

Mehrkernige Riesenzellen in Granulomen

Neuordnung der Binnenstruktur nach Konfluenz von Zellen des Makrophagensystems

H. Cain und B. Kraus*

Pathologisches Institut Stuttgart, Katharinenhospital (Direktor: Prof. Dr. H. Cain),
Kriegsbergstraße 60, D-7000 Stuttgart 1, Bundesrepublik Deutschland

Multinucleated Giant Cells in Granulomas

Reorganization of the Internal Structure After Confluence of Macrophage System Cells

Summary. A variety of multinucleated giant cells occurring in granulomatous responses were studied by electron and immunfluorescence microscopy. The granulomas were obtained by biopsy from patients, or were produced in experimental animals.

1. Confluence of mononuclear cells is the main mode of formation of polykaryons.

2. Unorganized multinuclear giant cells, customarily referred to as foreign body giant cells, although bounded by a single cytoplasmic membrane, are composed of aggregates of many individual cells and lack a uniformly organized interior. The nuclei are haphazardly distributed throughout the cell body pertaining to individual territories of cells which have fused with each other. The centrioles are located close to their nuclei.

3. In contrast, structural individuality of the fused cells is no longer recognizable in the organized multinucleated giant cells, which are by tradition described as the Langhans type. Their interior architecture is functionally structured and highly organized. They exhibit certain distinctive landmarks. The cytosphere is large, distant from the nuclei and comprises multiple centrioles. Thirdly, the cytoplasm abounds with microtubules and microfilaments.

4. The rearrangement of recently fused mononuclear into multinucleated giant cells permits the formation of patterns required for the preservation and functions of the syncytium. These giant cells fulfill a number of highly specialized functions, which are related to the nature of the underlying process as well as the duration of the activity of the inducing agents. The centrioles, microtubules and microfilaments are of major functional significance in both stages.

* Prof. Dr. W. Doerr zum 65. Geburtstag
Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Cain

5. It is suggested that in the course of the structural rearrangements, informational exchange between the interdigitated cells is feasible. Moreover it is not unlikely that, thereafter, single cells, endowed with newly acquired properties may withdraw from the syncytium.

6. Some polykaryons persist as foreign body giant cells, their primary function being the continued segregation of unwanted and injurious substances.

Key words: Granulomas – Multinuclear giant cells – Centrioles – Microtubules – Microfilaments.

Zusammenfassung. Elektronenmikroskopische und immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an verschiedenen Varianten mehrkerniger Riesenzellen in Granulomen bei Menschen und Versuchstieren haben folgendes ergeben:

1. Hauptmodus der Entstehung von Polykaryonen ist die Konfluenz mononukleärer Zellen.

2. Ungeordnete mehrkernige Riesenzellen (Fremdkörper-Typ) erweisen sich als nach außen membranbegrenzte, im Innern aber nicht einheitlich organisierte Sammelgebilde aus zahlreichen Zellen. Die scheinbar ungleichmäßig über den ganzen Zellkörper verstreuten Kerne gehören noch dem individuellen Bereich der fusionierten Einzelzellen an. Die Centriolen liegen in Kernnähe.

3. Geordnete mehrkernige Riesenzellen (Langhans-Typ) lassen strukturelle Eigenheiten verschiedener Zellindividuen nicht erkennen. Sie besitzen eine sinnvolle, hochgeordnete Innenarchitektur. Besonderes Merkmal sind eine große, kernferne Centrosphäre mit multiplen Centriolen und eine reiche Ausstattung mit Mikrotubuli und Mikrofilamenten.

4. Der Formwandel frisch konfluierter Zellen zu geordneten Riesenzellen dient zunächst der Neubildung erforderlicher Erhaltungs- und Arbeitsstrukturen. Danach hat das Syncytium hohe Leistungsanforderungen zu erfüllen, die mit der Eigenart des Grundprozesses und mit der Wirkungsdauer auslösender Faktoren in Zusammenhang stehen. In beiden Stadien kommt den Centriolen, Mikrotubuli und Mikrofilamenten große Bedeutung zu.

5. Im Verlauf struktureller Umformungen ist ein Informationsaustausch zwischen interdigitierten Elementen denkbar. Womöglich können danach einzelne Zellen mit neu erworbenen Eigenschaften die Riesenzelle wieder verlassen.

6. Es gibt Polykaryonen, die dauernd Fremdkörper-Riesenzellen bleiben. Ihre Hauptaufgabe besteht in einer möglichst langen Segregierung unerwünschter und schädlicher Stoffe.

Einleitung

Im letzten Jahrzehnt haben mannigfache neue Befunde bei granulomatösen Gewebsreaktionen dazu geführt, den Begriff des Granuloms allgemein-biologisch

und cellularpathologisch zu überdenken. Die Entstehung von Granulomen, ihre unterschiedliche celluläre Zusammensetzung und Dynamik sowie ihr weiteres Schicksal werden geprägt durch vielschichtige Wirkungen und Gegenwirkungen zwischen dem jeweils auslösenden Agens, den alterierten Geweben und den mobilisierten Systemen des betroffenen Organismus. Eine Wertung der morphologischen Phänomene muß also eine Vielzahl biologischer Antworten auf eingedrungene Fremdsubstanzen, besonders auf deren immunogene Determinanten, berücksichtigen.

Vor allem Untersuchungen von Spector (1965–1978), Sutton (1967), Gusek (1962), van Furth (1970–1978), Papadimitrou (1971–1978), Mariano (1974–1976), Adams (1974–1976), Jones-Williams et al. (1967ff.), Cottier und Mitarb. (1970ff.), Unanue (1972–1976), James und Mitarb. (1976ff.) sowie Chambers (1978) haben ein besseres Verständnis für die Beziehungen zwischen der Eigenart des induzierenden Agens und den jeweiligen Gewebsreaktionen ermöglicht. Wesentlicher Bestandteil aller Granulome sind Zellen des mononukleären Phagocytensystems in ihren verschiedenen Entwicklungs- und Reifestufen. Unter ihnen finden sich mehrkernige Riesenzellen. Deren wechselvolle Morphe wirft die Frage nach ihrer Entstehungsweise und ihrem näheren Wesen auf. Unsere Untersuchungen beschäftigen sich vor allem mit der Feinstruktur verschiedener Varianten mehrkerniger Riesenzellen, mit der Bedeutung von Centriolen, Mikrotubuli und Mikrofilamenten für die Umordnung der Binnenstruktur konfluierter Makrophagen zu einem einheitlichen Zell-Leib und mit der Funktion dieses Syncytiums.

Material und Methodik

1. Wir verwendeten *Biopsiepartikel von Menschen* aus der Bronchusschleimhaut bei Sarkoidose und sarcoid-like lesions, Excisionen aus Fremdkörpergranulomen der Haut und des Zahnfleisches, aus granulomatösen Prozessen des Präputium, der Zunge, des Schleimscheidengewebes und in der Wand von Dermoidezysten. Das Gewebe wurde zum Teil in Glutaraldehyd, danach in OsO₄ fixiert und in Epon eingebettet. Andere Partikel wurden zunächst formalinfixiert und in Paraffin eingebettet, später in Epon umgebettet.

Semidünnschnitte wurden mit Toluidinblau gefärbt, Dünnschnitte mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert.

Von elektronenmikroskopischen Aufnahmen 120 mehrkerniger Riesenzellen, als Puzzle zusammengesetzt, wurden auf Acetatfolien Zeichnungen hergestellt, in denen die räumliche Anordnung der Kerne, Centriolen, Golgi-Komplexe, Mitochondrien, des Ergastoplasmas, der Lysosomen, der Mikrotubuli und Mikrofilamentbündel sowie der äußeren Zellmembran berücksichtigt wurde.

2. Für vergleichende Untersuchungen wurden bei 20 *Wistaratten* (Stamm BD I) experimentell riesenzellreiche Granulome im Peritoneum erzeugt. Diesen Tieren waren zwei kleine Glasfenster, dünn beschichtet mit dem talgartigen Inhalt einer Dermoidzyste des Ovars einer jungen Frau, in die freie Bauchhöhle implantiert worden. Die Talgmassen auf den Glasfenstern verteilten sich rasch in der gesamten Bauchhöhle und wurden über subperitoneale Lymphbahnen resorbiert. Innerhalb einer Woche waren im Peritoneum diffus zahlreiche Granulome entstanden. Die Glasfenster waren wie in einer Gewebekultur von mononukleären Phagocyten und Polykaryonen überwachsen. Ein Ascites und eine Peritonitis haben sich nicht entwickelt.

a) *Lichtmikroskopie* und *Transmissionselektronenmikroskopie* der Peritonealgranulome 3, 5, 6, 7, 10 Tage und vier Wochen nach Versuchsbeginn. Philips EM 300.

b) *Scanning-Elektronenmikroskopie* der Phagocyten-Population auf den implantierten Glasfenstern. Nach Herausnahme sofortiges Benetzen der Glasfenster mit 0,05 m Na-Cacodylat Puffer

(pH 7,2; 320 m osmol; Zimmertemperatur) zur Vermeidung von Lufttrocknungsartefakten. 10 s Schwenkspülung in obigem Puffer, um evtl. aufliegende freie Zellen oder Fibrin zu entfernen. Fixierung der Präparate mit 2%igem Glutaraldehyd in 0,05 m Na-Cacodylatpuffer (pH 7,2; 320 m osmol) für 1,5 h. Mehrfaches Auswaschen in 0,05 m Na-Cacodylatpuffer. Nachfixierung in 1%iger OSO_4 -Lösung in obigem Puffer für 0,5 h. Mehrfaches Auswaschen im Pufferlösung. Dehydrierung in der aufsteigenden Äthanreihe und stufenweise Überführung der Präparate in Aceton oder Essigsäure - Iso-ameylester. Trocknung der Präparate mit der Critical-point-Methode nach Anderson in flüssigem CO_2 (Gerät Polaron, Fa. Hert, München). Untersuchung der goldbespuckten und auf einem Probenhalter mit Leitsilber befestigten Deckgläser im Rasterelektronenmikroskop Jeol J SM-35 bei einem Kippwinkel von 45° bis 80° und 20 KV.

c) *Immunfluoreszenzmikroskopie* der Zellschicht auf dem zweiten Glasfenster unter Anwendung eines monospezifischen Tubulin-Antikörpers zur Darstellung der cytoplasmatischen Mikrotubuli. Das Antitubulin und die methodischen Anleitungen zu seiner Verwendung verdanken wir der Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Dr. K. Weber vom Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen (Weber et al., 1975; Weber, 1976).

Ergebnisse

A. Granulome beim Menschen

1. Lichtmikroskopie. Die Granulome bestehen überwiegend aus unterschiedlich reifen Makrophagen, epitheloiden Zellen und mehrkernigen Riesenzellen. In der Wand von Dermoidcysten sind in großer Menge Lipophagen vorhanden. Manche Herde im Zahnfleisch, in einer Sehnenscheide und in der Bronchusschleimhaut bei sarcoid-like lesions enthalten besonders viele mehrkernige Riesenzellen mit auffallend reichlichen Asteroid-bodies (Abb. 1a) und einigen Schaumann-Körperchen. Unter den Polykaryonen sind, im Hinblick auf die Lokalisation der Kerne, der Fremdkörper-Typ, der Touton-Typ und der Langhans-Typ vertreten. Die Kerne zeigen geringe Größenunterschiede und wechselnde Chromatindichte. Das Cytoplasma ist locker, feinvacuolär oder homogen beschaffen und dann entweder einheitlich eosinophil oder kräftig basophil. Riesenzellen mit ungleichmäßig verstreuten Kernen besitzen neben eosinophilen Cytoplasmaarealen basophile Gebiete und andernorts aufgehelle oder umschriebene nekrotische Bezirke, woraus sich eine gewisse Buntheit ihres Zell-Leibes ergibt. Nicht selten beobachtet man Zusammenlagerungen und Verschmelzungen von zwei oder drei mehrkernigen Riesenzellen zu einem besonders großen Polykaryon (Abb. 1 b).

2. Elektronenmikroskopie. a) *Ungeordnete mehrkernige Riesenzellen* (Fremdkörper-Typ) besitzen eine den ganzen Cytoplasmaleib zu einem großen Zellgebilde zusammenfassende und nach außen begrenzende Zellmembran. Sie ist durch fingerförmige Fortsätze unterschiedlicher Länge und Breite mehr oder weniger stark gefaltet. Im Inneren des Syncytium findet man an vielen Stellen kleinere oder größere interdigitierende Membranteile, die oft labyrinthartig ineinander verschlungen sind. Dabei handelt es sich um Reste der ursprünglichen Außenmembran konfluierter Zellen. Die scheinbar wahllos im Cytoplasma verstreuten Kerne befinden sich in Gebieten des Syncytium, die aufgrund ihrer jeweiligen Feinstruktur den individuellen Charakter der fusionierten Cytoplasmaleiber als unterschiedliche Reifestufen von Angehörigen des mononukleären Phagocytensystems noch erkennen lassen. Wir sehen Areale mit besonders vielen Mitochon-

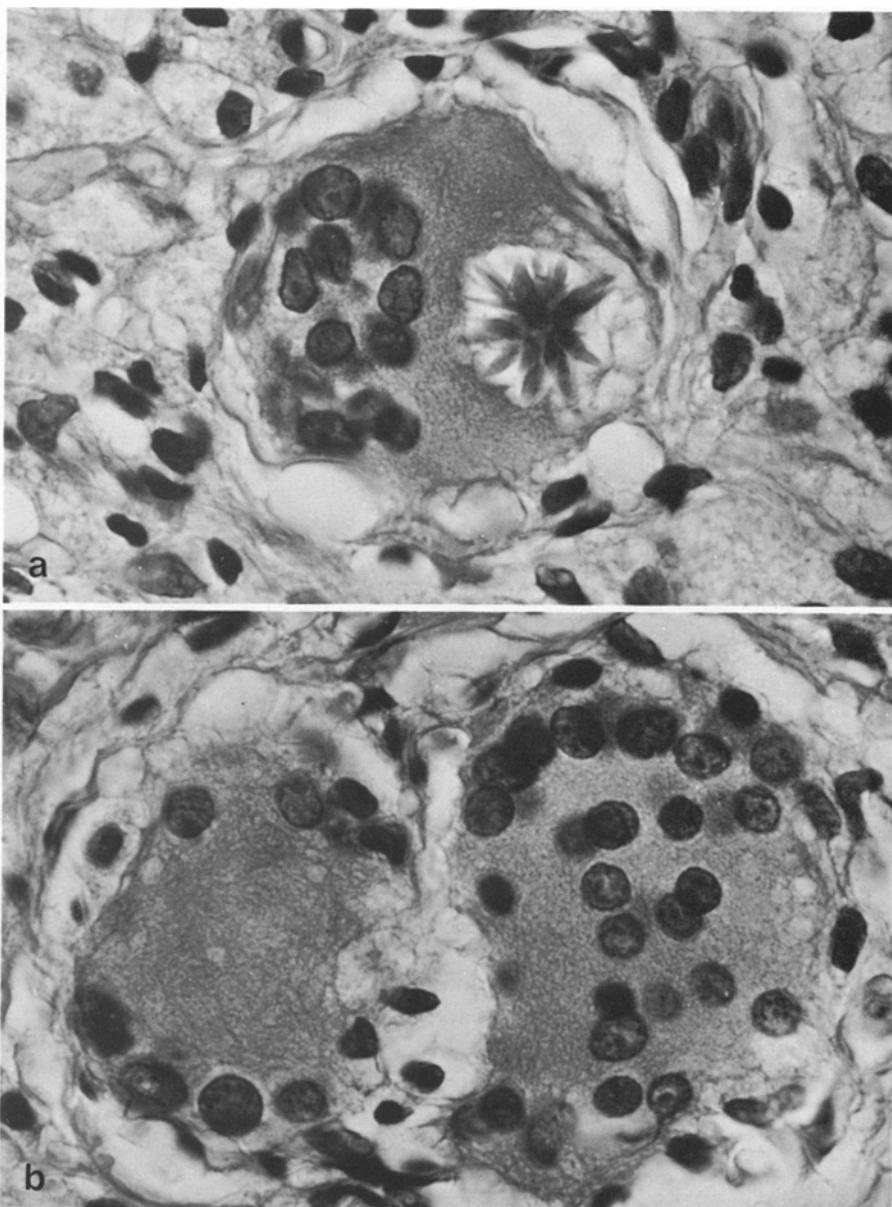


Abb. 1. **a** Mehrkernige Riesenzelle in einem Granulom der Gingiva. Asteroidbody mit Aufhellung seiner Umgebung. HE; $\times 800$. **b** Zusammenlagerung von zwei mehrkernigen Riesenzellen in einem Granulom der Sehnenscheide. HE; $\times 800$

drien. Andere Bezirke sind reich an Lysosomen und lysosomalen Restkörpern. Wieder andere Regionen fallen durch eine Fülle von Sekretgranula auf. Schließlich gibt es Gebiete mit einem kräftig entfalteten Ergastoplasma und reichlichen Mikrofilamenten. Manche Cytoplasmaabschnitte sind von größeren blasigen Bildungen und von Fettvacuolen eingenommen. Die Zellkerne besitzen ein fein-

verteiltes Chromatin und nur spärliches marginales Heterochromatin. Sie enthalten einen oder mehrere Nucleolen vom spongiösen Typ. Centriolen und Golgi-Komplexe liegen stets in Kernnähe. Nur selten sind pyknotische Kerne sichtbar. Öfter werden Polykaryonen von kleineren mononukleären Phagocyten oder größeren Makrophagen umgeben, die bereits Kontakt mit der Außenmembran des Syncytium aufgenommen haben und Zeichen einer Fusionierung und beginnenden Incorporierung aufweisen. In solchen Neuankömmlingen sind gelegentlich Mitosen feststellbar.

b) In *geordneten mehrkernigen Riesenzellen* (Langhans-Typ) lassen sich verschiedene an der Konfluenz beteiligte Einzelzellen mit individueller Binnenstruktur nicht mehr voneinander unterscheiden. Es ergibt sich aber eine deutliche Gliederung des Syncytiums in eine Außenzone (Ektoplasma), eine Innenzone (Endoplasma) und das eigentliche Zellzentrum. Die äußere Zellmembran besitzt fingerförmige Ausläufer, die zum Teil Mikrovesikel enthalten. Die zahlreichen Zellkerne liegen außen, sie sind mehr länglich-oval als rund, ihre Enden sind der Mitte und der Peripherie des Zellkörpers zugewandt. Das Karyoplasma ist feingranular und hat wenig Heterochromatin. Die scharf konturierte Kernmembran enthält zahlreiche Poren. Nicht selten sind in einem Kern mehrere Schwammnucleolen sichtbar. Zwischen äußerer Zellmembran und Kernen befinden sich Ergastoplasma, Lysosomen, mikropinocytotische Bläschen und größere Vesikel. Ferner sieht man in der Außenzone zahlreiche netzförmig angeordnete oder parallel verlaufende Mikrofilamente zwischen weiten Ergastoplasmasäcken (Abb. 2). Zentralwärts der Kerne liegen in wechselnder Menge polymorphe Mitochondrien, Ribosomen, endoplasmatisches Reticulum und in manchen Riesenzellen Sekretgranula. Das Zellzentrum enthält Gruppen von reifen Centriolen (Abb. 3, in einem Ultradünnabschnitt bis 10), die oft mit strahlig geordneten Mikrotubuli in Verbindung stehen (Abb. 4). Deren äußerer Durchmesser beträgt 200–270 Å, ihre elektronendichte Außenkontur hat eine Dicke von ca. 50–70 Å. Der Binnenraum zeigt nur geringe Elektronendichte, wodurch der Eindruck eines hohlen Zylinders entsteht. Diese Mikrotubuli haben keinen Zusammenhang mit Chromosomen, sie sind nicht Substrat einer Teilungsspinde. Wir haben in geordneten Riesenzellen mitotische Teilungsvorgänge nicht gefunden. Um die Centriolengruppe sind Golgi-Komplexe und lange Zisternen des endoplasmatischen Reticulums radiär angeordnet. Daraus ergibt sich insgesamt eine strahlige Strukturierung dieses zentralen Cytoplasmabereiches. Man findet aber auch in der Außenzone des Zell-Leibes nahe der Zellmembran reife Centriolenpaare, die ebenfalls mit Mikrotubuli in Verbindung stehen, nicht selten gleichzeitig an mehreren Stellen des Ektoplasmas (Abb. 5). Asteroid-bodies sind durchweg gegenüber der inneren Inzisur der halbmondförmig an der Zellperipherie gruppierten Kerne lokalisiert. Die dreidimensional entwickelten Sterne zeigen immer die gleiche Feinstruktur aus dicht gelagerten Mikrofilamenten und Mikrotubuli (Abb. 6). An den Filamenten ist eine für Kollagen charakteristische Periodizität nicht nachweisbar. Sie zeichnen sich durch eine geringe Doppelbrechung mit positivem Charakter, bezogen auf die Längsachse der Fasern, aus. Bei der von Ebnerschen Phenolreaktion schlägt das Vorzeichen der Anisotropie nicht ins Negative um. Die Asteroide sind also elektronenmikroskopisch und polarisationsoptisch kollagenfrei. Der Durchmesser der in den Sternarmen parallel oder

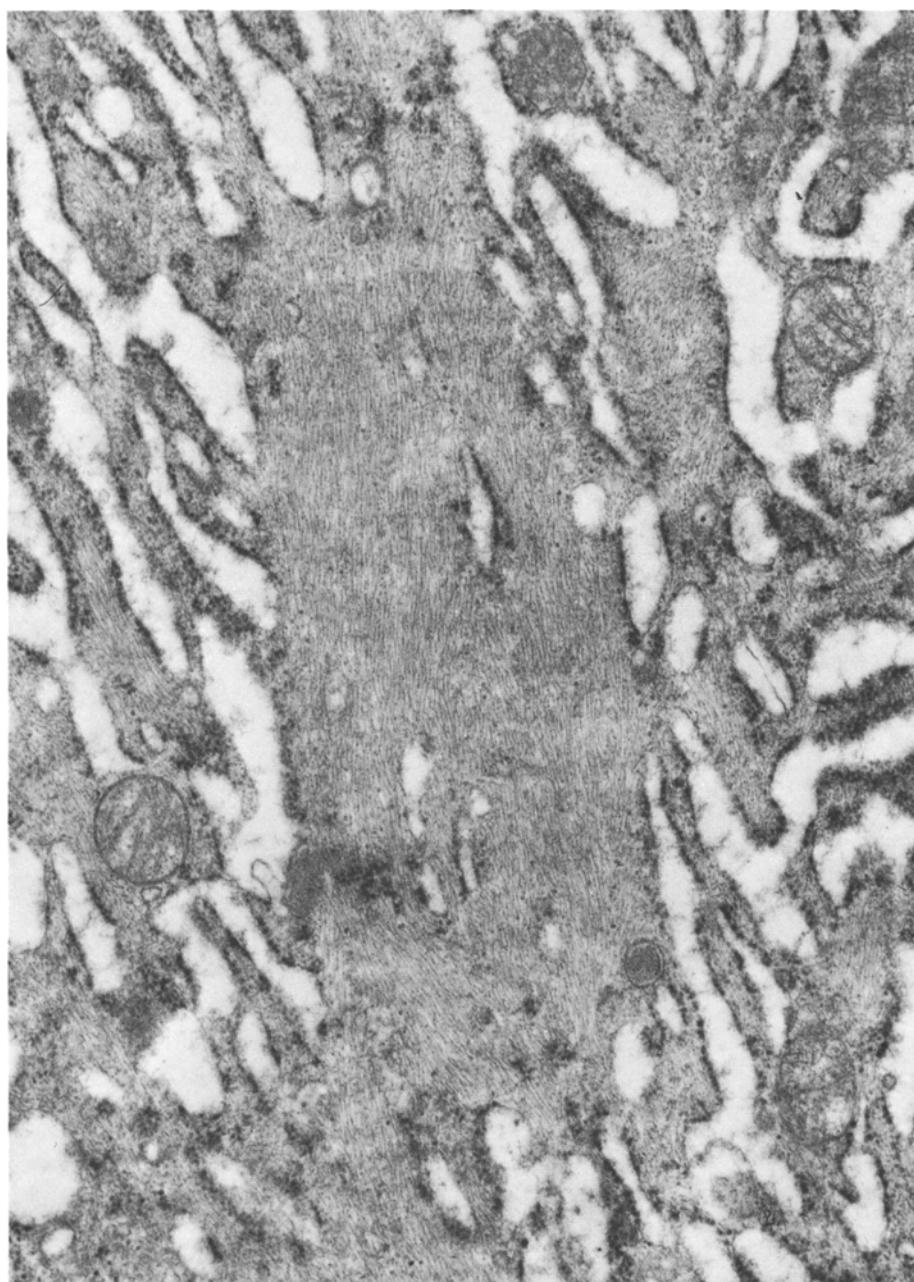


Abb. 2. Sarcoidose, Bronchusschleimhaut. Mikrofilamentbündel zwischen weiten Ergastoplasmasäcken in mehrkerniger Riesenzelle. $\times 24900$

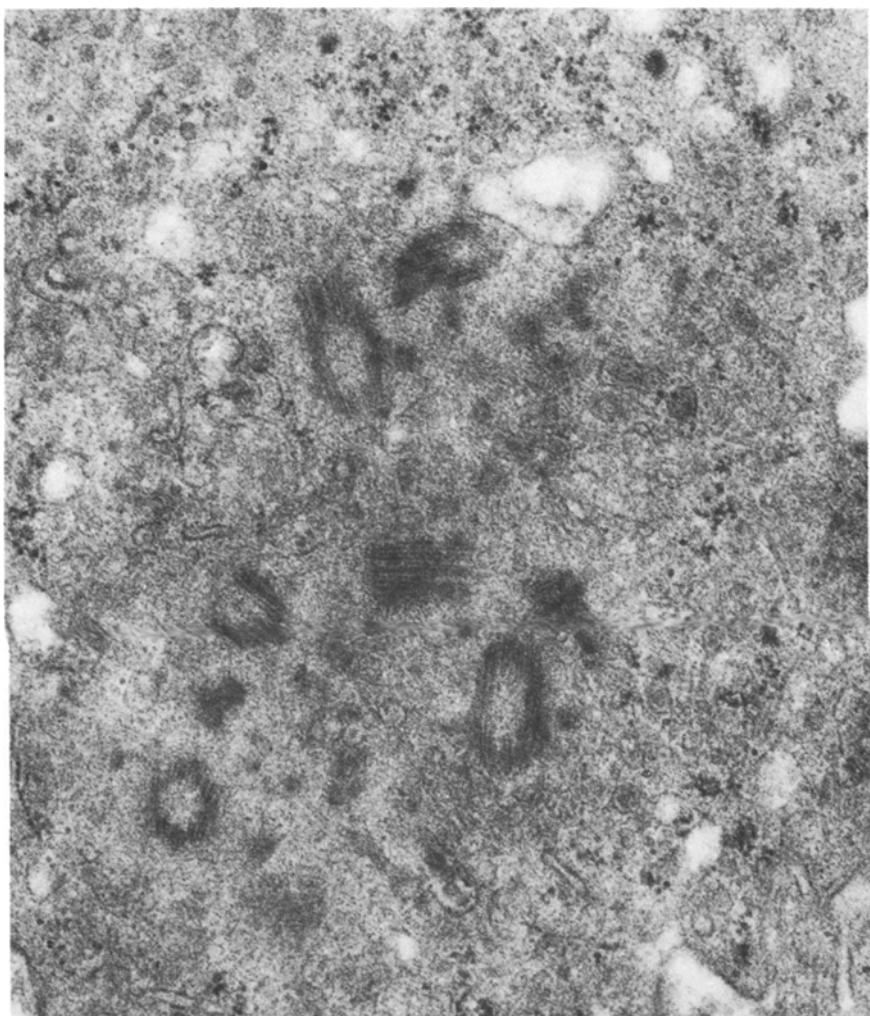


Abb. 3. Sarcoidose, Bronchusschleimhaut. Zentrum einer geordneten mehrkernigen Riesenzelle mit Gruppe von 8 Centriolen. $\times 35500$

spiralingly wound running filaments is approximately 50 Å, the tubules have a diameter of 200–250 Å. In the Sternkörper the filaments are interwoven in different directions; here also are found centrioles and paracentrioles with singlets and doublets embedded. Periastral are numerous concentrically arranged and whorled osmophilic myelin figures (Residual bodies) collected.

c) Besides the described multinucleated giant cells there are forms, *die eine Zwischenstellung zwischen ungeordneten und geordneten Polykaryonen einnehmen.*

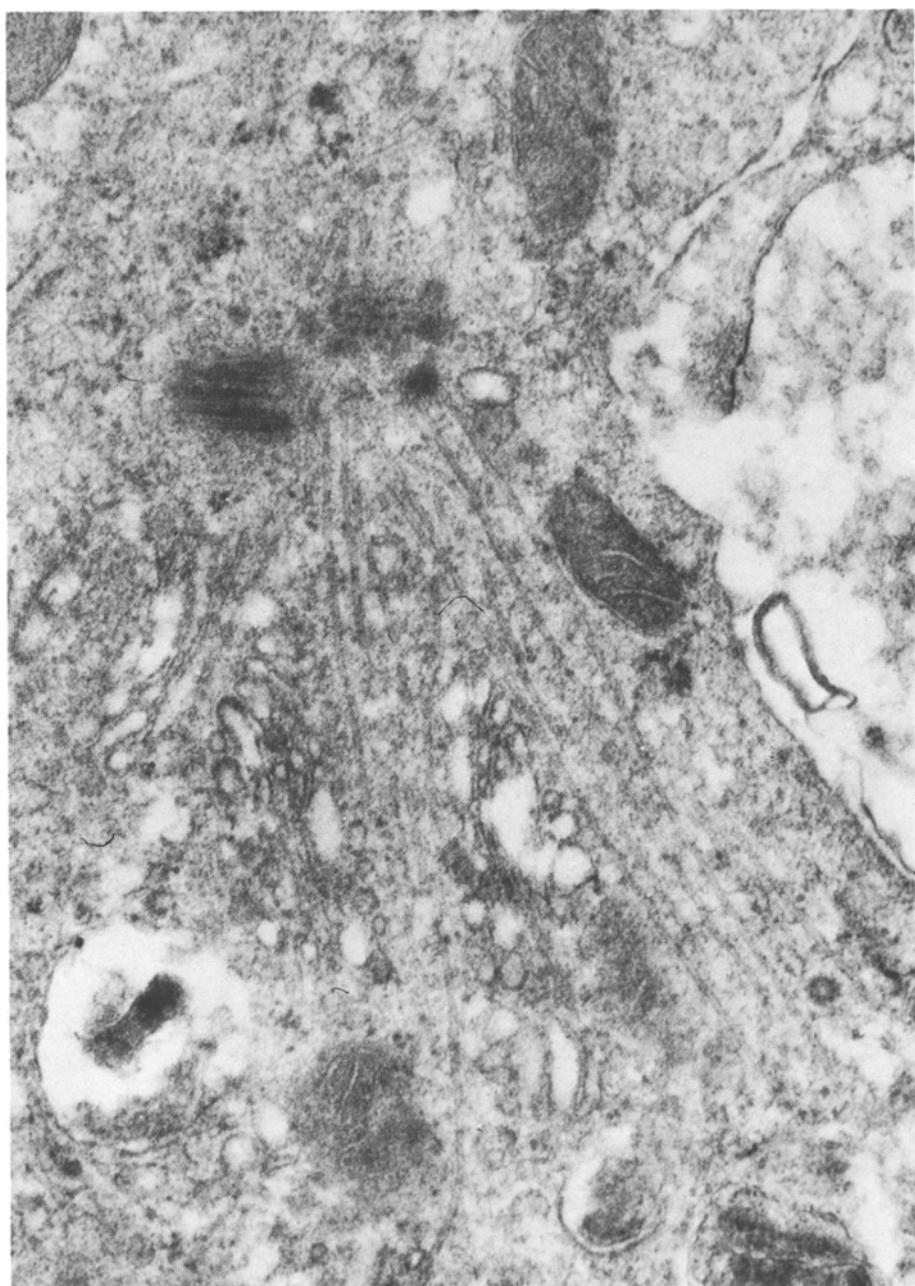


Abb. 4. Sarcoid-like lesion. Centriolenpaar in Verbindung mit strahlig geordneten Mikrotubuli und Golgizisternen. $\times 44000$

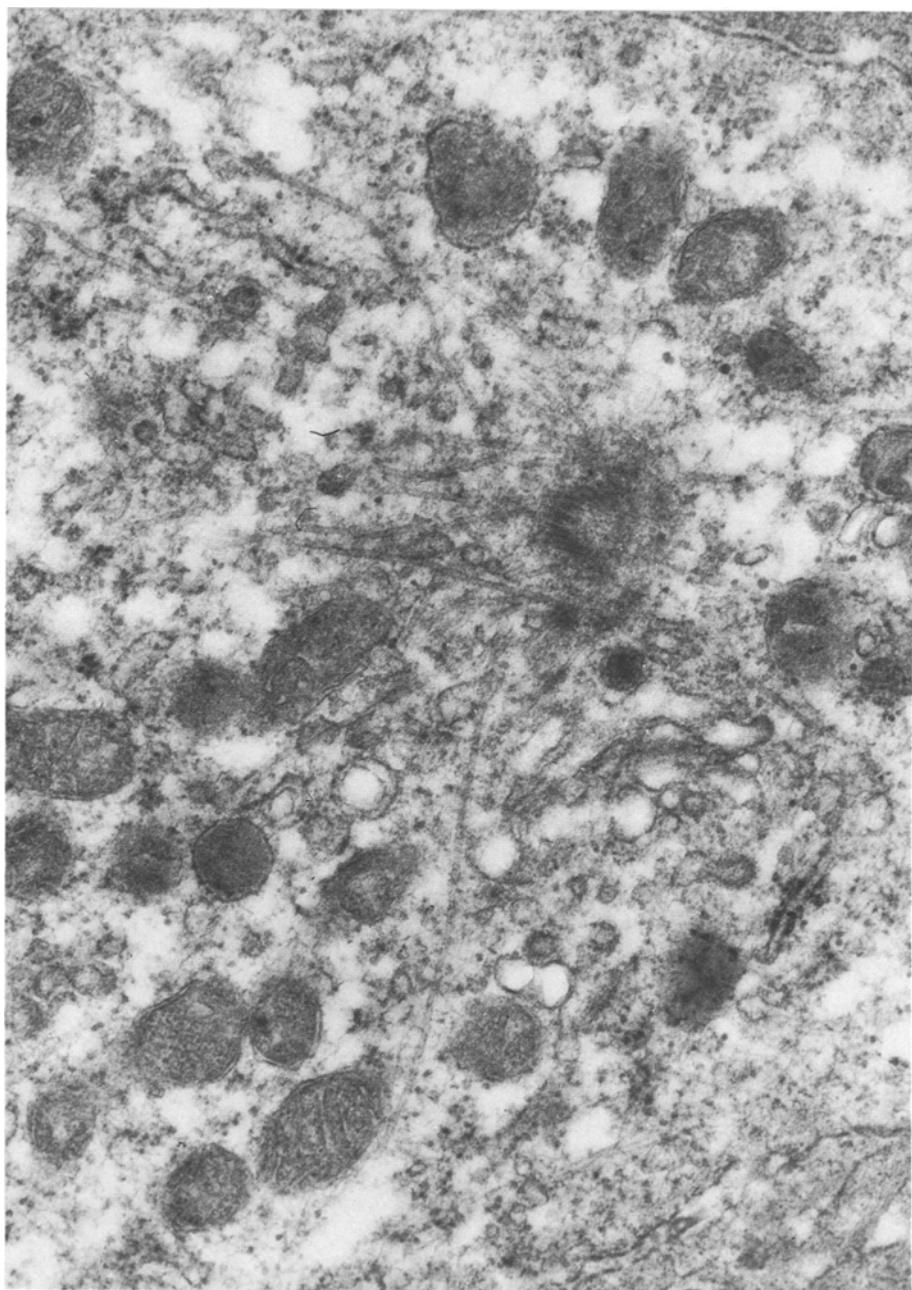


Abb. 5. Geordnete mehrkernige Riesenzelle. Zwischen äußerer Zellmembran und Kern ein Centriol, davon ausgehende Mikrotubuli. $\times 38\,500$

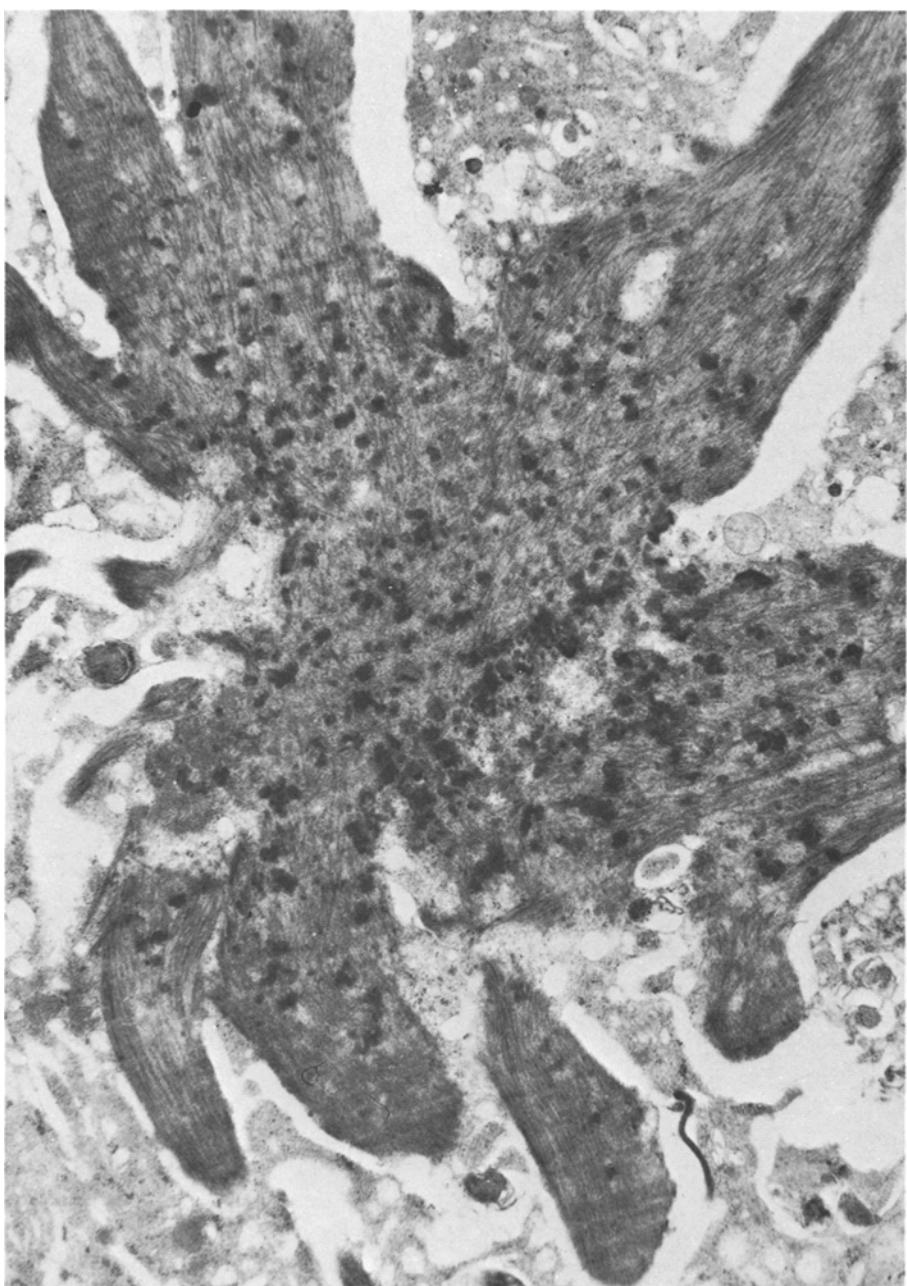


Abb. 6. Geordnete mehrkernige Riesenzelle mit Asteroidbody. In den Sternarmen meist parallel verlaufende, teils lockere, teils verdichtete Filamente. Im Sternkörper zahlreiche osmiophile granuläre Aggregationen. $\times 11\,300$

B. Tierexperimentelle Granulome

1. *Lichtmikroskopisch* finden sich bei den Ratten 5 Tage nach Versuchsbeginn diffus im Peritoneum Granulome aus Granulocyten, Lymphocyten, Plasmazellen, Mastzellen und besonders vielen mononukleären Phagocyten. Am 5. Versuchstag sind erst wenige mehrkernige Riesenzellen vom Fremdkörpertyp vorhanden. Sie nehmen dann aber mit jedem weiteren Tag an Zahl stark zu. Am Ende der ersten Woche sieht man viele Polykaryonen, unter ihnen auch solche vom geordneten (Langhans-)Typ. In den frühen Beobachtungszeiten ist eine Entwicklung kollagener Fasern nicht erkennbar. Die Glasfenster sind anfangs überwiegend von Granulocyten besiedelt und ab dem 3. Tage von einer Schicht unterschiedlich differenzierter Makrophagen und Riesenzellen überwachsen.

2. *Elektronenmikroskopisch* fällt in den Peritonealgranulomen eine außerordentlich starke Endozytose-Aktivität auf (Abb. 7). Konfluenz von Makrophagen mit Interdigitationen und Membranverschmelzungen sind ein häufiges Phänomen. Ungeordnete mehrkernige Riesenzellen enthalten stets reichliche Membranfusionsvacuolen. Die Feinstruktur ihres Cytoplasma gleicht weitgehend den bei Riesenzellen in Granulomen des Menschen beschriebenen Befunden. Hervorzuheben ist eine kräftige Ausbildung von Mikrofilamenten vor allem in der Peripherie von Polykaryonen, in Cytoplasmabildungen und im Bereich von Fusionsbezirken. Riesenzellen mit peripher gelagerten Kernen besitzen wie in menschlichen Granulomen eine große zentrale Centriolengruppe und mehrere in der Außenzone gelegene Centriolpaare mit davon ausstrahlenden Mikrotubuli.

Im Scanning-EM sieht man zu allen Untersuchungszeiten dem Glasfenster mit Hilfe von Cytoplasmabildungen aufsitzende Phagocyten. Einige Zellen sind flach, andere haben in der Mitte eine plumpe Vorwölbung, wieder andere sind insgesamt sehr voluminös und zum Teil ausgesprochen kugelförmig. Es gibt Makrophagen mit zahlreichen, kurzen oder längeren Fortsätzen der Oberfläche und feinen Öffnungen von Endozytosevesikeln, ferner Zellen mit ausschließlich blasigen Protrusionen, dann solche mit Filopodien und Oberflächenblasen, schließlich auch Zellen mit glatten Arealen zwischen villösen Gebieten (Abb. 8). Mehrkernige Riesenzellen zeigen einen großen Kernpol. Nicht selten lagern sich an mehrkernige Zellen mononukleäre Phagocyten an, deren Lamellipodien mit Fortsätzen der Riesenzellen konfluieren.

3. *Immunfluoreszenzmikroskopisch* finden sich bei den 5 Tage-Werten in etwa 50–70% der Zellen hell aufleuchtende Mikrotubuli im Cytoplasma. In kleineren, flach sich ausbreitenden Zellen mit nahezu rundlicher Begrenzung strahlen lange Mikrotubuli von einem besonders hell fluoreszierenden, punkt- oder stäbchenförmigen Zentrum in Kernnähe radiär in alle Richtungen bis an die Zellgrenze aus. Mehr voluminöse Zellen zeigen außerdem perinuklear eine diffuse Fluoreszenz (Abb. 9a). Mindestens ein Drittel der Zellen besitzt Kräuselungen des Cytoplasmaleibes (ruffles) und Fortsätze unterschiedlicher Länge und Breite, in denen Mikrotubuli in zweierlei Anordnung dargestellt sind. Zum einen sieht man lange Tubuli, die an der äußeren Grenze der Cytoplasmatausläufer besonders intensiv leuchten, zum anderen dichte mikrotubuläre Netze im Inneren der Filopodien (Abb. 9c), oft in der Umgebung von Cytoplasmavacuolen. Gemästete Phagocyten mit villöser Oberfläche, vor allem aber mehrkernige Riesenzellen

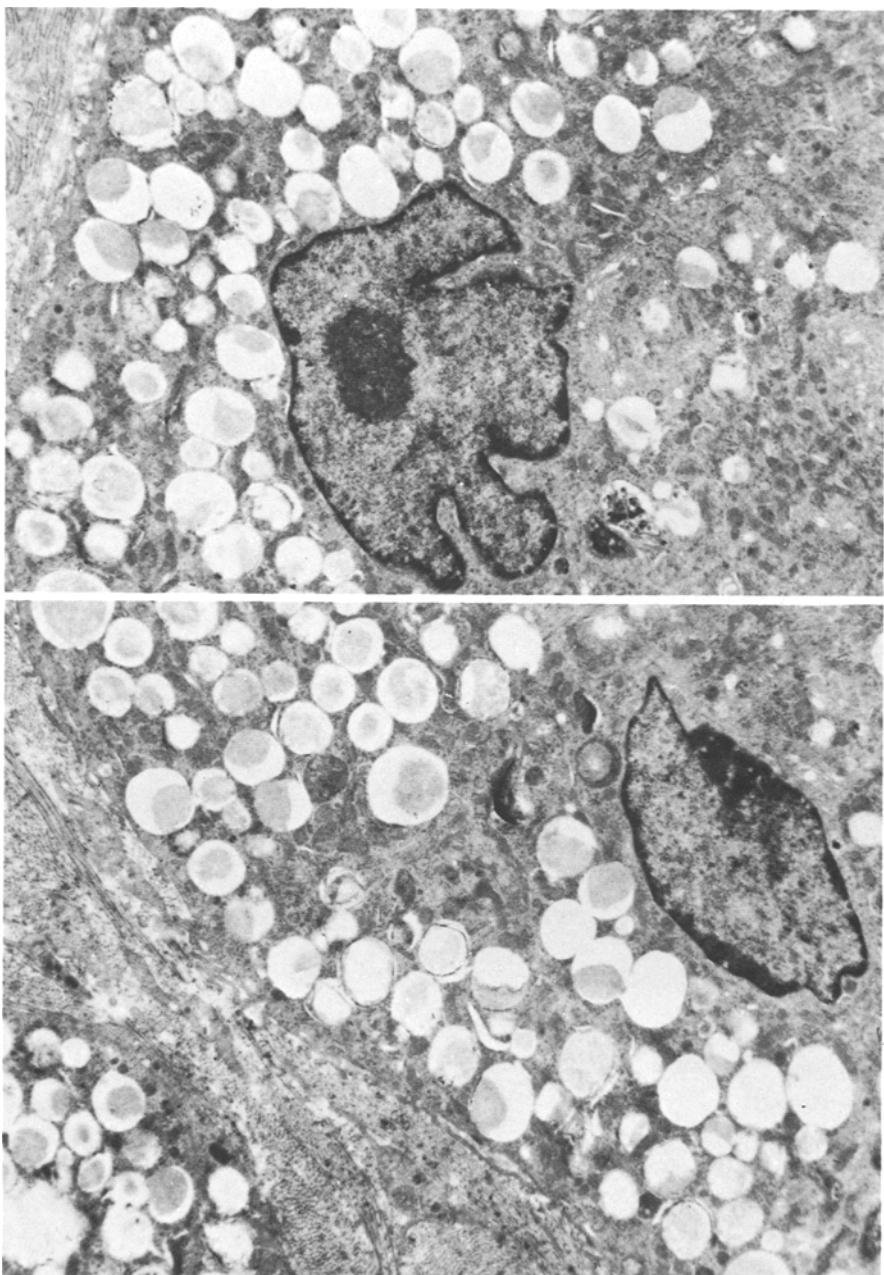


Abb. 7. Geordnete mehrkernige Riesenzelle in Granulom des Peritoneums einer Ratte. In der Außenzone zahlreiche Endozytosevacuolen. $\times 4500$

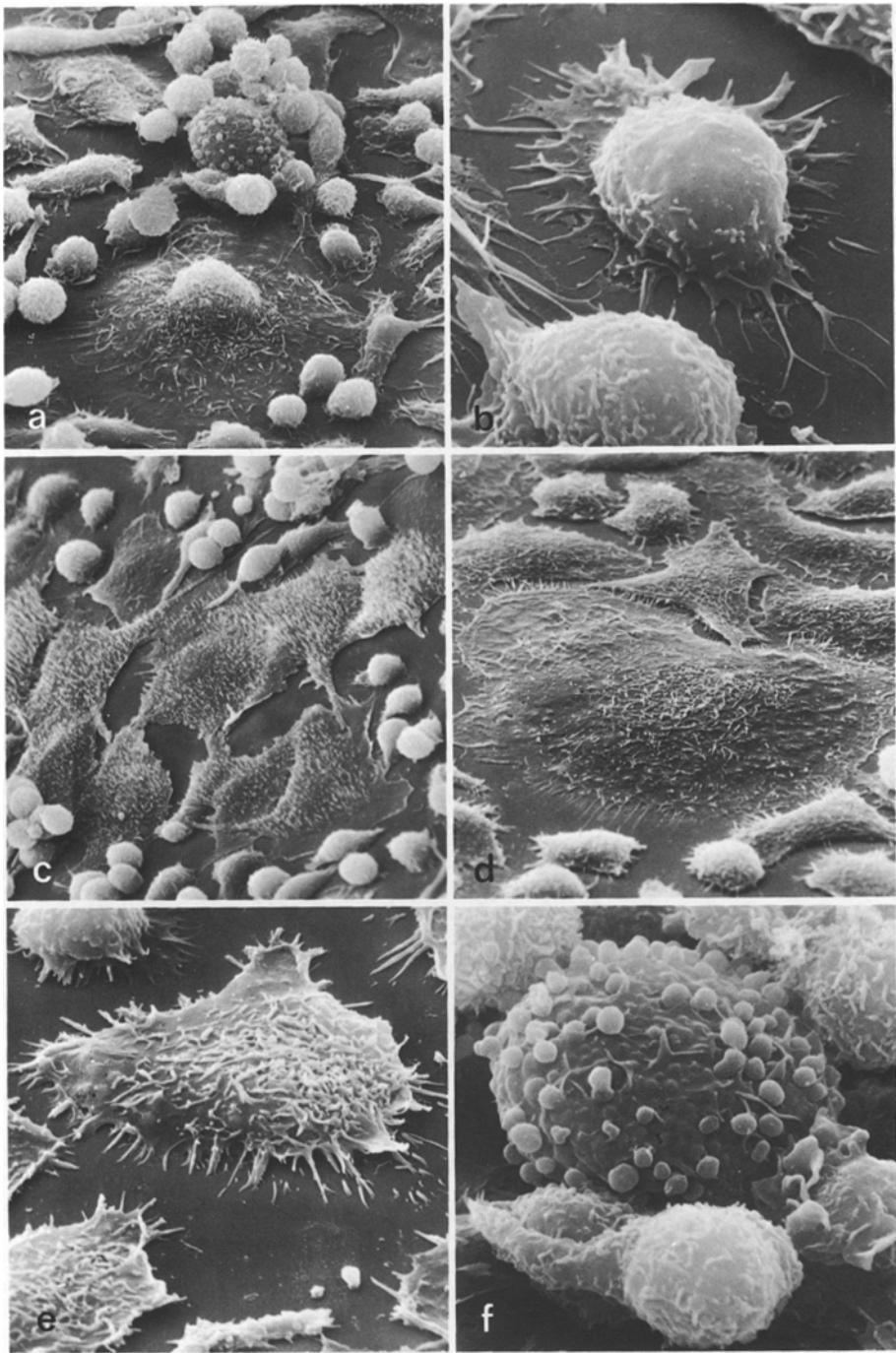


Abb. 8a-f. Zellpopulation auf Glasfenster in der Bauchhöhle einer Ratte, 7 Tage nach i.p. Gabe von Dermoidcysteninhalt. **a** Mitte unten mehrkernige Riesenzelle mit prominentem Kernbuckel und zahlreichen Cytoplasmafortsätzen an der Oberfläche. $\times 1950$. **b** Gemästete Makrophagen. $\times 9000$. **c** Beginnende Konfluenz von Makrophagen, umgeben von kleinen mononukleären Zellen. $\times 1290$. **d** Fortgeschrittenes Stadium der Konfluenz-Riesenzellbildung. $\times 1950$. **e** Makrophag mit langen Cytoplasmaausläufern an der Unterseite und der ganzen Oberfläche. $\times 4800$. **f** Großer Makrophag mit blasigen Protrusionen an der Oberfläche. $\times 6600$

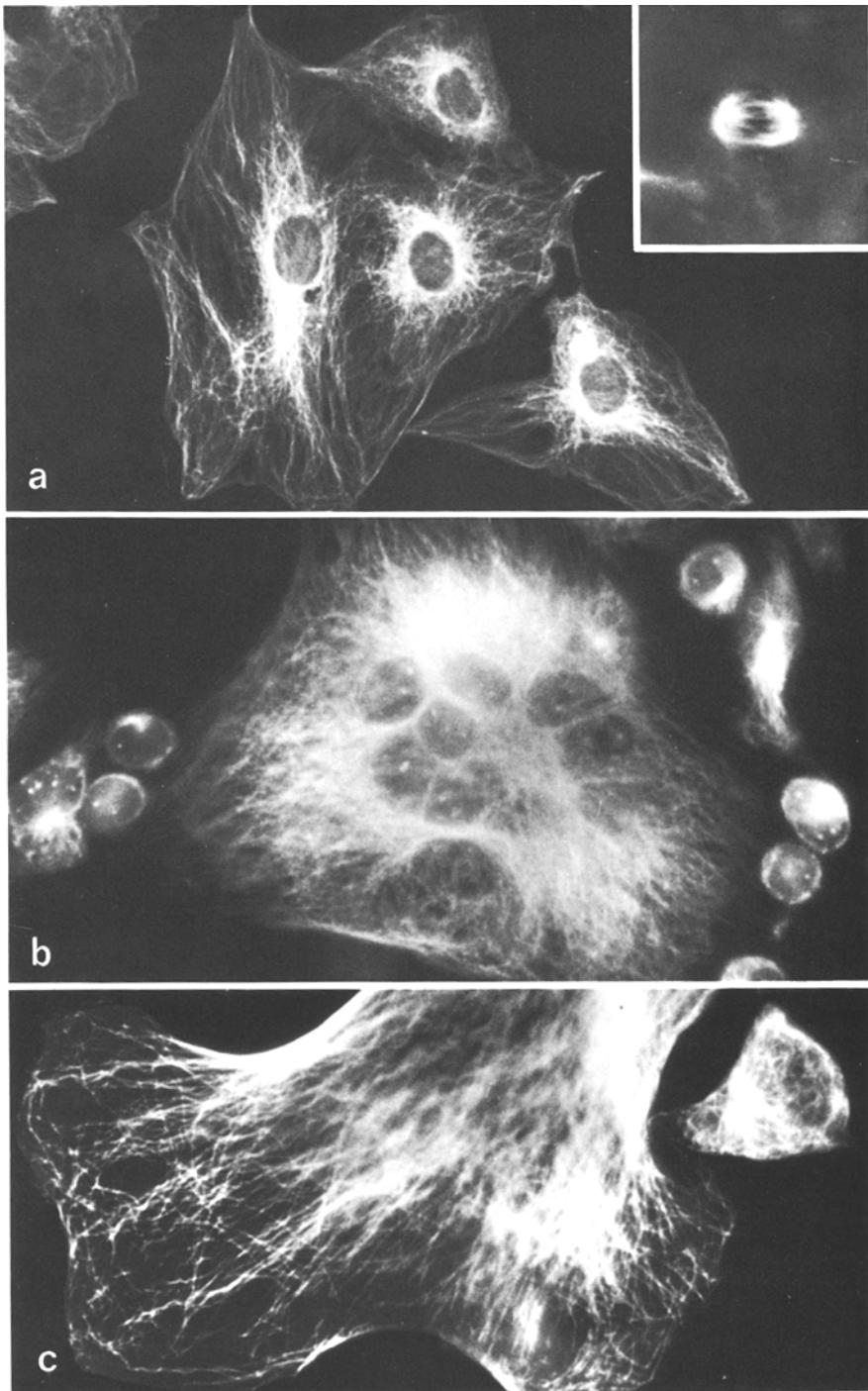


Abb. 9a–c. Dem Glasfenster aufsitzende Phagocyten mit Mikrotubuli. Immunfluoreszenz. **a** Makrophagen im Stadium beginnender Konfluenz. Inset: Mitosespindel in einer einkernigen Zelle, stark fluoreszierend, übriges Cytoplasma dunkel. $\times 480$. **b** Konfluenzriesenzelle mit besonders vielen Mikrotubuli, z.T. strahlig, z.T. netzförmig angeordnet. $\times 800$. **c** Pseudopodienartiger Fortsatz einer mehrkernigen Riesenzelle mit vielen, längsverlaufenden und netzförmig geordneten Mikrotubuli. $\times 1000$

sind stets reicher mit Mikrotubuli ausgestattet als kleine mononukleäre Zellen. Allerdings erscheinen in Riesenzellen Mikrotubuli scharf konturiert nur in einer bestimmten Fokussierungsebene, während das Cytoplasma außerhalb des Fokusierungsbereiches eine dichte, diffuse Fluorescenz ergibt (Abb. 9 b). Im Gegensatz zu einkernigen Zellen finden sich in mehrkernigen Phagocyten mehrere radiär geordnete Mikrotubulussysteme. Geordnete Polykaryonen enthalten gewöhnlich einen großen Hauptkomplex aus langen Mikrotubuli, dessen Zentrum kernfern liegt und durch mehrere sehr helle punktartige Gebilde markiert ist. Im Ektoplasma beobachtet man weitere, wesentlich kleinere Sterne aus Mikrotubuli mit dem Mittelpunkt zwischen einem Zellkern und der äußeren Zellmembran, meist in Kernnähe. Derartige peripher entwickelte „tubuläre Mikrosterne“ können sich zu netzartigen Strukturen verbinden. Mitosen sehen wir nur in einkernigen Zellen, wobei die Mitosespindel durch das Antitubulin stark markiert ist, das übrige Cytoplasma dagegen dunkel bleibt und mikrotubuläre Formationen nicht erkennen lässt (Abb. 9 a, Inset).

Diskussion

In unseren Beobachtungen haben die granulomatösen Gewebsreaktionen bei Menschen und Versuchstieren verschiedene Ursachen. Auch die betroffenen Organe unterscheiden sich. Ferner gibt es in den Granulomen eine von Fall zu Fall wechselnde celluläre Zusammensetzung. Wir finden reine oder vorwiegend epitheloidzellige Herde mit mehr oder weniger starker sekretorischer Zelltätigkeit, Granulome aus induzierten und aktivierten Makrophagen und gemischte Granulome aus Lymphozyten, Plasmazellen, Mastzellen, Makrophagen verschiedener Reifestufen und Epitheloidzellen. Nach der Einteilung von Spector (1974) gehören sie zum größten Teil dem high turn-over Typ an. Gemeinsam ist ihnen allen – ungeachtet ihrer Ätiologie – der Gehalt an mehrkernigen Riesenzellen, manchmal in geringerer Anzahl, manchmal in so großer Menge, daß sie das Bild beherrschen und die Bezeichnung „Riesenzellgranulom“ rechtfertigen.

1. Strukturanalyse mehrkerniger Riesenzellen

Die Unterteilung mehrkerniger Riesenzellen in ungeordnete (Fremdkörper-Typ), geordnete (Langhans-Typ) und Übergangs- bzw. Mischformen beruht nicht auf dem histologischen Nachweis anisotroper oder isotroper Fremdkörper, spezifischer oder unspezifischer Erreger und nicht auf der chemischen Eigenart aufgenommener Substanzen. Sie gründet sich vielmehr auf die jeweilige lichtmikroskopische und vor allem ultrastrukturelle Beschaffenheit des Cytoplasmaleibes und auf die damit in Zusammenhang stehende Lokalisation der Zellkerne.

a) Besonderes Merkmal *ungeordneter mehrkerniger Riesenzellen* sind die scheinbar wahllos und ungleichmäßig über den ganzen Zellkörper verstreuten Kerne. In Wirklichkeit entspricht die Lokalisation der Kerne aber dem präexistenten Zugehörigkeitsbereich der ursprünglichen Einzelzellen. Im Gegensatz zu der verhältnismäßig schnellen Vereinigung der Außenmembran bleibt das Endoplasma der miteinander verschmolzenen Zellen in seiner, den jeweiligen

Differenzierungsgrad repräsentierenden Eigenart noch länger erhalten. Solche, in ihrer qualitativen und quantitativen Ausstattung mit Organellen, Sekretgranula, Phagocytosevacuolen und Mikrofilamenten unterscheidbaren Regionen sind zudem durch Membranreste als Überbleibsel verzahnter Zellgrenzflächen partiell gegeneinander abgesetzt. Es gibt aber noch zwei weitere Befunde, die unsere Deutung unterstützen. Die Centriolen liegen jeweils wie in mononucleären Zellen in Kernnähe. Mikrotubuli sind hinsichtlich ihrer Länge und Anordnung auf den Cytoplasmabereich der verschiedenen Herkunftszellen ausgerichtet. Sie breiten sich nicht von einem gemeinsamen Zentrum als einheitliches System durch das gesamte Syncytium aus. Man findet so viele, jeweils radiär gruppierte mikrotubuläre Komplexe wie Kerne bzw. Centriolen in der Konfluenzriesenzelle vorhanden sind. Die Mikrotubuli sind also in diesem Stadium der Riesenzellbildung noch jeweils dem individuellen Cytoplasmaleib der verschiedenen konfluierenden Zellen zugeordnet. Somit erweisen sich ungeordnete mehrkernige Riesenzellen zwar als ein nach außen membranbegrenztes Sammelgebilde aus zahlreichen Angehörigen des mononucleären Phagocytensystems, sie sind aber in ihrer Innenstruktur nicht einheitlich organisiert. Man kann sie vergleichen mit einem Bau, der aus vorbestehenden Einzelteilen zu einem größeren Komplex zusammengefügt wird, dessen neue Fassade bereits errichtet ist, in dem aber die innere Umordnung zu einer in sich geschlossenen Architektur und Funktionseinheit noch nicht erfolgt bzw. noch nicht abgeschlossen ist.

b) *Geordnete mehrkernige Riesenzellen* lassen strukturelle Eigenheiten verschiedener Zellindividuen nicht wahrnehmen. Indessen unterscheidet man im Gesamtcytoplasmaleib, mehr oder weniger fließend ineinander übergehend, eine Außenzone, eine Innenzone und das eigentliche Zellzentrum. Das äußere Gebiet, gegen die Innenzone durch die halbmond- oder ringförmig gruppierten Kerne abgesetzt, ist von wechselnder Breite. Um die Kerne herum ist das Ergastoplasma gewöhnlich reich entfaltet, man findet viele Ribosomen, Lysosomen, kleine Endozytosebläschen und größere Vesikel. Bis in die fingerförmigen Ausläufer lassen sich teils in polygonalen Netzen angeordnete, teils parallel verlaufende Mikrofilamente verfolgen. In der Innenzone sind vor allem Mitochondrien, endoplasmatisches Reticulum, zuweilen Sekretgranula und fast immer breite Bündel von Mikrofilamenten anzutreffen. Das mit einer großen Sphäre versehene Cytocentrum enthält auffallend viele Centriolen, es liegt entfernt von den Kernen und wird von Golgizisternen radiär umgeben (vgl. Sapp, 1976). Von dieser zentralen Centriolenhauptgruppe strahlen lange Mikrotubuli als hoch geordnetes komplexes System bis in die Peripherie des Syncytiums samt seiner Ausläufer. Außerdem großen, kernfernen, pluricorporulären Cytocentrum finden wir in geordneten mehrkernigen Riesenzellen aber auch in der Außenzone des Zell-Leibes, und hier stets in Nähe der Kerne, jeweils ein Centriol bzw. Centriolenpaar, von dem zusätzliche kleine Mikrotubulussterne im Ektoplasma ausgehen können. Dieser von uns elektronenmikroskopisch und immunfluoreszenzoptisch erhobene Befund hinsichtlich der Anzahl und Topographie der Centriolen in geordneten Riesenzellen (großer zentraler, pluricorporulärer Centriolenkomplex und celluloperipherie, kernnahe Centriolen) ist ein weiterer grundsätzlicher Unterschied gegenüber ungeordneten mehrkernigen Riesenzellen, in denen wir eine solche Centriolenhauptgruppe mit Riesensphäre nicht sehen.

Enthalten Riesenzellen Asteroide, so befinden sich diese Gebilde immer gegenüber der inneren Inzisur der in der Zellaußenzone gruppierten Kerne. Asteroid-bodies setzen sich aus Anteilen des cellulären mikrofilamentösen und mikrotubulären Systems, Centriolen und sog. Paracentriolen zusammen (Cain und Kraus, 1977, 1978). Sie haben ursächlich nichts zu tun mit der Verzahnung von Mikrovilli, was Gusek (1962) vermutet, und sind in unseren Fällen, im Gegensatz zu der These von Azar und Lunardelli (1969), immer kollagenfrei. Die lichtmikroskopische periastrale Aufhellung des Cytoplasmas, von Altmann (1960) als Flüssigkeitsraum aufgefaßt, besteht elektronenmikroskopisch aus einem stark ausgeweiteten endoplasmatischen Reticulum und enthält meist zahlreiche konzentrisch geschichtete und wirbelige osmiophile Myelinfiguren. Wir halten sie für Residualbodies, entstanden durch hetero- und autophagischen Abbau lipoider Substanzen (Cain und Kraus, 1977).

Insgesamt erweisen sich geordnete Riesenzellen als vielkernige Zellgebilde, in denen Außenkontur und Innenraum ein hoch organisiertes Ganzes darstellen. Alle Einzelteile sind sinnvoll zu einer Struktur- und Funktionseinheit zusammengefügt.

2. Entstehung mehrkerniger Riesenzellen

Schon Langhans (1868) hat es für höchstwahrscheinlich gehalten, daß die nach ihm benannten Riesenzellen in Tuberkeln durch Zusammenfließen einzelner Zellen entstehen. In der Tat sprechen alle neuen Befunde dafür, daß sich mehrkernige Riesenzellen in Granulomen durch Vereinigung mononuklearer Phagocyten bilden und sich durch weitere Anlagerung ein- oder mehrkerniger Zellen zu größeren Syncytien verbinden (Gusek, 1962; Spector, 1974 ff.; Mariano, 1974; Chambers, 1976ff.; Burkhardt und Gebbers, 1977; Schulz et al., 1977; Papadimitrou, 1978). Der Zellfusion geht eine Veränderung der Zelloberfläche voraus. Die Zellmembran ist nicht nur eine Zellgrenze nach außen hin. Sie besitzt auch Antennen für Signale von außen (Schatz, 1979). Wird die Membran eines Makrophagen z.B. durch Lipide, Fettsäuren oder Ionen-Einflüsse destabilisiert, so kommt es an derart veränderten Membranarealen zur Fusion mit anderen Makrophagen. Das haben Experimente von Mariano und Spector (1974), Chambers (1976, 1977), Papadimitrou (1973) u.a. als Hauptmodus der Entstehung mehrkerniger Riesenzellen bewiesen. Es kann sich um einen durch das Immunsystem vermittelten Prozess handeln, wobei unter dem Einfluß von Lymphokinen bewirkte Membranveränderungen eine Adhaerenz und Fusion phagocytierender Zellen erleichtern. Neu einwandernde junge mononukleäre Phagocyten erkennen Oberflächenveränderungen älterer Makrophagen schnell und leicht. In unseren Tierversuchen muß man der verstärkten endocytotischen Aktivität der Makrophagen eine besondere ursächliche Bedeutung für Zellfusionen beimessen (vgl. Burkhardt und Gebbers, 1977; Papadimitrou, 1978). Wir sehen den Beginn der Konfluenz dort, wo mehrere Zellen gleichzeitig mit der Aufnahme des verabreichten Fremdmaterials beschäftigt sind. Die Phagocyten berühren sich mit ihren langen Cytoplasmafortsätzen, die sich zunehmend ineinander verfingern und schließlich miteinander verschmelzen. Mehrkernige Riesenzel-

len zeigen an ihrer Außenzone oft Neuankömmlinge frisch eingewanderter kleiner Monocyten in den verschiedensten Stadien vom beginnenden Kontakt bis zur vollständigen Inkorporierung. Sie sind, bei der Dynamik des Phagocytoseprozesses, offenbar eine Art Zentrum für weitere Vergrößerungen der Polykaryonen. Noch nicht endgültig einverleibte Neuankömmlinge enthalten gelegentlich Mitosen, die aber schon vor der Kontaktaufnahme mit der Riesenzelle initiiert worden sind. Im Syncytium selbst sehen wir Kernteilungsfiguren nicht. Somit haben wir keinen Grund, die Entstehung mehrkerniger Riesenzellen in unseren Granulomen auf Kernteilungen ohne Cytoplasmateilung (Leder u. Mitarb., 1965) oder auf Mitoseanomalien bei Alteration des achromatischen mitotischen Apparates (Altmann, 1964) zurückzuführen.

3. Umordnung der Binnenstruktur nach Konfluenz von Makrophagen

Es gibt mehrkernige Riesenzellen, die eine Zwischenstellung zwischen ungeordneten und geordneten Polycaryonen einnehmen. Ihr Vorkommen spricht dafür, daß die morphologisch unterscheidbaren Formen nicht grundsätzlich differente Zellen eines spezifischen oder unspezifischen Prozesses sind, sondern verschiedene Stadien im Ablauf der Riesenzellbildung durch Verschmelzung von Zellen des mononukleären Phagocytensystems, unabhängig von der Ursache der Grundkrankheit, dokumentieren. Daher haben wir uns mit der Frage zu befassen, auf welche Weise eine Neuverteilung des Cytoplasmainhaltes nach Konfluenz von Makrophagen zu einem einheitlichen Ganzen vor sich geht.

Frühes und auffälliges Phänomen im Rahmen der inneren Neuordnung ist eine de novo-Bildung von Mikrofilamenten und Mikrotubuli in dem Syncytium. Das erwähnt auch Adams (1976), ohne diesen Befund funktionell näher zu deuten. Wir sehen darin eine notwendige Voraussetzung für alle weiteren Umgruppierungen des Cytoplasmainhaltes in Konfluenz-Riesenzellen. Mikrofilamentbündel durchsetzen in enger lokalisatorischer Beziehung zu weiten Ergastoplasmäcken den Zell-Leib, an der Oberfläche sind sie diskreter und mehr parallel zur Zellmembran, zuweilen auch netzartig angeordnet. Mit der Neubildung von Mikrotubuli ist eine Änderung ihrer räumlichen Anordnung verknüpft. Bei der Riesenzellbildung sind sie zunächst noch dem jeweiligen Cytoplasmabereich der einzelnen konfluierenden Zellen zugeordnet. Im Verlaufe der Transformation richten sie sich dann mehr und mehr, von einem gemeinsamen, fluoreszenzmikroskopisch besonders hell aufleuchtenden Zentrum radiär ausstrahlend, als komplexes System auf das gesamte Cytoplasma der Riesenzelle aus. Dieser einherdige Ursprung ist, wie unsere elektronenmikroskopischen Untersuchungen belegen, die Centriolengruppe. Bereits Wilson (1901) und Heidenhain (1907) haben sternförmige Gebilde im Grundplasma als eine allgemeine Eigenschaft vermehrt aktiver Zellen beschrieben und vermutet, daß sie auf verschiedene Reize entstehen. Heidenhain hat für ihr Zustandekommen einen gewissen ursächlichen Anteil der Cytocentren angenommen und gefolgert, daß die Centren nicht allein „Teilungsorgan“ der Zelle sind, sondern während der Intermitose eine andere wichtige physiologische Bedeutung besitzen. Neuerdings hebt Dustin (1978) Einflüsse der Centriolen auf die Bildung cytoplasmatischer mikrotubulär-

rer Strukturen in Intermitosezellen hervor. Die Änderung der räumlichen Anordnung der Mikrotubuli während der inneren Umgestaltung mehrkerniger Riesenzellen ist nach unseren Beobachtungen durch die Umlagerung von Centriolen ermöglicht worden. Geht man davon aus, daß ein Centriolenpaar in einer mononukleären Zelle nur eine bestimmte Anzahl von Mikrotubuli entspringen lassen kann, so wird die starke Neubildung derart vieler Mikrotubuli in Polykaryonen ohne Schwierigkeit aus der pluricorporculären Beschaffenheit der Centriolen-hauptgruppe verständlich. Mikrofilamente und Mikrotubuli sind gemeinsam an der Transformation des Cytoplasmainhaltes einschließlich der Verlagerung der Kerne in die Außenzone wesentlich beteiligt. Als eine Art Motor dienen die Mikrofilamente. Die Mikrotubuli spielen für die Bewegungsorientierung eine ausschlaggebende Rolle (Porter, 1973; Dustin, 1978). Einen weiteren Hinweis auf die Bedeutung von Mikrofilamenten und Mikrotubuli glauben wir in den Asteroidbodies zu sehen. Asteroide sind aus organischen Proteinstrukturen, hauptsächlich aus längsorientierten, z.T. spiraling gewundenen Mikrofilamenten und aus Mikrotubuli zusammengesetzt. Wir erachten sie als Derivat der Cytosphäre. Die Sphäre stellt in Intermitosezellen ein ordnendes System dar. Somit kann man auch Asteroide mit Zustandsänderungen und Bewegungsabläufen in Riesenzellen, vor allem mit Fusion und innerer Ordnung, in einem kausalen Zusammenhang sehen. Es ist denkbar, daß bei solcher Aufgabe dieses System hypertrophieren und nach Erfüllung seiner Funktion unter bis jetzt nicht näher bekannten Umständen in Sternform erstarren kann. Asteroid-bodies wären dann als Strukturgebilde zu deuten, deren Aufbau funktionell sinnvoll ist und die nach Erfüllung ihrer Funktion entweder liegen bleiben oder autophagisch abgebaut werden (Cain und Kraus, 1977, 1978). Daß Mikrotubuli immunfluoreszenzmikroskopisch allgemein stärker hervortreten als elektronenmikroskopisch, liegt an Unterschieden der Präparation des Gewebes bei beiden Untersuchungsmethoden (Weber et al., 1975; Luftig et al., 1977).

Überblicken wir unsere Einzelbeobachtungen im Ablauf des Formwandels frisch konfluierter Makrophagen zu geordneten Riesenzellen, dann kommen wir zu diesem Schluß: das erste Stadium dient der Neubildung für die Cytoplasmatransformation erforderlicher Strukturen. Dabei haben Centriolen, Mikrotubuli und Mikrofilamente eine fundamentale Bedeutung. Die Entstehung des mikrofilamentösen und mikrotubulären Systems ist von energiebedürftigen Synthesen abhängig. Erst nach erfolgter räumlicher Umgruppierung und nach Aufbau von Arbeitsstrukturen kann die geordnete Riesenzelle funktionelle Aufgaben erfüllen.

4. Funktion und Schicksal mehrkerniger Riesenzellen

Die Frage der Funktionskapazität mehrkerniger Riesenzellen wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet. Letterer (1959) sieht in der Riesenzell-Entstehung grundsätzlich einen Ausdruck vorübergehender oder dauernder cellulärer Leistungssteigerung mit hoher Resorptionsfähigkeit. Sandritter (1974) bringt sie, „zumindest in einigen Fällen mit verstärkter Zell-Leistung“ in ursächliche Beziehung. Burkhardt und Gebbers (1977) messen mehrkernigen Riesenzellen

in Bleomycin-behandelten oralen Plattenepithelcarzinomen sogar eine besonders hohe funktionelle Aktivität und Spezialisierung zu. Mariano und Spector (1974) beobachteten nach subcutaner Einbringung von Glas- oder Plastik-Deckgläschchen Makrophagen-Polykaryonen so konstant, daß sie deren Erscheinen, zuerst in Gestalt von Fremdkörperriesenzellen, nach einigen Tagen in Form von Langhans-Riesenzellen, geradezu als vorhersagbar bezeichnen. Ihre Phagocytosetätigkeit soll aber geringer sein als die von reifen mononukleären Phagocyten. Außerdem haben diese Autoren festgestellt, daß Polykaryonen 6–7 Tage nach ihrem Auftreten von den Deckgläschchen wieder verschwinden und demnach nur kurzlebig sind. Schließlich betonen Mariano und Spector eine hohe Rate von Chromosomenabnormalitäten in experimentell erzeugten Riesenzellen, was Dreher et al. (1978) bestätigen. Sie nehmen an, daß Polycaryonenbildung ein wirksamer Mechanismus zur Beseitigung veränderter, erschöpfter und für den Organismus unerwünschter Makrophagen ist.

Zwar haben wir in den Granulomen verschiedener Organe bei Menschen und in den experimentellen Granulomen auch 4 Wochen nach Versuchsbeginn im Peritoneum und auf den Glasfenstern in der Bauchhöhle in unterschiedlicher Anzahl Riesenzellen vom ungeordneten und geordneten Typ gefunden. Aber über die Lebensdauer dieser Polykaryonen können wir nichts Verbindliches aussagen. Man muß damit rechnen, daß durch Fusion laufend neue Riesenzellen entstehen. Dennoch gibt es einige gesicherte Befunde, die für die gestellten Fragen nach der Funktion und dem Schicksal von Polykaryonen aufschlußreich sind.

Die Umformung einer jungen Konfluenz-Riesenzelle in ein hoch organisiertes Syncytium bringt gewisse partielle Auflösungen von Cytoplasmaanteilen mit sich. Zuweilen werden auch Einzelzellen in dem noch nicht endgültig zusammengeschlossenen Verband nekrotisch und wieder abgestoßen. Es bedarf aber vor allem der Errichtung neuer Strukturen. Dieser Prozess ist an Syntheseleistungen unter Steuerung der Zellkerne gebunden. Er bedeutet forcierte Aufbauarbeit tüchtiger Zellen, die nach unserem Dafürhalten einer besonderen Funktion zugute kommt. Es ist nicht vorstellbar, daß derartige Transformationen ein präfinales Stadium im Dasein der Riesenzelle darstellen. Untergehende Zellen werden kleiner und runden sich ab, ihr Cytoplasma verdichtet sich, die Kerne sind pyknotisch. Solche Erscheinungen sind uns an geordneten Riesenzellen aber nur selten, und dann gewöhnlich in der unmittelbaren Umgebung von Nekrosezonen, begegnet. In der großen Mehrzahl ist das Gegenteil der Fall. Die Zelloberfläche entsendet nach allen Richtungen teils lange schmale, teils kürzere breite Cytoplasmafortsätze (vgl. Domagala und Koss, 1979). Die Kerne weisen Zeichen der funktionellen Schwellung auf und haben große spongiöse Nucleolen. Die auffallend reiche Ausstattung mit Ergastoplasmata, Mitochondrien und Lysosomen sowie die submembranösen mikrofilamentären Netze und zahlreichen Mikrotubuli dienen gewiß nicht allein dem Erhaltungsumsatz und der Bewahrung des Cytoskelettes. Das Arrangement von Mikrofilamenten und -Tubuli spricht für eine lebhafte aktuelle Funktion (Hoffstein und Weissmann, 1978; Osborn und Weber, 1977; Rathke et al., 1979), wobei im Zusammenhang mit den elektronenmikroskopischen Befunden Phagocytose und Sekretion bedeutsam sind (vgl. auch Jones-Williams, 1972ff.). Allison (1973), Reaven und Axline (1973),

Weber et al., (1975 ff.), Wolosewick and Porter (1979) sowie unsere eigenen Beobachtungen haben gezeigt, daß filamentäre und tubuläre Gebilde bei entsprechendem Bedarf besonders im Bereich der Zellfortsätze und im Ektoplasma (hier als zusätzliche Mikrotubulussterne) ziemlich schnell polymerisiert werden, andererseits aber auf Änderungen des Milieus, bei Alterationen und Regressio-nen ebenso schnell mit Depolymerisierung reagieren (Marchisio et al., 1979; Oropeza et al., 1979). In funktionell ruhenden Zellen sind sie in wesentlich geringerer Anzahl und in einfacherer Anordnung vorhanden. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß während der Vorbereitung der Kernteilung und in der Karyokinese der in der Zelle vorhandene Tubulin-Pool für die Spindelbildung zur Verfügung gestellt wird und daß in diesem Stadium des Zellzyklus weitere cytoplasmatische Tubulusstrukturen fluoreszenzoptisch nicht nachweisbar sind.

Der Vergleich zwischen feinstrukturellen Befunden in verschiedenen Gewe-ßen von Menschen und Versuchstieren zeigt, auf welche Weise aus einkernigen Zellen vielkernige Riesenzellen entstehen und wie sich ungeordnete Riesenzellen in geordnete Polyclaryonen umwandeln. Es wäre aber falsch daraus zu schließen, daß ungeordnete Riesenzellen grundsätzlich in jedem Falle in geordnete Riesenzellen transformiert werden. Zweifellos gibt es Polyclaryonen, die dauernd Fremdkörper-Riesenzellen bleiben. Beispiel dafür sind Riesenzellen in Choleste-rringranulomen und bei Pneumokoniosen, in denen Fremdstoffe in dem Syncytium aufgefangen und abgepackt werden. Sie sind eine sinnvolle und wirk-same Reaktion, unerwünschte und schädliche Stoffe möglichst lange zu segregieren. Darin besteht ihre Hauptaufgabe. Geordnete Riesenzellen üben zumindest endocytotische und sekretorische Tätigkeiten aus, wie lange sie überleben, wissen wir nicht. Denkbar ist, daß im Rahmen der strukturellen Umordnungen auch ein Informationsaustausch zwischen interdigitirten Elementen stattfindet und daß danach womöglich einzelne Zellen mit neu erworbenen Eigenschaften das Syncytium wieder verlassen. Die jeweilige Funktion der Riesenzellen steht mit der Eigenart des Grundprozesses und mit der Wirkungsdauer der verschiedenen auslösenden Faktoren in Zusammenhang. Daher können manche Phänomene in Zellkulturen, wir denken hier besonders an die Lebensdauer von Riesenzellen, nicht zwingend allgemein auf den menschlichen Organismus übertragen werden.

Für technische Hilfe danken wir Dr. E. Egner, Dr. B. Fringes, Dr. B. Schürenberg, H. Heller, H. Epple und J. Matthus.

Literatur

- Adams, D.O.: The structure of mononuclear phagocytes differentiating in vivo: 1. Sequential time and histological studies of the effect of *Bacillus Guerin-Calmette*. Am. J. Pathol. **76**, 17-48 (1974)
- Adams, D.O.: The structure of mononuclear phagocytes differentiating in vivo: 2. The effect of mycobacterium Tuberculosis. Am. J. Pathol. **80**, 101-116 (1975)
- Adams, D.O.: The granulomatous inflammatory response. A Review. Am. J. Pathol. **84**, 164-191 (1976)
- Allison, A.C.: The role of microfilaments and microtubules in cell movement, endocytosis and exocytosis. Ciba Foundation Symposium **14**, 109-143 (1973)

- Altmann, H.-W.: Über das Cytocentrum in Epithelioid- und Riesenzellen, Riesensphären und Asteroidkörperchen. *Berliner Medizin* **11**, 27–32 (1960)
- Altmann, H.-W.: Zur Kenntnis der Kergestalt, des Cytocentrum und der Mitosestörungen in Sternbergschen Riesenzellen. *Klin. Wochenschr.* **42**, 1117–1122 (1964)
- Azar, H.A., Lunardelli, C.: Collagen nature of asteroid bodies of giant cells in sarcoidosis. *Am. J. Pathol.* **57**, 81–92 (1969)
- Burkhardt, A., Gebbers, J.O.: Giant cell stroma reaction in squamous cell carcinomata. Electronmicroscopic and ultrahistochemical observations on the genesis and functional activity of multinucleated giant cells in Bleomycin-induced tumor regression. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. and Histol.* **375**, 263–280 (1977)
- Cain, H., Kraus, B.: Asteroid bodies: derivates of the cytosphere. An electron microscopic contribution to the pathology of the cytocentre. *Virchows Arch. B Cell Path.* **26**, 119–132 (1977)
- Cain, H., Kraus, B.: The ultrastructure and morphogenesis of asteroid bodies in sarcoidosis and other granulomatous disorders. 8. Conference on Sarcoidosis, Cardiff, 1978 (in press)
- Carr, I., Norris, P.: The fine structure of human macrophage granules in sarcoidosis. *J. Path. Vol.* **122**, 29–33 (1977)
- Chambers, T.J.: The mechanism of formation of inflammatory giant cells. 8. Conference on Sarcoidosis, Cardiff, 1978 (in press)
- Cohn, Z.A.: The nomenclature of mononuclear phagocytic cells. Proposal for a new classification. In: *Mononuclear phagocytes*, R. van Furth (ed.) pp. 1–6. Oxford: Blackwell 1970
- Cohn, Z.A.: Endocytosis and intracellular digestion. In: *Mononuclear phagocytes*, R. van Furth (ed.) pp. 1037–1046, Oxford: Blackwell 1970
- Cohn, Z.A.: Macrophage physiology. *Fed. Proc.* **34**, 1725–1729 (1975)
- Cottier, H., Hess, M.W., Roos, B., Sordat, B.: Die zellulären Grundlagen der immunbiologischen Reizbeantwortung. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* **54**, 1–27 (1970)
- Domagala, W., Koss, L.G.: Surface configuration of mesothelial cells in effusions. A comparative light microscopic and scanning electron microscopic study. *Virchows Arch. B Cell Path.* **30**, 231–243 (1979)
- Dreher, R., Keller, H.U., Hess, W.M., Roos, B., Cottier, H.: Early appearance and mitotic activity of multinucleated giant cells in mice after combined injection of talc and prednisolon acetate. *Lab. Invest.* **38**, 149–156 (1978)
- Dustin, P.: *Microtubules*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978
- Epstein, W.L.: Granuloma formation in man. *Pathobiol. Ann.* **7**, 1–30 (1977)
- Furth, R. van: Origin and kinetics of monocytes and macrophages. *S. Haematol.* **7**, 125–141 (1970)
- Furth, R. van, Cohn, Z.A., Hirsch, J.G., Humphrey, J.H., Spector, W.G., Langefoort, H.L.: The mononuclear phagocyte system. A new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells. *Bull. WHO* **46**, 845–852 (1972)
- Furth, R. van: Origin and kinetics of mononuclear phagocytes. 7. Int. Conference on Sarcoidosis, 1976.
- Furth, R. van, Crofton, R., Blusse van Oud Ablass, A., Dieselhofden Dulk, M.M.C.: Current view on the origin of tissue macrophages. 8. Conference on Sarcoidosis, Cardiff, 1978 in press
- Gusek, W.: Submikroskopische Untersuchungen zur Feinstruktur aktiver Bindegewebszellen. Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie, Heft 64. Stuttgart: Gustav Fischer 1962
- Haferkamp, O., Heymer, B., Schäfer, H., Hsu, K., Schmidt, W.C.: Ein Beitrag zur Immunpathologie der granulomatösen Entzündung. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **54**, 325–329 (1970)
- Heidenhain, M.: *Plasma und Zelle*. I. Abt., S. 215–326. Jena: G. Fischer 1907
- Hoffstein, S., Weissmann, G.: Microfilaments and microtubules in calcium ionophore-induced secretion of lysosomal enzymes from human polymorphonuclear leukocytes. *J. Cell Biol.* **78**, 769–781 (1978)
- James, E.M.V., Jones-Williams, W.: Fine structure and histochemistry of epithelioid cells in sarcoidosis. *Thorax* **29**, 115–120 (1974)
- Jones-Williams, W., Fry, E., James, E.M.: The fine structure of beryllium granulomas. *Arch. Path. Microbiol. Scand.* **233**, 195–202 (1972)
- Langhans, Th.: Über Riesenzellen mit wandständigen Kernen in Tuberkeln und die fibröse Form des Tuberkels. *Virchows Arch. Pathol. Anat.* **42**, 382–404 (1868)

- Leder, L.D., Nicolas, R.: Untersuchungen zur Genese der Fremdkörperriesenzellen mittels der Hautfenstermethode. Frankf. Z. Pathol. **74**, 620–639 (1965)
- Letterer, E.: Allgemeine Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme 1959
- Luftig, R.B., McMillan, P.N., Weatherbee, J.A., Weihing, R.: Increased visualization of microtubules by an improved fixation procedure. J. Histochem. Cytochem. **25**, 175–187 (1977)
- Marchisio, P.C., Weber, K., Osborn, M.: Identification of multiple microtubule initiating sites in mouse neuroblastoma cells. Eur. J. Cell Biol. **20**, 45–50 (1979)
- Mariano, M.: Functional characterization and possible role played by E-macrophages (epithelioid cells) in experimental granulomas. 8. Conference on Sarcoidosis, Cardiff, Sept. 1978 (in press)
- Mariano, M., Spector, W.G.: The formation and properties of macrophage polycaryons (inflammatory giant cells). J. Pathol. **113**, 1–19 (1974)
- Oropeza-Rendon, R.L., Speth, V., Hiller, G., Weber, K., Fischer, H.: Prostaglandine E₁ reversibly induces morphological changes in macrophages and inhibits phagocytosis. Exp. Cell Res. **119**, 365–371 (1979)
- Osborn, M., Weber, K.: Cytoplasmic microtubules in tissue culture cells appear to grow from an organizing structure towards the plasma membrane. Proc. Nat. Acad. Sci. USA **73**, 867–871 (1976)
- Osborn, M., Weber, K.: The display of microtubules in transformed cells. Cell **12**, 561–571 (1977)
- Papadimitrou, J.M.: Endocytosis and origin of makrophages. An ultrastructural study. J. Pathol. **126**, 215–219 (1978)
- Papadimitrou, J.M., Spector, W.G.: The origin, properties and fate of epithelioid cells. J. Pathol. **105**, 187–203 (1971)
- Papadimitrou, J.M., Spector, W.G.: The ultrastructure of high- and low-turnover inflammatory granulomata. J. Pathol. **106**, 37–43 (1972)
- Porter, K.R.: Microtubules in intracellular locomotion. Ciba Foundation Symposium **14**, 149–166 (1973)
- Rathke, P.C., Osborn, M., Weber, K.: Immunological and ultrastructural characterization of microfilament bundles: polygonal nets and stress fibers in an established cell line. Eur. J. Cell Biol. **19**, 40–48 (1979)
- Reaven, E.P., Axline, S.G.: Subplasmalemmal microfilaments and microtubules in resting and phagocytising cultivated macrophages. J. Cell Biol. **59**, 12–27 (1973)
- Sandritter, W., Beneke, G.: Allgemeine Pathologie. Stuttgart-New York: F.K. Schattauer 1974
- Sapp, J.P.: An ultrastructurell study of nuclear and centriolar configurations in multinucleated giant cells. Lab. Invest. **34**, 109–114 (1976)
- Schatz, G.: Aufbau und Funktion von Membranen. Naturwiss. Rundschau **32**, 191–192 (1979)
- Schulz, A., Delling, G., Ringe, J.D., Ziegler, R.: Morbus Paget des Knochens. Untersuchungen zur Ultrastruktur der Osteoclasten und ihrer Cytopathogenese. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. **376**, 309–328 (1977)
- Spector, W.G.: The Macrophage: its origins and role in pathology. Pathobiol. Ann. **4**, 33–64 (1974)
- Spector, W.G.: Immunologic components of granuloma formation, epithelioid cells, giant cells and sarcoidosis. Ann. NY Acad. Sci. **278**, 3–6 (1976)
- Spector, W.G.: Epithelioid cells, giant cells and sarcoidosis. VII. Conf. Sarcoidosis. ANYAA **278**, 3–6 (1976)
- Spector, W.G., Mariano, M.: Macrophage behaviour in experimental granulomes. In: Mononuclear phagocytes, R. van Furth (ed.), pp. 927–942. Oxford: Blackwell 1975
- Sutton, J.S.: Ultrastructural aspects of in vitro development of monocytes into macrophages, epithelioid cells and multinucleated giant cells. Natl. Cancer Inst. Monogr. **26**, 71–141 (1967)
- Sutton, J.S., Weiss, L.: Transformation of monocytes in tissue culture into macrophages, epithelioid cells and multinucleated giant cells. J. Cell Biol. **28**, 303–332 (1966)
- Unanue, E.R.: Secretory function of mononuclear phagocytes. Am. J. Path. **83**, 396–417 (1976)
- Unanue, E.R., Beller, D.I., Calderon, J., Kiely, J.M., Stadecker, M.: Regulation of immunity and inflammation by mediators from macrophages. Amer. J. Path. **85**, 465–478 (1976)
- Weber, K., Bibring, T., Osborn, M.: Specific visualization of tubulin containing structures in tissue culture cells by immunfluorescence. Exp. Cell Res. **95**, 111–120 (1975)
- Weber, K., Pollack, R., Bibring, T.: Antibody against tubulin: the specific visualization of cytoplasmic microtubules in tissue culture cells. Proc. Nat. Acad. Sci. USA **72**, 459–463 (1975)

- Weber, K.: Visualization of tubulin containing structures by immunofluorescence microscopy. In Cell motility, eds. Bokk, A.R., D. Goldman, T. Pollard and J. Rosenbaum. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, pp 403–417 (1976)
- Wilson, E.B.: Experimental studies in cytology, I, II and III. Roux Arch. **12** and **13** (1901)
- Wolosewick, J.J., Porter, K.R.: Microtrabecular lattice of the cytoplasmic ground substance. J. Cell Biol. **82**, 114–139 (1979)

Eingegangen am 10. Oktober 1979