

Ultrastruktur der Epithelzellen im Bereich der Lunge gesunder Pferde

F.-J. Kaup, W. Drommer, S. Damsch, A. v. Scheven, O. Klein und E. Deegen*

Institut für Pathologie
(Direktor: Prof. Dr. J. Pohlenz)
*Klinik für Pferde
(Direktor: Prof. Dr. E. Deegen)
Tierärztliche Hochschule Hannover

Einleitung

Chronische Lungenerkrankungen sind ein altes Problem der Pferdeheilkunde, das einen großen Teil der in Europa und Nordamerika vorwiegend unter Stallbedingungen gehaltenen Pferde betrifft (Mirbahar und Eyre, 1986). Für das Krankheitsbild liegen zahlreiche synonym gebrauchte Bezeichnungen wie „heaves“, „chronic obstructive bronchi(oli)tis“, „chronic (obstructive) pulmonary disease“, „chronic alveolar emphysema“ (Lowell, 1964; Sasse, 1971; Gerber, 1973; Breeze, 1979; Cook, 1976; Gillespie und Tyler, 1969; Schoon und Deegen, 1983; Clarke, 1987) vor. Entsprechend der Bedeutung dieser Erkrankung für die tierärztliche Praxis wurden auch umfangreiche morphologische Untersuchungen durchgeführt, die vor allem die im Vordergrund der Veränderungen stehenden Obstruktionen an den kleinen Atemwegen lichtmikroskopisch beschreiben (Nicholls, 1978; Schoon und Deegen, 1983; Viel, 1983; v. d. Ingh, 1986; Geisel und v. Sandersleben, 1987; Winder und v. Fellenberg, 1987). Elektronenmikroskopische Studien an der Pferdelunge sind dagegen auf Grund präparatorischer Schwierigkeiten selten und berücksichtigen fast ausnahmslos ultrastrukturelle Alterationen (Gillespie und Tyler, 1967 a und b; Tyler, Gillespie und Nowell, 1971; Nicholls, 1978), während die normale Ultrastruktur des unteren Respirationstraktes beim Pferd in der Literatur nur am Rande beschrieben wird.

Im Rahmen einer ultrastrukturellen Studie an Pferden mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (Kaup et al., 1990 a und b; Damsch, 1989) bestand für uns die Möglichkeit, 8 Pferde zu untersuchen, die nach ausführlichen klinischen Untersuchungen als lungengesund eingestuft wurden. Für das elektronenmikroskopische Untersuchungsvorhaben wurde dabei von uns eine Technik entwickelt, die eine optimale Fixation und Probenentnahme bei der Größe der Versuchstiere gewährleistet. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die zusammenfassende Darstellung der pulmonalen Epithelzellen beim gesunden Pferd, um die im Rahmen der chronischen Lungenerkrankungen auftretenden

Zusammenfassung

Bei 8 lungengesunden Pferden wurden die pulmonalen Epithelzellen transmissions- und rasterelektronenmikroskopisch untersucht. Zu den beschriebenen Zelltypen gehören neben zilienträgenden Zellen, Becherzellen und Alveolarepithelzellen Typ I und II insbesondere die Clara-Zellen, die beim Pferd durch elektronendichte Granula und ein ausgeprägtes glattes ER im apikalen Zytoplasma charakterisiert sind. Zu den weiteren Besonderheiten gehören Zilienmißbildungen, Heterogenität der Becherzellgranula und bronchioläre Epithelzellen, die in ihrer Morphologie alveolären Typ-II-Epithelzellen entsprechen. Die Bedeutung dieser Strukturelemente wird diskutiert.

Ultrastructure of pulmonary epithelial cells in healthy horses

Pulmonary epithelial cells were investigated in 8 healthy horses using transmission and scanning electron microscopy. Apart from usual cells (ciliated cells, goblet cells and alveolar type I and II cells), the Clara cells are described in details. The Clara cells are characterized by electron dense granules and an abundant smooth endoplasmic reticulum which is mainly localized in the apical cytoplasm. Further interesting observations are the occurrence of ciliary malformations, heterogeneity of goblet cell granules and bronchiolar epithelial cells resembling alveolar type II cells. The meaning of these structures is discussed.

morphologischen Veränderungen besonders des Frühstadiums von der normalen Ultrastruktur abgrenzen zu können.

Material und Methoden

Wegen der Größe der Tiere und der damit verbundenen zeitaufwendigen Sektionstechnik mußte zunächst zur Optimierung der Probengewinnung für ultrastrukturelle Untersuchungen eine entsprechende Lungenfixationstechnik beim Pferd etabliert werden. 8 Pferde im Alter von 2 bis 10 Jahren aus dem Patientengut der Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover wurden nach umfangreichen klinischen Untersuchungen und Lungenfunktionsprüfungen (u. a. Auskultation, Perkussion, Bronchoskopie, Blutgasanalytik, Bronchialsekretzytologie, Compliance- und Resistancemessungen) als lungengesund eingestuft. Für die morphologischen Untersuchungen wurde den Pferden (3 weibliche Tiere, 5 Wallache) in tiefer Narkose unter Zuhilfenahme eines Bronchoskops ein flexibler Schlauch in den Hauptbronchus des bei Seitenlage des Pferdes tiefer gelegenen Lungenflügels eingeführt. Über diesen Schlauch erfolgte die Fixation des Lungenflügels mit 5%igem cacodylatgepuffertem Glutaraldehyd (pH 7,2) unter Zusatz von Tannin (1%ig). Nach Entnahme des fixierten Lungenflügels wurden aus 9 definierten Lokalisationen Gewebeproben gewonnen und nach 24stündiger Immersionsfixierung in 5%igem Glutaraldehyd in Epon 812 routinemäßig eingebettet. Im Rahmen der ultrastrukturellen Untersuchungen erfolgte zunächst eine lichtmikroskopische Vororientierung und Beurteilung an toluidinblau gefärbten Semidünnschnitten. Anschließend wurden mit dem Ultramikrotom „Ultracut E“ (Fa. Reichert-Jung) Ultradünnschnitte hergestellt, die mit Uranylacetat

und Bleicitrat im Kontrastierautomaten „Ultrastainer“ (Fa. LKB) kontrastiert wurden. Die rasterelektronenmikroskopische Beurteilung wurde parallel an Geweblöckchen mit einer Kantenlänge von 5 mm nach entsprechender Präparation (inkl. Critical-Point-Trocknung) und Besputterung mit Gold durchgeführt. Die Auswertung erfolgte am Transmissionselektronenmikroskop Zeiss EM 10 C bei 60 kV und am Rasterelektronenmikroskop Jeol JSM 35 C bei 25 kV.

Ergebnisse

1. Epithel der luftleitenden Wege

Das Epithel von Trachea und Bronchien besteht aus einem regelmäßigen mehrreihigen Flimmerepithel, das an Höhe mit zunehmender Verästelung in der Peripherie abnimmt. In den Bronchioli wird das respiratorische Epithel einreihig. Bis hin zu kleinen Bronchien ($\varnothing > 2$ mm) lassen sich makroskopisch Knorpelanteile als Stützgerüst nachweisen.

Ultrastruktur der Zilie

Schnitte A-E

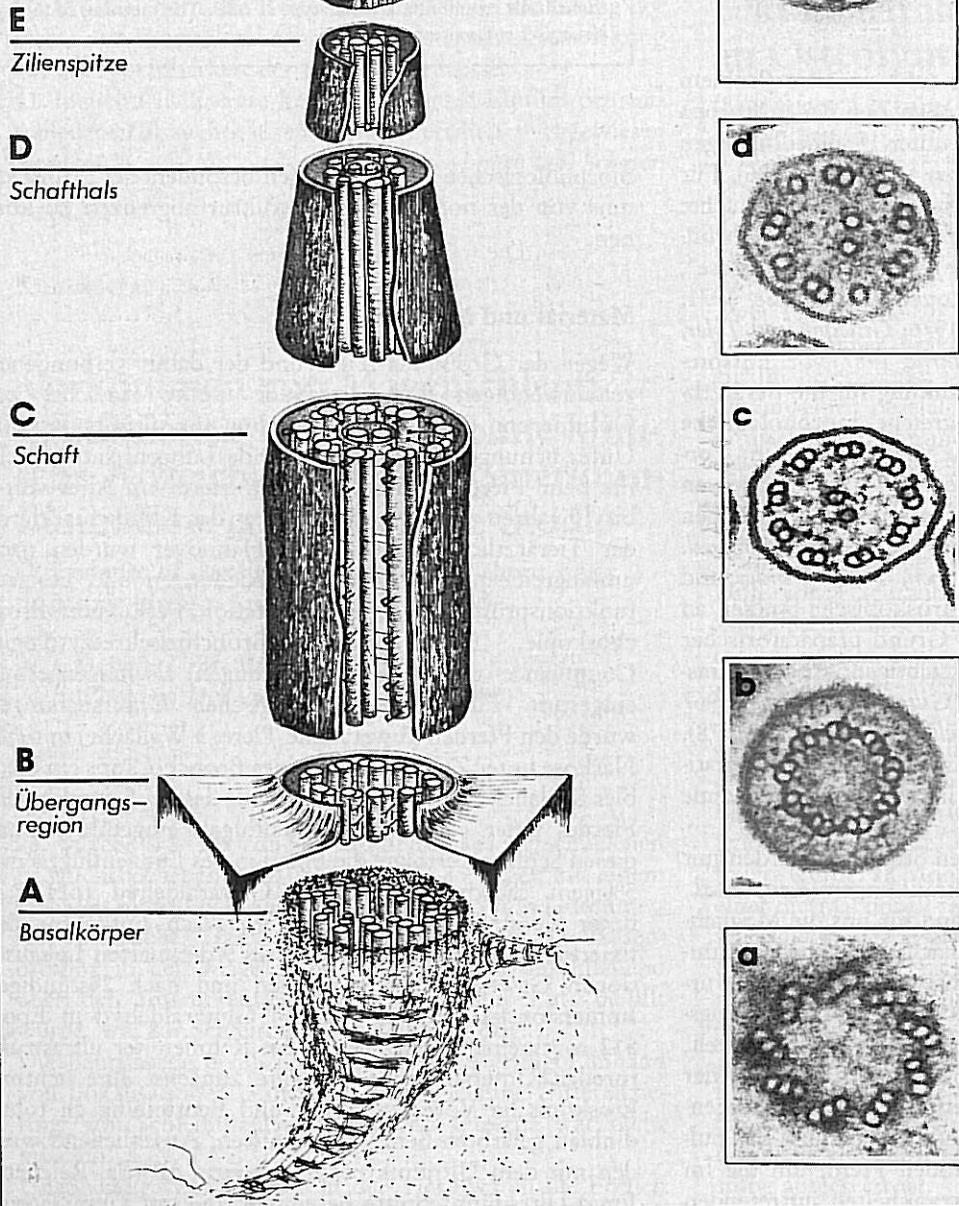


Abb. 1: Schematischer Aufbau einer Zilie mit unterschiedlicher Ultrastruktur in den verschiedenen Querschnittsebenen.

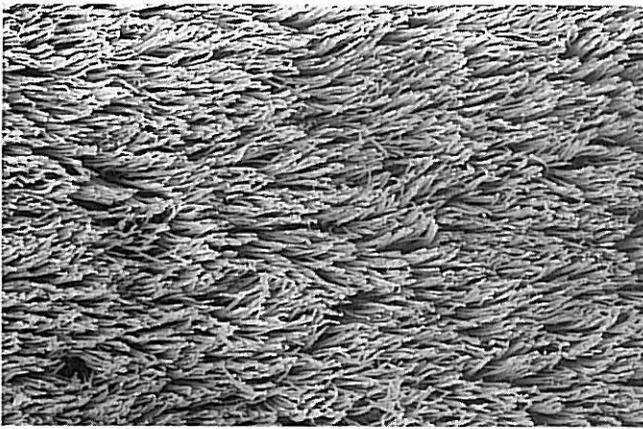


Abb. 2: Flimmerepithel im Bereich der Hauptbronchien mit einem gleichmäßigen Besatz zilientragender Zellen (Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme, 5000x).

Seromuköse azinöse Bronchialdrüsen sind nur in spärlicher Anzahl im Bereich der großen Bronchien vorhanden. Während im Bereich von Trachea und Bronchien zilientragende Zellen und Becherzellen dominieren, ist das bronchioläre Epithel neben den zilientragenden Zellen durch sogenannte Clara-Zellen charakterisiert. In den Übergangsbereichen zu den Bronchien kommen sowohl Becherzellen als auch Clara-Zellen vor. Becherzellen fehlen in den terminalen Bronchioli. Andere Zelltypen der luftleitenden Wege wurden ultrastrukturell entweder nicht umfangreich untersucht (Basalzellen, intermediäre Zellen, APUD-Zellen) oder nicht festgestellt („serous cells“, „brush cells“), ohne daß ihr Vorkommen ausgeschlossen werden kann.

Zilientragende Zellen

Bei gesunden Pferden dominieren im Bereich der oberflächlichen Epithelauskleidung zilientragende Zellen, die polygonale Form haben und einer Basalmembran aufsitzen. Sie besitzen an ihrer apikalen Oberfläche neben teilweise verzweigten Mikrovilli und filiformen Zytoplasmfortsätzen zahlreiche Zilien mit dem klassischen $9 \times 2 + 2$ -Organisationsmuster (Axonema). So sind an der Zilienbasis neun „triplets“ vorhanden, während sich die neun „doublets“ im Bereich der Zilienspitze auf neun „singles“ reduzieren. Die zwei Zentraltubuli reduzieren sich zur Zilienspitze hin ebenfalls auf einen zentralen Tubulus. Die Zilien sind über einen Basalkörper mit entsprechenden Wurzelfäden („rootlets“) verankert (Abb. 1). Die Anzahl der Zilien differiert je nach Schnittebene zwischen zehn und zwanzig, so daß etwa 200 Zilien pro Zelle vorhanden sind. Rasterelektronenmikroskopisch bilden die zilierten Zellen von Trachea bis zu den kleinen Bronchien einen gleichmäßigen Zilienrasen, der nur durch einzelne Becherzellen oder Sekretionsöffnungen der peribronchialen Drüsen unterbrochen wird (Abb. 2). Im Bereich der Drüsenausführungsgänge sind kleine zilienfreie Felder ausgebildet, die aus Zellen mit einem gleichmäßigen Mikrovillibesatz bestehen. Diese Zellen zeigen ultrastrukturell ein undifferenziertes Zytoplasma. Auffällig ist, daß auch bei gesunden Pferden vereinzelt Zilienmißbildungen auftreten. Hierzu gehören Zilien mit vermehrter Anzahl von teilweise des-

orientierten Axonemata („compound cilia“), Zilien mit fehlenden oder zusätzlichen Mikrotubuli und geschwollene Zilien („swollen cilia“).

Becherzellen

Neben den zilierten Zellen sind im oberflächlichen Epithel der oberen Luftwege zahlreiche Becherzellen anzutreffen. Bei semiquantitativer Untersuchung nimmt ihre Zahl von der Trachea zu den Segmentbronchien zu, um dann in Richtung Bronchiolus wieder abzunehmen. In den Übergangsbereichen zu den Bronchioli sind sie nur noch vereinzelt vorhanden. Die Zellen besitzen im Zytoplasma typische, von einer „unit membrane“ begrenzte Sekretgranula (Abb. 3). Die Granula variieren in ihrer Ultrastruktur, wobei neben Granula mit feinflockigem Inhalt elektronentransparente Granula auffallen, in denen ein bis zwei elektronendichte Bezirke vorhanden sind. Die übrigen Zellorganellen liegen im basalen Zytoplasma. Neben dem Zellkern ist ein ausgeprägtes rauhes endoplasmatisches Retikulum zu beobachten. An ihrer apikalen Zytoplasmaoberfläche besitzen die Becherzellen kleine Mikrovilli, deren Anzahl von der Sekretionsphase abhängt.

Clara-Zellen

Das einschichtige iso- bis hochprismatische Epithel der Bronchioli wird von zilientragenden Zellen und Clara-Zellen gebildet. Im toluidinblau gefärbten Semidünnschnitt sind die Clara-Zellen durch dunkle Granula charakterisiert (Abb. 4). Die Clara-Zellen ragen teilweise mit ihren apikalen Zellanteilen in das bronchioläre Lumen hinein. Diese Vorwölbung wird als „apical cap“ bezeichnet. Andere Clara-Zellen sind abgeflacht. Die freie Oberfläche der Clara-Zellen ist nur mäßig mit kurzen Mikrovilli besetzt. Transmissionselektronenmikroskopisch bestehen die Granula beim Pferd aus bis zu $0,8 \mu\text{m}$ großen, meist runden, deutlich osmiophilen Strukturen, die von einer „unit membrane“ umgeben sind (Abb. 4). Sie liegen vorwiegend im apikalen Zytoplasma, vereinzelt auch in mittleren und basalen Anteilen der Clara-Zellen. Zwischen den Granula befinden sich dicht gepackt Schläuche des glatten endoplasmatischen Retikulums, während Anteile des rauhen endoplasmatischen Retikulums in der basalen Zone der Clara-Zellen zu finden sind. Der Zellkern ist ebenfalls im unteren Zellbereich lokalisiert und wird von zahlreichen länglichen Mitochondrien umgeben. An den Zellen sind morphologisch unterschiedliche Anzeichen einer Sekretion festzustellen. Neben Ausschleusung einzelner Granula ohne Zytoplasmaverlust sind bei anderen Zellen ultrastrukturell regelrechte Abschnürungen an der Basis der „apical caps“ zu beobachten. Bei zwei Pferden konnten vereinzelt im Epithel der respiratorischen Bronchioli Zellen mit lamellierten Vakuolen festgestellt werden, die in ihrer Morphologie den Typ-II-Epithelzellen im Alveolarbereich entsprechen (Abb. 5).

2. Alveolarepithel

Das Alveolarepithel wird bei Pferden von zwei Zelltypen gebildet, die über „tight junctions“ miteinander verbunden sind und eine kontinuierliche alveoläre Epithelauskleidung gewährleisten. Während die Alveolarepithelzellen vom

Typ I mit ihren lang ausgezogenen Zytoplasmaausläufern den Hauptanteil an der Alveolaroberfläche bilden, liegen die Typ-II-Epithelzellen in den Nischen der Alveolen. Sie sind ultrastrukturell durch große intrazytoplasmatische „lamellar bodies“ charakterisiert und besitzen an ihrer apikalen Oberfläche neben Sekretionsöffnungen Mikrovilli in sehr unterschiedlicher Anzahl (Abb. 6). Die eigentliche Blut-Luft-Schranke wird von den Zellfortsätzen der Typ-I-

Zellen und den Zytoplasmaausläufern der Endothelzellen gebildet. Dazwischen liegen Anteile der kapillären und alveolären Basalmembran. Weiterhin befinden sich im Alveolarseptum bei gesunden Pferden bindegewebige Stützelemente in Form von kollagenen und elastischen Fasern. Rasterelektronenmikroskopisch wird deutlich, daß die Alveolarsepten durch viele Kohnsche Poren unterbrochen werden, die benachbarte Alveolarlumina miteinander

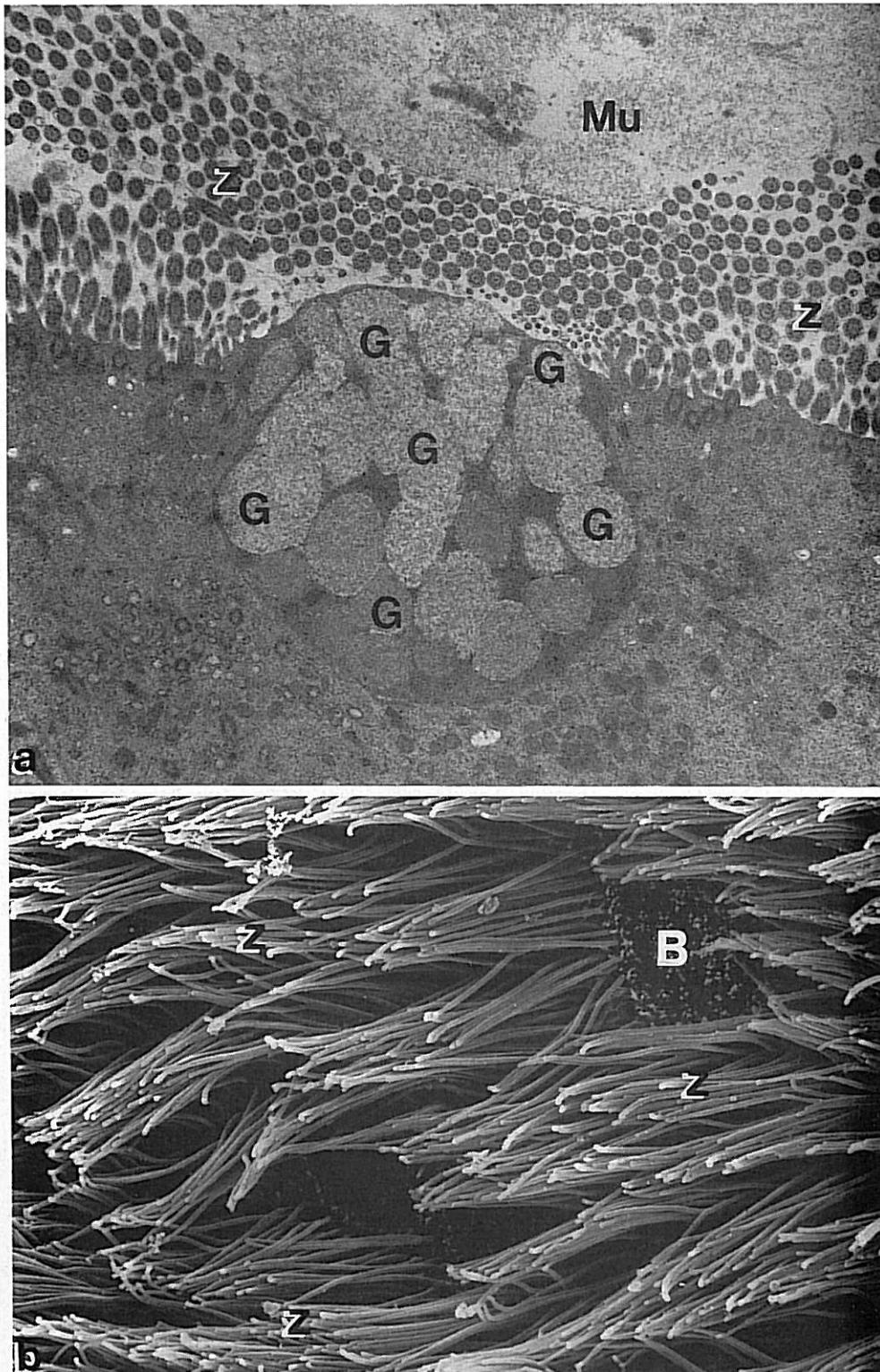


Abb. 3: Neben zilientragenden Zellen (Z = Zilien) besteht das Respirationsepithel der großen luftleitenden Wege aus Becherzellen (B) mit ihren typischen Granula (G). Die in den Becherzellen produzierten Substanzen bilden den Hauptanteil an der Mukusschicht (Mu) der Luftwege (a: TEM, 13 900x, b: SEM 7000x).

verbinden. Eine „alveolar brush cell“ ist beim Pferd nicht festzustellen.

Diskussion

Die beschriebenen Epithelzelltypen im Bereich der luftleitenden Wege und der Alveolen unterscheiden sich nur unwesentlich von denen anderer Spezies (Breeze und Wheelodon, 1977; Gail und Lenfant, 1983; Jeffery und Corrin, 1984). Die zilientragenden Zellen als Eckpfeiler der mukoziliären Clearance-Mechanismen bilden einen überwiegend geschlossenen Zilienrasen, der bis zu den kleinen Bronchien reicht. Auffällig waren die zilienfreien Bereiche in der Umgebung der Bronchialdrüsenmündungen. Als Ursache kann die verstärkte mechanische Belastung dieser Zellen angenommen werden, die diese bei ihrer Vorwärtsbewegung („effective stroke“) und Rückwärtsbewegung

(„recovery stroke“) aufbringen müssen. Die Bronchialdrüsen waren bei semiquantitativer Auswertung nur in den größeren Bronchien vorhanden. Ihre Anzahl ist im Vergleich mit anderen Spezies sehr niedrig. Auffällig sind die beschriebenen Abweichungen der Zilienultrastruktur vom üblichen $9 \times 2 + 2$ -Muster. Wir konnten in einer umfangreichen Studie an Schleimhautbiopsien aus dem Bereich der Bifurcatio tracheae zeigen, daß derartige Zilienmißbildungen sowohl bei klinisch gesunden Tieren als auch bei Pferden mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen auftreten. Ein entscheidender Unterschied zwischen den beiden Tiergruppen war dabei nicht festzustellen (v. Scheven, 1989). Wahrscheinlich gehören die beobachteten Alterationen der Zilienultrastruktur zu den Abweichungen, die im Rahmen der üblichen Differenzierung der epithelialen Basalzellen zu zilientragenden Zellen vorkommen können, ohne daß sie klinisch sichtbare Konsequenzen haben.

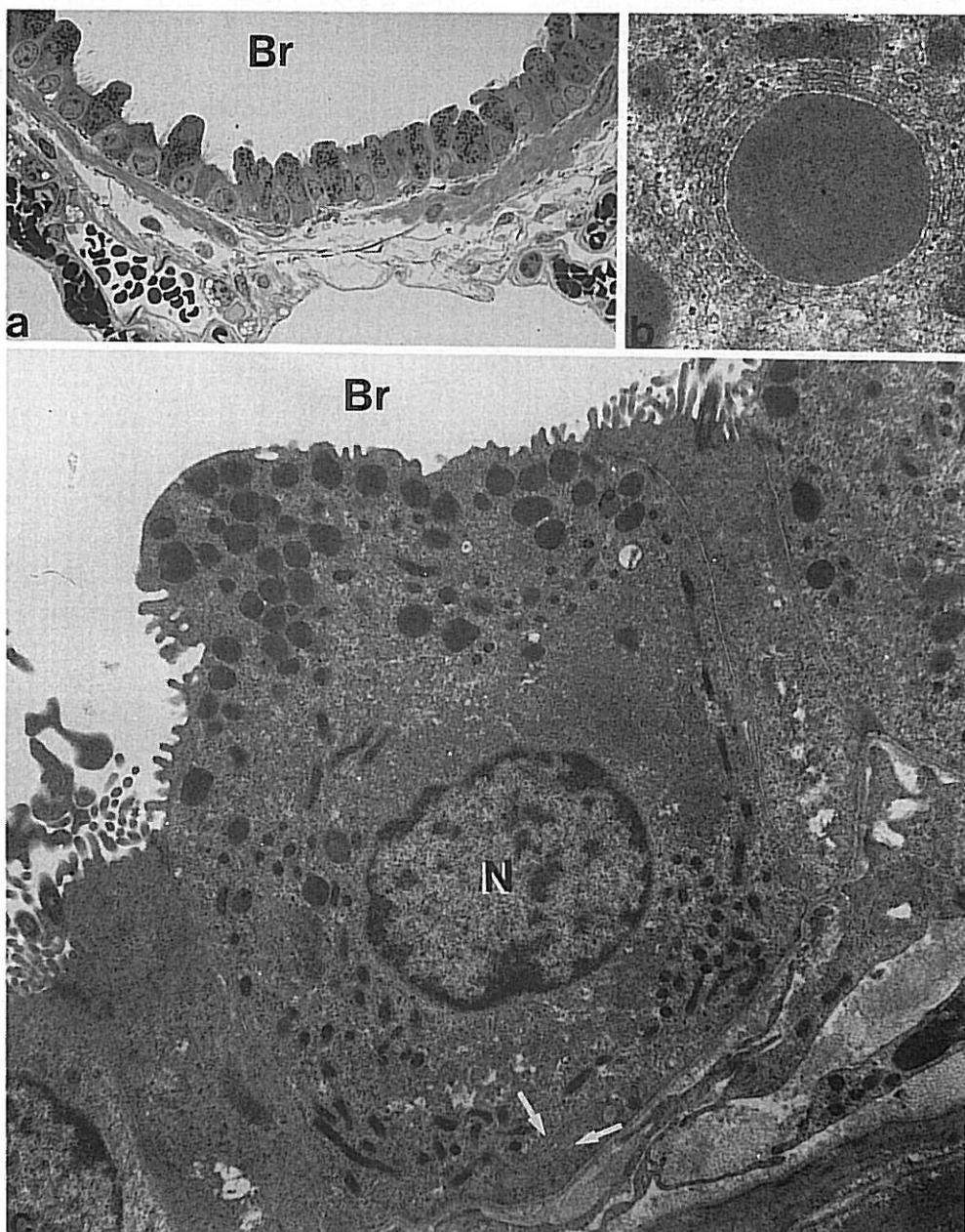


Abb. 4: Die Clara-Zellen (N = Nukleus) der terminalen Bronchioli (Br) sind durch elektronendichte Granula charakterisiert. Die Granula liegen vorwiegend im apikalen Zytoplasmabereich (sog. „apical cap“) und haben engen Kontakt zu Anteilen des glatten endoplasmatischen Retikulums (Abb. 4 b), während Schläuche des rauhen ER (Pfeile) nur spärlich im basalen Zytoplasma lokalisiert sind (a: Semidünnschnitt, toluidinblau, 560x; b: TEM, 44 000x; c: TEM, 13 900x).

Bei der ultrastrukturellen Untersuchung der Becherzellen war auffällig, daß die Morphologie der Granula sehr vielfältig sein kann. Möglicherweise handelt es sich dabei um das morphologische Korrelat unterschiedlicher Sekretionsprodukte. Ähnliche Beobachtungen konnten wir im Bereich der peribronchialen Drüsen machen, wo morphologisch unterschiedliche sezernierende Epithelzellen vorhanden sind, die muköse und seröse Mukusanteile synthetisieren (Drommer et al., 1987). Auch verschiedene Reifungsstadien der Becherzellen könnten ihren Ausdruck in der festgestellten morphologischen Heterogenität der Granula haben. Zur Klärung dieser Fragen sind enzymhistochemische Untersuchungen notwendig.

Für Clara-Zellen liegen hinsichtlich ihrer Normalstruktur vergleichende Studien vor, die auch das Pferd erwähnen, ohne daß ausführlicher darauf eingegangen wird (Smith et al., 1979; Plopper et al., 1980; Widdicombe und Pack, 1982). Ähnlich wie bei Schwein, Schaf und kleinen Nagern sind beim Pferd Clara-Zellen vorhanden, die durch sekretorische Granula und ein ausgeprägtes glattes endoplasmatisches Retikulum im apikalen Zytoplasma charakterisiert sind. Nach unseren Befunden sind sie ausschließlich im Bereich der nicht knorpelgestützten terminalen Atemwege

zu beobachten, so daß diese Zellen beim Pferd gut geeignet sind, zur nomenklatorischen Definition eines „Bronchiolus“ beizutragen. Zur Klärung der strittigen Frage, ob es sich beim Sekretionsmodus der Clara-Zellen um eine apokrine (Ehberton et al., 1973) oder ekkrine (Young et al., 1986) Sekretionsform handelt, ließen sich von uns morphologische Befunde erheben, die für beide Sekretionstypen sprechen. Elektronenmikroskopisch sichtbare Schnürringe im Bereich größerer Zytoplasmaareale sind Anzeichen eines apokrinen Mechanismus, während die beobachtete Ausschleusung einzelner Granula auf exozytotische Vorgänge hindeuten. Leider besteht nicht nur beim Pferd noch viel Unklarheit hinsichtlich der vielfältigen Funktionen der Clara-Zellen. Für die Pathogenese von Erkrankungen in den kleinen Atemwegen scheint besonders die Möglichkeit einer Detoxifikation über eine Cytochrom-P-450 abhängige Monoxygenase von Bedeutung zu sein (Serabjit-Singh et al., 1980). Ein besonders auffälliger Befund im Bereich der terminalen Bronchioli war das Auftreten von Epithelzellen, die den alveolären Typ-II-Pneumozyten ähneln. Diese Zellen, die allerdings nur vereinzelt bei zwei Pferden gefunden wurden, lagen zwischen zilienträgenden Zellen im bronchiolären Epithel, ohne daß weitere Hin-

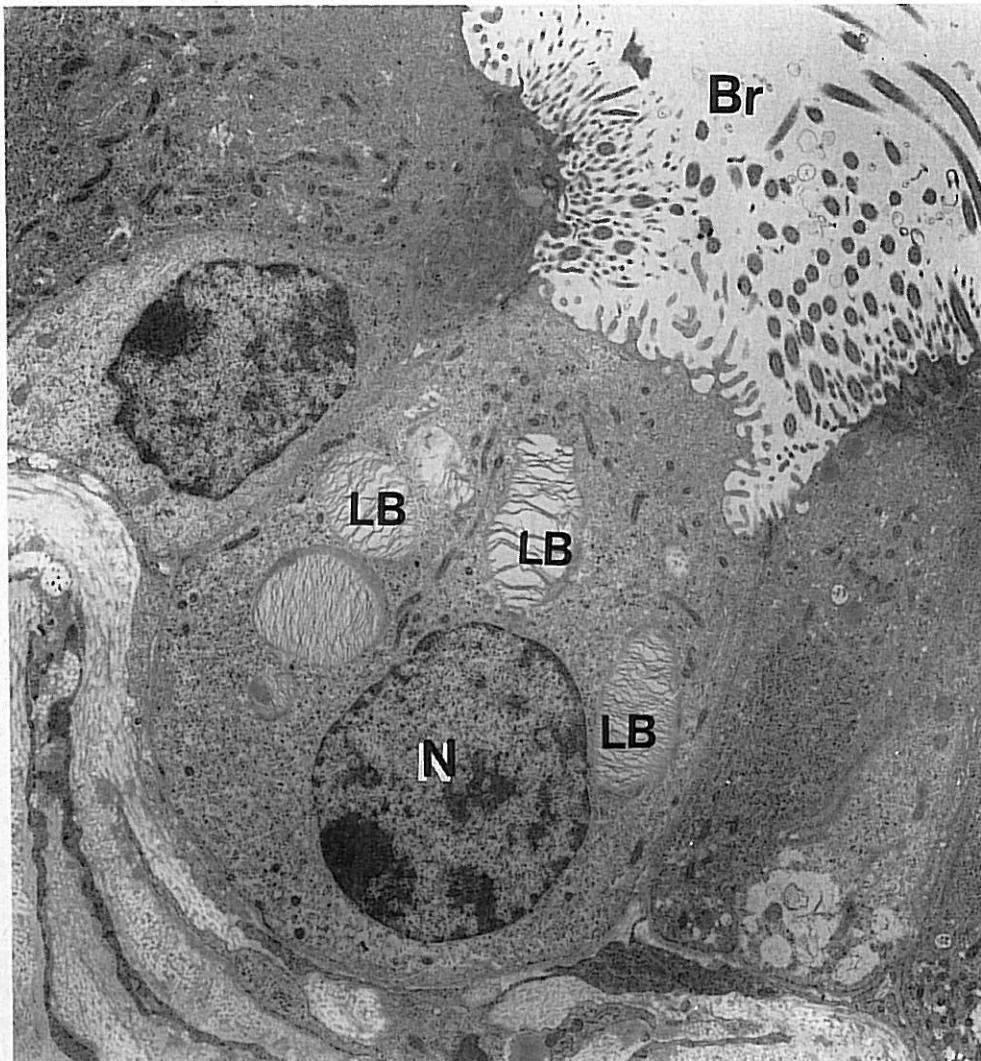


Abb. 5: Im Epithel der terminalen Bronchioli (Br = Bronchioluslumen) finden sich vereinzelt Zellen (N = Nukleus), die mit intrazytoplasmatischen „lamellar-bodies“ (LB) alveolären Typ-II-Pneumozyten ähneln (TEM, 13900x).

weise auf Erkrankungsprozesse feststellbar waren. Derartige bronchioläre Epithelzellen sind bisher in dieser Form nicht in der Literatur beschrieben worden, so daß offenbleiben muß, ob es sich um pathologische Fehldifferenzierungen von Clara-Zellvorläufern handelt oder ob das Auftreten dieser Zellen funktionelle Bedeutung hat.

Der Alveolarbereich wird bei Mensch und Tier von zwei Zelltypen gebildet, die ein kontinuierliches Epithel bilden. Die bei der Ratte zu beobachtende „alveolar brush cell“

(Meyrick und Reid, 1968; Kaup und Drommer, 1986) wurde trotz umfangreicher Suche nicht festgestellt. Ansonsten entsprechen die morphologischen Befunde beim Pferd den bekannten Befunden bei anderen Spezies (Weibel, 1973). Allerdings ist die Anzahl der Typ-II-Epithelzellen im peribronchiolären Bereich vergleichsweise vermehrt. Dies ist möglicherweise Hinweis auf die verstärkte Druckbelastung in diesen Regionen, die über eine erhöhte Surfactantproduktion und daraus resultierende Reduktion der Oberflä-

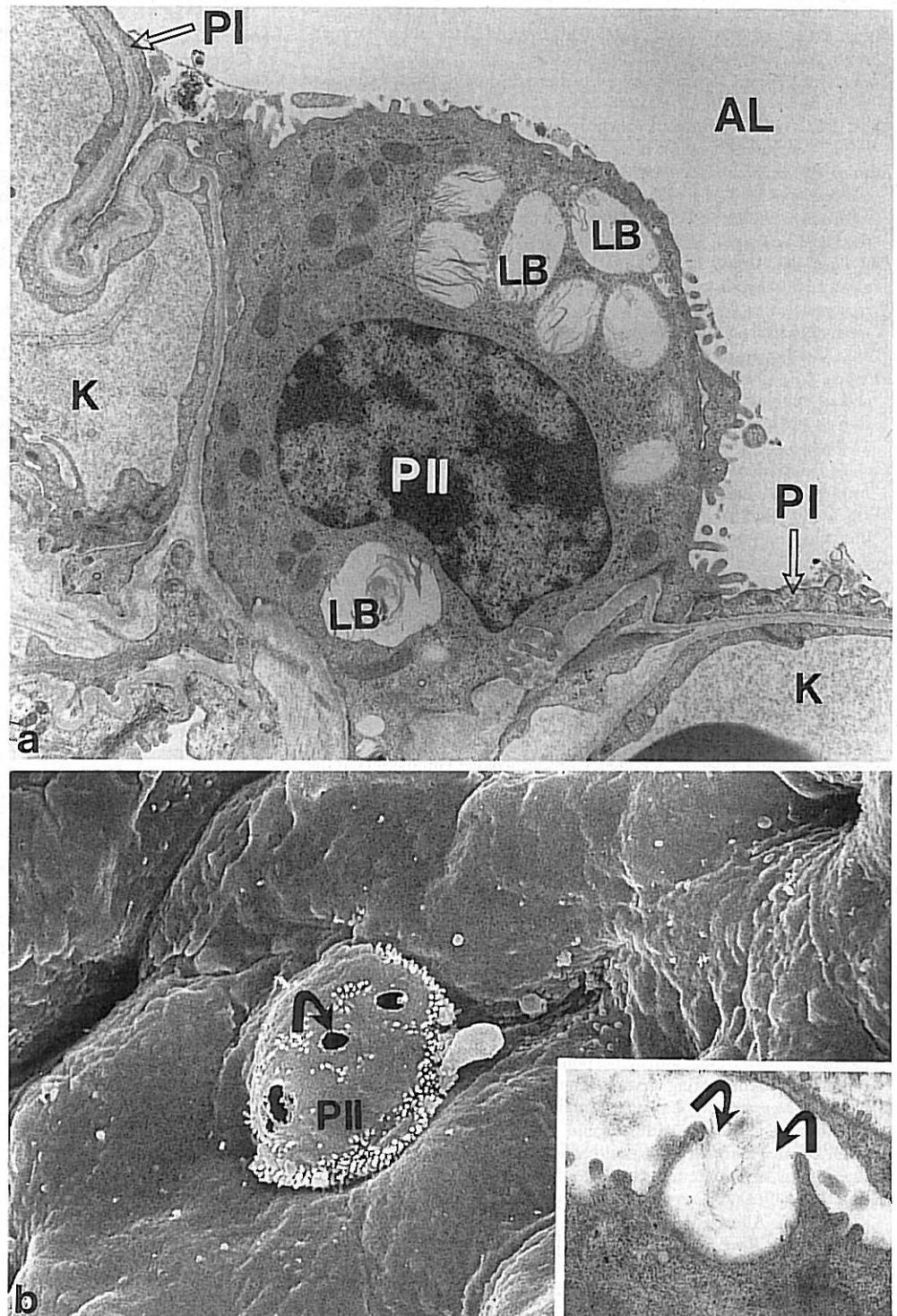


Abb. 6: Die Alveolen (AL) werden von den flachen Ausläufern der Typ-I-Pneumozyten (P I) und den kubischen Typ-II-Pneumozyten (P II) mit ihren charakteristischen „lamellar bodies“ (LB) ausgekleidet. Das in den Lamellarkörperchen gespeicherte Surfactantmaterial wird in das Alveolarlumen sezerniert (geschwungene Pfeile). K = Kapillarlumen (a: TEM, 13 900x, b: SEM, 6300x, Inset: 17 600x).

chenspannung kompensiert werden soll. Ob die erwähnten bronchiolären Epithelzellen mit ähnlichen „lamellar bodies“ ebenfalls zur Surfactantproduktion und Stabilisierung der Bronchioli beitragen, kann mit Hilfe der normalen ultrastrukturellen Untersuchung nicht beantwortet werden.

Literatur

- Breeze, R. G. (1979): Heaves. *Vet. Clin. North Am., Large Anim. Pract.* 1, 219–230.
- Breeze, R. G., und Wheeldon, E. B. (1977): The cells of the pulmonary airways. *Am. Rev. Respir. Dis.* 116, 705–777.
- Clarke, A. F. (1987): Chronic pulmonary disease – A multifaceted complex in the horse. *Irish Vet. J.* 41, 258–264.
- Cook, W. R. (1976): Chronic bronchitis and alveolar emphysema in the horse. *Vet. Rec.* 99, 448–451.
- Damsch, S., Drommer, W., Kaup, F.-J., und Deegen, E. (1989): Elektronenmikroskopische Befunde an den terminalen Atemwegen und der respiratorischen Membran bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis. *Pferdeheilkunde* 5, 305–311.
- Drommer, W., Rendel, B., Kaup, F.-J., und Deegen, E. (1987): Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Normalstruktur der peribronchialen Drüsen des Pferdes und ihre Veränderungen bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD). *Tierärztl. Umschau* 42, 688–691.
- Etherton, J. E., Conning, D. M., und Corrin, B. (1973): Autoradiographical and morphological evidence for apocrine secretion of dipalmitoyl lecithin in the terminal bronchiole of the mouse lung. *Am. J. Anat.* 138, 11–36.
- Gail, D. B., und Lenfant, C. J. M. (1983): Cells of the lung – Biology and clinical implications. *Am. Rev. Respir. Dis.* 127, 366–387.
- Geisel, O., und Sandersleben, J. v. (1987): Pathomorphologie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung beim Pferd. *Tierärztl. Prax.* 15, Suppl. 2, 52–56.
- Gerber, H. (1973): Chronic pulmonary disease in the horse. *Equine vet. J.* 5, 26–33.
- Gillespie, J. R., und Tyler, W. S. (1967 a): Quantitative electron microscopy of the alveolar septa of the horse lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 95, 477–484.
- Gillespie, J. R., und Tyler, W. S. (1967 b): Capillary and cellular changes in alveolar walls of emphysematous horse lung. A quantitative electron microscopy study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 95, 484–490.
- Gillespie, J. R., und Tyler, W. S. (1969): Chronic alveolar emphysema in the horse. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.* 13, 59–99.
- Ingh, T. S. G. A. M. v. d. (1986): Morphological aspects of bronchitis and bronchiolitis in the horse. In Deegen, E., und Beadle, R. E. (Hrsg.): Lung function and respiratory diseases in the horse. Hippriatrika-Verlagsgesellschaft, Calw, 13–15.
- Jeffery, P. K., und Corrin, B. (1984): Structural analysis of the respiratory tract. In Bienenstock, J. (Hrsg.): Immunology of the lung and upper respiratory tract. McGraw Hill Book Comp., New York, 1–28.
- Kaup, F.-J., und Drommer, W. (1986): Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Alveolarepithel der Rattenlunge unter Berücksichtigung unterschiedlicher Fixationswege. *Anat. Histol. Embryol* 15, 1–13.
- Kaup, F.-J., Drommer, W., und Deegen, E. (1990): Ultrastructural findings in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). I. Alterations of the conducting airways. *Equine vet. J.* (im Druck).
- Kaup, F.-J., Drommer, W., Damsch, S., und Deegen, E. (1990): Ultrastructural findings in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). II. Pathomorphological changes of the terminal airways and the alveolar region. *Equine vet. J.* (im Druck).
- Lowell, F. C. (1964): Observations on heaves. An asthma-like syndrome in the horse. *J. Allergy* 35, 322–330.
- Meyrick, B., und Reid, L. (1968): The alveolar brush cell in the rat's lung. A third pneumocyte. *J. Ultrastruct. Res.* 23, 71–80.
- Mirbahar, K. B., und Eyre, P. (1986): Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in horses. *Vet. Ann.* 26, 146–155.
- Nicholls, J. M. (1978): A pathological study of chronic pulmonary disease in the horse. Glasgow, Univ., Ph. D.
- Plopper, C. G., Hill, L. H., und Mariassy, A. T. (1980): Ultrastructure of the nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cell of mammalian lung. III. A study of man with comparison of 15 mammalian species. *Exp. Lung Res.* 1, 171–180.
- Sasse, H. H. L. (1971): Some pulmonary function tests in horses. An aid to an early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease „Heaves“ in horses. Utrecht, Rijksuniv., Ph. D.
- Scheven, A. v. (1989): Elektronenmikroskopische Befunde an den Zilien der Trachea lungengesunder und an chronisch obstruktiver Bronchitis erkrankter Pferde. *Tierärztl. Hochschule Hannover (Diss.)*.
- Schoon, H.-A., und Deegen, E. (1983): Histopathologie der chronisch-obstruktiven Bronchitis bei klinisch manifest erkrankten Pferden. *Tierärztl. Prax.* 11, 213–221.
- Serajit-Singh, C. J., Wolf, C. R., Philpot, R. M., und Plopper, C. G. (1980): Cytochrome P-450 localization in rabbit lung. *Science* 207, 1469–1470.
- Smith, M. N., Greenberg, S. D., und Spjut, H. J. (1979): The Clara cell – A comparative ultrastructural study in mammals. *Am. J. Anat.* 155, 15–30.
- Tyler, W. S., Gillespie, J. R., und Nowell, J. A. (1971): Modern functional morphology of the equine lung. *Equine vet. J.* 3, 84–94.
- Viel, L. (1983): Structural-functional correlations of the lung in horses with small airway disease. University of Guelph (Canada).
- Weibel, E. R. (1973): Morphological basis of the alveolar-capillary gas exchange. *Physiol. Rev.* 53, 419–495.
- Winder, N. C., und Fellenberg, R. v. (1987): Chronic small airway disease in horses slaughtered in Switzerland. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 129, 585–593.
- Widdicombe, J. G., und Pack, R. J. (1982): The Clara cell. *Eur. J. Respir. Dis.* 63, 202–220.
- Young, S. L., Frau, E. K., und Randell, S. H. (1986): Quantitative three-dimensional reconstruction and carbohydrate cytochemistry of rat non-ciliated bronchiolar (Clara) cells. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133, 899–907.

Dr. F.-J. Kaup
 Institut für Pathologie
 Tierärztliche Hochschule Hannover
 Bünteweg 17
 D-3000 Hannover 71