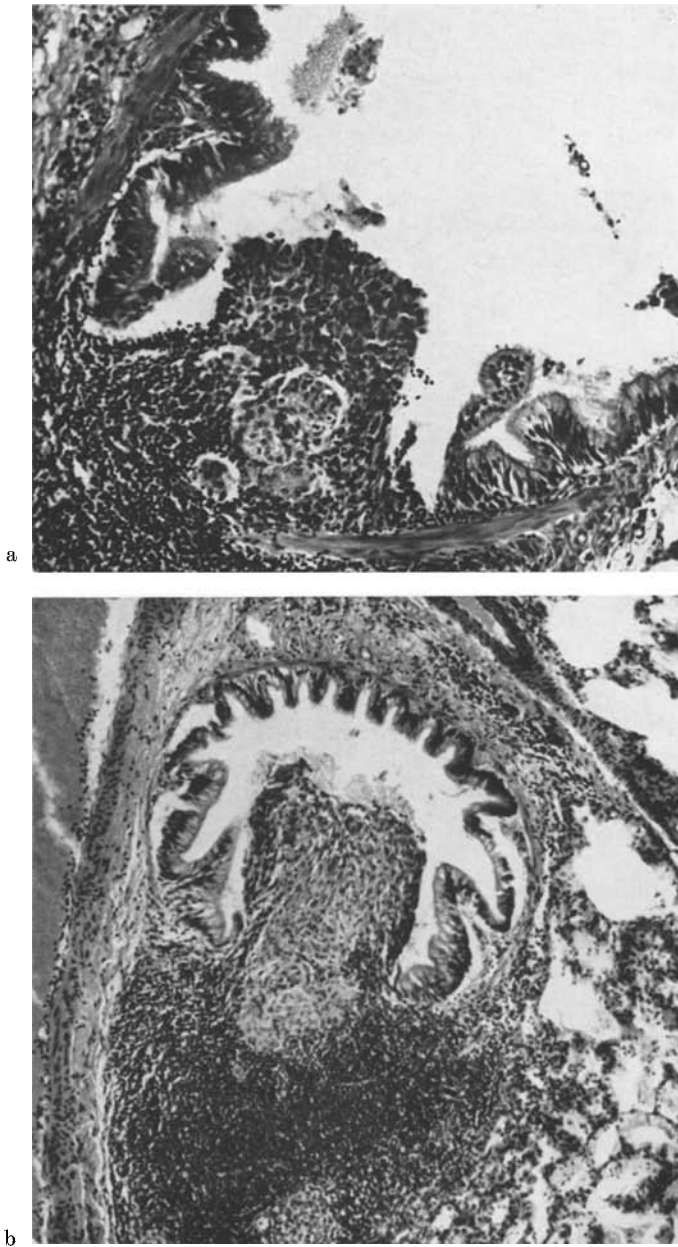


Abb. 5a u. b. „Prolaps“ lymphatischen Parenchyms mit Staubzell-Granulomen (a oben) sowie eines großen Staubzell-Granuloms (b unten) aus lymphobronchialen Öffnungen ins Bronchiallumen, in b mit fast vollständiger Stenose eines mittleren Bronchialastes. Versuchsdauer a 82 Tage; b 100 Tage. Vergr. a ca. $160\times$; b ca. $80\times$. Beide HE

geben und deren immunologische Prägung bewirken können. Diese treten an den lymphobronchialen Kontaktstellen in die Bronchiallichtung aus, um dort mit gleichartigen Antigenen zu reagieren.

Der initiale Reiz zur Ausbildung der „Lungentonsille“ besteht bereits in den normalen Umweltbedingungen (vgl. Weller, 1962; Weissberg, 1969, beide mit anderer Deutung). Die Zahl solcher Kontaktstellen und die quantitative Ausprägung des gesamten lymphatischen Parenchyms richtet sich ganz unspezifisch nach den Anforderungen: bei keimfrei aufgezogenen Tieren ist die „Lungentonsille“ nicht ausgebildet (Gross et al., 1959). Die physiologische Aufgabe dieses Systems dient offenbar dazu, einen möglichst geringen Anteil antigen wirksamen Materials bis in die Alveolen gelangen zu lassen und auch in den tieferen Luftwegen noch einen Immunkontakt zu ermöglichen.

Literatur

- Akazaki, K.: Über das Frühstadium der Reaktion des Lungengewebes bei Einführung der verschiedenen Staubarten. *Beitr. path. Anat.* **97**, 440—480 (1936).
- Arnold, J.: Über das Vorkommen lymphatischen Gewebes in den Lungen. *Virchows Arch. path. Anat.* **80**, 315—326 (1880).
- Die Geschicke des eingeatmeten Metallstaubes im Körper. *Beitr. path. Anat.* **8**, 1—20 (1890).
- Brundelet, P. J.: Experimental study of the dust clearance mechanism of the lung. *Acta path. microbiol. scand. Suppl.* **175** (1965).
- Dhom, G., Sauer, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Quarz auf das Tracheobronchialepithel. *Fortschr. Staublungenforsch.* **2**, 173—177 (1967).
- Doerr, W.: Über lymphoepitheliale Geschwülste Schmincke-Regaud. *Ärzt. Wschr.* **11**, 169—182 (1956).
- Duguid, J. B., Lambert, M. W.: The pathogenesis of coal miner's pneumoconiosis. *J. Path. Bact.* **88**, 389—403 (1964).
- Everett, N. B., Tyler, R. W.: Lymphopoiesis in the thymus and other tissues: Functional implications. *Int. Rev. Cytol.* **22**, 205—237 (1967).
- Gärtner, H., Müller-Ruchholtz, W., Sonntag, H. G.: Experimenteller Beitrag zur immunologischen Theorie über die Pathogenese der Silikose. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* **22**, 157—166 (1966).
- Gersing, R.: Die frühen Reaktionen der Lunge auf verschiedene Staubarten im vergleichenden Tierexperiment. *Beitr. Silikose-Forsch.* **42**, 1—33 (1956).
- Giese, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Staublungenfrage. *Beitr. path. Anat.* **94**, 442—490 (1934).
- Gieseking, R.: Aufnahme und Ablagerung von Fremdstoffen in der Lunge nach elektronenoptischen Untersuchungen. *Ergebn. allg. Path.* **38**, 92—126 (1958).
- Gross, P., Westrick, M. L., McNerney, J. M.: The pulmonary response to certain chronic irritants. *Arch. Path.* **68**, 252—261 (1959).
- Güthert, H.: Zur Frage des Staubtransportes in der Lunge. *Zbl. Path.* **84**, 427—430 (1949).
- Hayek, H. von: Die menschliche Lunge. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
- Heppleston, A. G.: The disposal of dust in the lung of silicotic rats. *Amer. J. Path.* **40**, 493—506 (1962).
- The disposal of inhaled particulate matter; a unifying hypothesis. *Amer. J. Path.* **42**, 119—135 (1963).
- Hulse, E. V.: A concept of dust disposal in the lungs. *J. Path. Bact.* **69**, 225—230 (1955).
- Klosterkötter, W., Bünnemann, G.: Untersuchungen über die Ausscheidung inhalierter Stäube im Tierexperiment. *Grundr. Silikoseforsch.* **3**, 145—157 (1958).
- Lüchtrath, H.: Zur Frage der Staubspeicherung in der Lunge. *Virchows Arch. path. Anat.* **329**, 177—183 (1956).
- Macklin, C. C.: Pulmonary sumps, dust accumulation, alveolar fluid and lymph vessels. *Acta anat. (Basel)* **23**, 1—33 (1955).
- Mottura, G.: Penetration of dust particles and site of dust stores in pneumoconiosis. *Brit. J. industr. Med.* **9**, 65—79 (1952).

- Policard, A., Collet, A., Giltaine-Ralyte, L.: Observations micro-electroniques sur l'infrastructure des cellules bronchiolaires. *Bronches* **5**, 187—196 (1955).
- Polley, H., Friedberg, K. D.: Eine neue Bestäubungsanlage für tierexperimentelle Untersuchungen, insbesondere für die Silikoseforschung im Steinkohlenbergbau. *Grundfr. Silikoseforsch.* **6**, 475—478 (1965).
- Robock, K.: Neuere Vorstellungen zur Silikoseentstehung. Lumeniscenzmessungen und biochemische Zellversuche mit SiO_2 -Stäuben. *Staub* **27**, 148—156 (1968).
- Ruzniák, I., Földi, M., Szabó, G.: *Lymphologie. Physiologie und Pathologie der Lymphgefäße und des Lymphkreislaufes.* Stuttgart: G. Fischer 1969.
- Scott, K. G., Axelrod, D., Crowley, J., Hamilton, J. G.: Deposition and fate of plutonium, uranium and their fission products inhaled as aerosols by rats and man. *Arch. Path.* **48**, 31—54 (1949).
- Tesseraux, H.: *Physiologie und Pathologie des Thymus.* Leipzig: J. A. Barth 1953.
- Thomas, K., Stöber, W.: Zur Silikoseentstehung. *Naturwissenschaften* **55**, 22—25 (1968).
- Vigliani, E., Pernis, B.: Studium über die Pathogenese der Silikose. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* **19**, 507—528 (1962).
- Watzka, M.: Epithel und Lymphocyt. *Anat. Anz. Suppl. ad vol.* **75**, 150—158 (1932).
- Weissberg, M.: Über die Brauchbarkeit von Ratten zu Versuchszwecken. Zur Kenntnis der morphologischen Veränderungen einer endemischen Erkrankung der Atmungsorgane. *Zbl. Path.* **112**, 58—63 (1969).
- Weller, W.: Inhalationsversuche mit Kohle-Quarz-Gemisch an Ratten in Einzel- und Massenkäfigen. *Beitr. Silikose-Forsch.* **76**, 23—42 (1962).

Dr. H. B. von Seebach
Pathologisches Institut der Universität
des Saarlandes
D-665 Homburg (Saar)