

weisbare Eisen in Form grünlicher, mikrochemisch reagierender Körner abgeschieden wird.

Bei Tieren läßt sich der gleiche Zustand künstlich durch Nervendurchschneidung hervorrufen, bei Meer-schweinchen reichlicher als bei Mäusen.

Dieses eisenhaltige Muskelpigment entwickelt sich nicht aus Blutfarbstoff, sondern aus der Muskelsubstanz selbst, wahrscheinlich dem sogenannten Muskelhämoglobin.

Der Satz, daß der Eisengehalt eines Pigments seinen hämatogenen Ursprung beweist, erfährt dadurch also eine Einschränkung.

VII.

Über Bronchiolitis obliterans.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau.)

Von

Dr. med. Marie Dunin-Karwicka,

früherem Assistenten am Pathologischen Institut der Universität Breslau, jetzt Assistent am Pathologischen Institut der Universität Krakau.

(Hierzu Taf. II.)

Den Anlaß zur vorliegenden Arbeit gab ein Fall von Bronchiolitis obliterans, der in dem Breslauer Pathologischen Institut (Abteilung Burgfeld, Professor Winkler) am 14. Januar 1911 zur Sektion gelangt und erst auf Grund der mikroskopischen Untersuchung als solcher erkannt worden ist. Der histologischen Beschreibung des Falles lassen wir die Krankengeschichte und das Sektionsprotokoll vorausgehen.

Anna F., Küchenmädchen, 16 Jahre alt, wurde am 11. Januar 1911 wegen starker Atemnot in das Allerheilighospital in Breslau aufgenommen.

Anamnese: Die Patientin, die früher stets gesund war, leidet seit 8 Tagen an allgemeiner Mattigkeit, Atemnot und Herzklopfen, trotz dieser Beschwerden aber verrichtete sie noch immer ihre Arbeit und erst seit 24 Stunden wurde sie bettlägerig. Familienanamnese ohne Belang.

11. Januar. Status: Mittelgroße, ziemlich gut gewachsene und normal gebaute Person mit starker Zyanose des Gesichts und der Finger. Die Atmung ist keuchend und sehr beschleunigt (44 Züge in der Minute). Ödeme bestehen nicht. Von irgendwelchem Exanthem ist nichts zu sehen. Temperatur beträgt in der Axilla 37,9, Puls 148, er ist unregelmäßig, aber ziemlich kräftig.

Zunge dick belegt. Weicher Gaumen o. B.

Thorax symmetrisch, breit.

Herz: Grenzen normal, Aktion stark beschleunigt, Embryokardie, Spitzenstoß weder sichtbar noch deutlich fühlbar, Erschütterung der Herzgegend, Herztöne rein.

Lungen: Im Bereiche der rechten Fossa infrascapularis ist der Schall etwas verkürzt, aber nirgends ist eine intensivere Dämpfung wahrnehmbar. Über beiden Lungen hört man zahlreiche

mittel- bis großblasige, nach unten zahlreicher werdende Rasselgeräusche. Nirgends ist Bronchialatmen zu hören.

A b d o m e n: Mäßig aufgetrieben. Unterer Leberrand 1 bis 2 Querfinger unter dem rechten Rippenbogen fühlbar. Milz nicht palpabel.

Im **U r i n** massenhafte Urate, aber weder Eiweiß noch Zucker, Chloride nicht vermindert.

Die klinische Diagnose lautet: Bronchitis duplex, Insufficiencia cordis et Oedema pulmonum. Die Ätiologie bleibt dunkel.

Nach einer Morphiuminjektion und Verabfolgung von Kampher und Koffein wird der Puls langsamer und kräftiger, die Atmung ruhiger und tiefer, die Zyanose geht etwas zurück.

12. Januar. Urinplatten steril. Leukozytenzahl (abends) 23 200. Lungenbefund wenig verändert. Über der linken Spitze hinten erscheint der Schall verkürzt. Kein Bronchialatmen an dieser Stelle wahrnehmbar. Temperatur 38,8, Puls 160, Atmung 58, sehr flach (Verabreichung von Sauerstoff). Kein Trachealrasseln. Die allgemeine Schwäche nimmt zu, Patientin wird gegen Abend fast völlig apatisch und beantwortet kaum die an sie gerichteten Fragen.

13. Januar. Am Morgen ist der Puls immer noch beschleunigt, aber ziemlich kräftig und regelmäßig; bei Sauerstoffzufuhr hält sich die Zyanose und die Atemnot in mäßigen Grenzen. Kurz nach 9 Uhr früh plötzlicher Exitus letalis.

Die Sektion wurde am 14. Januar von Professor Karl Winkler ausgeführt, der die Freundlichkeit hatte, mir die Bearbeitung dieses Falles zu überlassen.

Sektionsprotokoll: Gut genährte weibliche Leiche von blasser Hautfarbe. Herzbeutel glatt. Herz von normaler Größe. Klappen o. B. Herzmuskel schlaff und blaß.

Lungen voluminös, von dunkelroter Farbe. Pleura glatt und glänzend, zeigt weder frische Auflagerungen noch ältere Verdickungen oder Verwachsungen. Die Schnittfläche beider Lungen, die auf Druck massenhaft schaumige Flüssigkeit entleert, ist reichlich mit feinsten, noch kaum sichtbaren, weißen undurchsichtigen, wenig über die Oberfläche vorspringenden Knötchen besät, die besonders deutlich bei seitlicher Betrachtung hervortreten, und die makroskopisch zunächst den Verdacht auf Miliartuberkulose erwecken mußten. Daneben bemerkt man weißliche, leicht prominierende, verästelte Streifen, die längs getroffenen feinen Bronchien entsprechen. Sowohl die Knötchen wie die Streifen sind meistens von einem mehr oder weniger breiten hämorrhagischen Hof umgeben. Auch von den Knötchen und Streifen unabhängige, bis linsengroße Blutungen sind hie und da vorhanden. Aus den quergetroffenen Bronchien quillt schleimig eitriges Sekret hervor. Die Bronchialschleimhaut, besonders die der kleinen Äste, zeigt starke Schwellung und Rötung. Das zwischen den Knötchen und Blutungen liegende Lungengewebe scheint überall lufthaltig zu sein. Bronchialdrüsen zum Teil anthrakotisch, zum Teil verkäst und verkalkt.

Milz schlaff und weich, ihre Follikel geschwollen.

Leber von braungelber Farbe, blutreich, ihre Zeichnung undeutlich.

Beide Nieren sehr blutreich, Grenze zwischen Rinde und Markschiebt verwaschen.

Harnblase und Geschlechtsorgane o. B.

Die Magen- und Darmschleimhaut blutreich, sonst o. B.

Hirnhäute glatt und zart, Hirngefäße stark gefüllt, sonst Gehirn o. B.

Anatomisch-pathologische Diagnose: Bronchitis purulenta, Oedema et Haemorrhagiae permultae pulmonis utriusque, Cyanosis hepatis et renum.

Da die Knötchen, wie wir schon bereits erwähnt haben, den Verdacht auf Miliartuberkulose erweckten, wurden Stücke beider Lungen zur mikroskopischen Untersuchung genommen.

Das Material wurde teils im 4prozentigen Formalin, teils im steigenden Alkohol fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und van Gieson gefärbt, es wurden auch die Elastinfärbung nach Weigert und Fibrinfärbung nach Weigert und Koekel sowie einige Bakterienfärbungen (Gram, Löffler, Karbolfuchsin) vorgenommen.

Mikroskopischer Befund: Schon bei einer flüchtigen Betrachtung der mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitte fallen mitten im Lungengewebe eigentümliche Verdich-

tungsherde auf, die bald rundlich, bald eckig, bald streifig, bald aber ganz unregelmäßig gestaltet sind, und die hie und da miteinander zusammenfließen. Ihre Größe variiert in ziemlich breiten Grenzen, der größte Herd, den wir gesehen haben, nahm bei Okular 3 und Objektiv AA. Zeiss das ganze Gesichtsfeld ein (Fig. 3, Taf. II). Diese Herde bestehen aus typischen Fibroblasten mit hellen, bläschenförmigen Kernen, die nur in den größeren von ihnen sich stellenweise schon mehr dem Typus der erwachsenen Spindelzellen nähern, aus ein-, seltener mehrkernigen Leukozyten, aus feinfaseriger Zwischensubstanz und aus zahlreichen, prall mit Blut gefüllten Kapillaren. Hie und da stößt man auf klumpige Riesenzellen, die aber von dem *Langhans*schen Typus weit entfernt sind. Manche dieser Riesenzellen haben einen platteckigen Leib und sind offenbar bindegewebiger Natur, andere dagegen scheinen Konglutinationsriesenzellen zu sein und aus synzytialer Umwandlung des Zylinderepithels hervorzugehen. Die Zwischensubstanz zeigt in manchen der größeren Herde, den chromatinreichen spindeligen Kernen entsprechend, einen mehr grobfaserigen Charakter, wobei auch die Zahl der Blutgefäße beträchtlich reduziert erscheint. Von den Leukozyten erweisen sich nur wenige als eosinophil; viele von ihnen enthalten mehr oder weniger reichliche Rußpartikelchen, die sowohl an der Peripherie der Herde wie auch in ihrem Zentrum zu sehen sind. Das die Herde zusammensetzende Granulationsgewebe ist häufig von größeren und kleineren Blutungen durchsetzt. Nekrosen oder irgendwelche Degenerationserscheinungen hingegen sind nirgends darin zu sehen. Nur wenige Herde sind von den beschriebenen Elementen vollständig ausgefüllt. Die meisten von ihnen schließen vielmehr einen längeren oder kürzeren Spalt ein, der, auf der einen Seite mit einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidet, entweder leer ist oder etwas Blut und Leukozyten enthält. Manchmal kommen in demselben Herde zwei oder mehrere solcher Spalte vor und sind dann häufig an ihren beiden Seiten von einschichtigem Zylinderepithel überzogen, das hie und da seine charakteristische Höhe verliert und stark abgeplattet erscheint. Man stößt auch von Zeit zu Zeit auf Herde, die nicht mehr einen Spalt, sondern einen einfachen einschichtigen Epithelstreifen einschließen, dessen Kerne aber ausnahmsweise eine tadellose Färbung aufweisen. Da alle Herde auch mehr oder weniger reichliche glatte Muskelfasern beherbergen, die stets von elastischen Fasern begleitet sind — Herde gänzlich ohne Muskelfasern kommen beim genauen Absuchen kaum vor —, so ist es ohne weiteres ersichtlich, daß wir es mit krankhaft veränderten Bronchiolen (einschichtiges Epithel) zu tun haben. In den einzelnen der vollen Herde ist die Lagerung der Muskelfasern und der sie begleitenden elastischen Fasern eine so typische, daß kein Zweifel in dieser Hinsicht mehr bestehen kann. Die genannten beiden Bestandteile bilden hier nämlich eine zusammenhängende zirkuläre Schicht, die nur hie und da eine kurze lückenartige Unterbrechung zeigt. Das von diesem muskulös-elastischem Ringe eingeschlossene Granulationsgewebe gestaltet sich demnach zu einem runden, scharf umschriebenen Knötchen, das außerhalb des Ringes von demselben Granulationsgewebe eingefast ist, aus welchem es selbst besteht. Hie und da liegen zwei solche Knötchen in einer gemeinsamen Granulationsmasse, was auf Konfluenz der Herde hinweist. Nicht immer aber ist die Anordnung der Muskel- und der elastischen Fasern in den vollen Herden eine so typische, viel häufiger sind dieselben als regellos liegende und durcheinandergeworfene Bündel mitten im Granulationsgewebe zu sehen. Manchmal sind sie so kurz und so spärlich, daß sie bei oberflächlicher Betrachtung uns sogar leicht ganz entgehen können. In den nicht vollständig ausgefüllten Herden dagegen, d. h. in denjenigen, die noch einen Spalt zeigen, bilden häufig die Muskelfasern mit den sie begleitenden elastischen Fasern auf der vom Epithel ausgekleideten Seite einen dem Spalt parallelen Streifen.

Die periphere Zone der Herde, die hie und da desquamierte Alveolarepithelien einschließt und in den größeren Herden auch selbständige, d. h. von den Muskelbündeln unabhängige elastische Fasern beherbergt, ist stellenweise stark kleinzellig infiltriert. Ihre Begrenzung gegen das Lungparenchym ist sozusagen eine zackige, indem sie teils verschieden lange Fortsätze zwischen die benachbarten Alveolen sendet, teils mit rundlichen Höckern gegen dieselben fortschreitet, teils schließlich, und das ist das häufigste, ganz diffus in die verdickten Septen der anliegenden Alveolen

übergeht. Bevor wir mit der Beschreibung der letzteren uns befassen, wollen wir noch genauer auf die Veränderungen in den Bronchien eingehen.

Beginnen wir mit den Bronchiolen, d. h. mit den knorpelfreien, vom einschichtigen Epithel ausgekleideten feinsten Bronchien, so sehen wir, daß Bronchiolen mit freien und normal gestaltetem Lumen nur in einzelnen Präparaten und dann auch nur äußerst spärlich zu finden sind. Die meisten von ihnen sind nämlich mehr oder weniger von einem rundlichen polypösen Gebilde ausgefüllt, das durch einen oder mehrere Stiele mit dem peribronchialen Gewebe deutlich zusammenhängt. Die muskulös-elastische Ringzone ist an der Durchtrittsstelle der Stiele durchbrochen und zeigt eine der Breite derselben entsprechende und bei Elastinfärbung besonders schön hervortretende Lücke. Der Polyp samt seinen Stielen besteht aus typischem Granulationsgewebe, das sich von demjenigen der oben beschriebenen Herde nur durch seine größere Zartheit unterscheidet, obgleich es schon sowohl in den zentralen wie auch in den peripherischen Abschnitten reichliche, deutlich faserige Zwischensubstanz aufweist. Auch hier sind kohlenhaltige Zellen zu sehen und die Kapillaren fallen durch ihre Zahl und ihre starke Füllung auf. Dagegen entbehren die Polypen vollständig in ihrem Innern der Muskel- und elastischen Fasern. Hie und da ist es nicht ein rundlicher Granulationspfropf, sondern eine Art von halbmondförmiger Granulationsplatte, die an Querschnitten das Bronchiallumen sichelförmig verengt. Die muskulös-elastische Ringzone ist dann von der breiten Basis der Platte, die mit dem peribronchialen Gewebe ebenfalls zusammenhängt, an einer längeren Strecke durchbrochen. Die Richtung der Streifung und der Kernlagerung ist in der Platte meistens eine der Muskelschicht parallele, während sie in ihrer Basis den Muskelbündeln wenigstens annähernd perpendikulär ist. Letzteres trifft auch für die Stiele der eigentlichen Polypen zu, deren Körper selbst dagegen keine konstante Anordnung der Streifung und Kernlagerung erkennen läßt. An den längs getroffenen Bronchiolen findet man das Lumen mehr oder weniger von jungen Bindegewebsmassen, die hie und da deutlich abgerundete Enden zeigen, ausgefüllt. Der Zusammenhang derselben mit dem peribronchialen Gewebe läßt sich auch hier häufig feststellen, wobei der Stiel oder die Stiele gleichfalls durch die Lücke in der muskulös-elastischen Ringzone hindurchtreten. Die Richtung der Faserung und der Kernlagerung ist an diesen Längsschnitten in den intrabronchialen Bindegewebsmassen der Bronchialachse parallel, in den Stielen dagegen derselben mehr oder weniger perpendikulär. Das intrabronchial gelegene Granulationsgewebe schließt hie und da kleine Mengen von einer feinkörnigen Masse ein, die sich mit Eosin leuchtend rot färbt. Auch an der freien Oberfläche der jungen Bindegewebspfropfe bekommt man Reste derselben häufig zu sehen (Fig. 1, Taf. 11). Bedeutend seltener schon beobachtet man etwa folgendes Bild: im Bronchiallumen liegt eine grobstreifige homogen klumpige oder körnige Exsudatmasse, die sich mit Eosin leuchtend rot und mit van Gieson bräunlich färbt, und der meistens etwas Blut und Leukozyten beigemischt sind. Zu den Randpartien dieser Masse, die keine Fibrinreaktion gibt, und die in der Regel mehr oder weniger zahlreiche kohlenhaltige Zellen einschließt, zieht durch einen äußerst schmalen Spalt in der muskulös-elastischen Ringzone von dem peribronchialen Gewebe aus ein dünner zarter Streifen, der aus Fibroblasten und Rundzellen besteht und noch keine Zwischensubstanz und keine deutlichen Kapillaren besitzt. Die weiteren Stadien dieses Prozesses, der nichts anderes als eine Organisation ist, können wir an den anderen Bronchiolen verfolgen. Man sieht hier, wie das Exsudat von Fibroblasten sozusagen fächerförmig durchwachsen wird, wie zahlreiche, prall mit Blut gefüllte Kapillaren in dasselbe hineinziehen, und wie bald eine feinfaserige Grundsubstanz zwischen den Granulationszellen zum Vorschein kommt. Letztere tritt sogar auffallend früh auf, während der Kernreichtum sich rasch vermindert, so daß er in dem ausgebildeten Granulationsgewebe nur ein mäßiger ist. An einem quer durchschnittenen Bronchus beobachten wir einmal wie das organisierende Granulationsgewebe, das unter der Form eines dünnen Streifens in die hier rundliche Exsudatmasse hineinwucherte, auf der Oberfläche der letzteren weiterkroch und auf diese Weise eine konzentrische Hülle um sie bildete. Das Resultat war ein gestieltes Gebilde, dessen Zentrum von homogen klumpigem Exsudat mit vereinzelt Fibroblasten und dessen Peripherie und Stiel vom Granulationsgewebe gebildet war.

Gehen wir jetzt zum genaueren Studium der einzelnen Schichten der Bronchiolenwand über, und fangen wir mit dem Epithel an, so sehen wir, daß, wenn auch letzteres ein ziemlich variables Verhalten zeigen kann, eines bleibt konstant: das Epithel fehlt immer an der Einbruchsstelle des Granulationsgewebes. Daß dieses an der Stelle des ausgebildeten Stieles der Fall sein muß, ist selbstverständlich, aber wir meinen damit die ersten Anfänge der Organisation, wo erst ein feiner Fibroblastenstreifen durch die äußerst schmale Lücke in der muskulös-elastischen Ringzone von dem peribronchialen Gewebe zum Exsudat hinzieht. Im übrigen Umfange der Bronchialwand kann das Epithel dagegen ein verschiedenes Bild bieten. In vielen Bronchiolen erscheint es als eine kontinuierliche, fest auf ihrer Unterlage sitzende Schicht, die nur an der Einbruchsstelle eine Lücke aufweist (Fig. 1, Taf. II). In anderen überzieht es die Wand nur noch an einer längeren oder kürzeren Strecke, während es in noch anderen vollkommen desquamiert ist und frei im Lumen als ein langer, in toto abgehobener Streifen, der häufig eine eigentümliche Zusammendrillung zeigt, liegt. In der ersten Kategorie von Bronchiolen, die wohl die Mehrzahl zu repräsentieren scheinen, schlägt sich häufig das Epithel auf die Basis des Granulationspolypen über, indem es diese auf einer ganz kurzen Strecke überzieht (Fig. 1, Taf. II). Die Oberfläche der Polypen ist in der Regel epithellos. Nur zweimal sahen wir das Wandepithel nicht nur auf die Basis des Polypen übergehen, aber auch die freie Oberfläche desselben bekleiden. Das eine Mal war das einschichtige Epithel auf $\frac{3}{4}$ der Oberfläche des rundlichen Granulationspropfes zu sehen und war so abgeplattet, daß es kaum noch als solches zu erkennen war, das andere Mal war es eine halbmondförmige Granulationsplatte, die ebenfalls mit einschichtigem Epithel kontinuierlich überzogen war; auch hier war das Epithel abgeplattet, aber nicht mehr in diesem Grade. Hie und da beobachteten wir, daß ein Streifen des in toto abgehobenen Wandepithels dem Polyp sich so dicht anschmiegt und von demselben nur noch durch einen so engen Spalt getrennt war, daß, wäre es nicht die Lage des Flimmerbesatzes, der dem Polypen zugekehrt war, so könnte man glauben, daß der Epithelstreifen dem Polypen zugehörig war. Letzteres machte es aber klar, daß es sich nur um abgestoßenes Wandepithel handelte, das dem Polypen näher als der Wand lag. Das Epithel, auch wenn es desquamiert ist, zeigt ausnahmsweise tadellose Kernfärbung, so daß von einer Nekrose desselben keine Rede sein kann.

Das Stratum proprium der Bronchiolenschleimhaut zeigt häufig eine leichte Verbreiterung teils durch ödematöse Durchtränkung, teils durch kleinzellige Infiltration, letztere aber ist in der Regel eine sehr mäßige und erreicht selten einen höheren Grad; hie und da ist sogar die Mukosa von jeder Infiltration frei und erscheint dann, wenn gleichzeitig Quellung vorhanden ist, auffallend kernarm. Von einem abnormen Kernreichtum außerhalb der kleinzelligen Infiltration etwa durch Vermehrung der fixen Zellen ist an der Schleimhaut nichts zu sehen. Die Kernfärbung ist auch hier überall ausgezeichnet und von einer Nekrose der Mukosa ist nicht die geringste Spur vorhanden. An den Einbruchsstellen ist die Schleimhaut von dem organisierenden Granulationsgewebe nicht zu unterscheiden und geht in dasselbe vollständig auf, aber schon in der unmittelbaren Nähe der Stiele setzt sie sich gegen das Granulationsgewebe scharf ab. Hie und da sieht man die Oberfläche der Polypen auf einer längeren oder kürzeren Strecke mit der epithelentblößten Bronchialschleimhaut des gegenüberliegenden Wandabschnittes verschmelzen. An der Verwachsungsstelle läßt sich manchmal die ehemalige Mukosa von dem Granulationsgewebe noch gut unterscheiden, sie besitzt dann eine andere Streifung und dunkle kleine Kerne, während Fibroblasten nur ganz einzeln in ihr vorhanden sind. Dieses betrifft selbstverständlich nur die Anfangsstadien der Verwachsung, später bildet der bindegewebige Inhalt mit der epithellosen Bronchiolenwand ein untrennbares Ganzes, wie wir es an den längsgetroffenen Bronchiolen Gelegenheit zu beobachten hatten. Die intrabronchialen jungen Bindegewebsmassen scheinen dabei nicht nur mit der Mukosa zu verschmelzen, sondern auch die ganze Wand zu durchwuchern, worauf wir aus einem mehr oder weniger ausgesprochenen Schwund der elastischen und Muskelschicht außerhalb der engebliebenen Stiele beim Fehlen der zentripetalen Einstülpungen der Wand durch peribronchiales Gewebe (siehe weiter) schließen. Die Muskularis und die mit ihr innig zusammenhängende elastische Schicht zeigen

in allen Bronchiolen mit Organisation eine oder mehrere Unterbrechungen, durch die die Stiele hindurchtreten. Die Größe der Lücke variiert in ziemlich breiten Grenzen, wo man aber die ersten Anfänge der Organisation zu sehen bekommt, ist die Lücke immer äußerst schmal, später kann sie mehr oder weniger beträchtlich am Umfange zunehmen oder aber, was seltener der Fall ist, dauernd eng bleiben. Die die Lücke begrenzenden freien Enden der elastischen Schicht weisen nichts Abnormes auf und zeigen weder Verdickung noch Knäuelbildung. Die Lage der Lücke ist keine konstante und während dieselbe, wenn sie einzig ist, in den einen Bronchiolen in der unmittelbaren Nachbarschaft des den Bronchiolus begleitenden arteriellen Gefäßes zu sehen ist, befindet sie sich in anderen eben an der entgegengesetzten Seite und in noch anderen an irgendwelcher Stelle der dazwischenliegenden Strecke. Die Entfernung zwischen den Lücken, wenn sie in einer größeren Zahl in einem und demselben Bronchiolus vorhanden sind, beträgt meistens einen größeren Abschnitt der Zirkumferenz. Mehr als vier Lücken in einem Bronchiolus (also Bindegewebspfropf mit vier Stielen) haben wir nicht gesehen. Auch außerhalb der Stiele kann die muskulös-elastische Ringzone durchbrochen werden 1., was wir schon hervorgehoben haben, vom Innern her durch das Durchwachsen der Bronchiolenwand von den intrabronchialen Granulationsmassen, 2., worauf wir gleich eingehen werden, von außen her durch zentripetale Wucherung des peribronchialen Gewebes an den organisationsfreien Abschnitten der Bronchiolenwand (Vorwölbungen der mit Epithel ausgekleideten Mukosa nach dem Lumen zu — siehe weiter).

Die stärksten Veränderungen von allen Schichten der Bronchiolenwand zeigt aber das peribronchiale Gewebe. Diese Veränderungen zeichnen sich von denjenigen der elastischen und Muskelschicht dadurch aus, daß sie hier einen sozusagen aktiven Charakter haben. Wie wir schon vielmals erwähnt haben, hängt stets der Stiel oder die Basis der die Bronchiolen mehr oder weniger obturierenden Granulationspfropfe mit dem peribronchialen Gewebe deutlich zusammen. Letzteres ist an diesen Stellen nicht nur kleinzellig infiltriert, sondern außerdem gewuchert und vielfach direkt in ein typisches Granulationsgewebe mit hellen bläschenförmigen Kernen verwandelt. Wie sich das peribronchiale Gewebe in den Bronchiolen mit anfangender Organisation beträgt, wie ein feiner von ihm ziehender Fibroblastenstreifen die muskulös-elastische Ringzone durchbricht, um in das im Lumen liegende Exsudat einzudringen, haben wir bereits beschrieben. Hier wollen wir nur mit Nachdruck hervorheben, daß dieses granulationsartig umgewandelte peribronchiale Gewebe nicht nur zentripetal, d. h. nicht nur nach dem Bronchiolenlumen zu, sondern auch zentrifugal, peripherwärts also nach den Alveolen zu wuchert und in die abnorm kernreichen Septen letzterer diffus übergeht (Fig. 1, Taf. II). Hier und da beobachteten wir in dem mächtig verbreiteten, kernreichen peribronchialen Gewebe, das in dieser Weise schon ringsherum verändert war, schmale Spalten, die mit unverkennbaren Alveolarepithelien ausgekleidet waren, und die nichts anderes sein könnten, als die durch das peripherwärts wuchernde und kleinzellig infiltrierte peribronchiale Gewebe zusammen gedrückten (Fig. 2, Taf. II) Alveolen. In den Anfangsstadien erfolgt die granulationsartige Umwandlung und die zentrifugale Wucherung des peribronchialen Gewebes hauptsächlich an den Einbruchsstellen, aber doch nicht ausschließlich, und häufig sieht man Fibroblasten auch an anderen Stellen auftreten. In einer Zahl von Bronchiolen mit fortgeschrittener Organisation sahen wir die organisationsfreien und mit Epithel überzogenen Abschnitte der Bronchiolenwand in toto von dem granulationsartig umgewandelten peribronchialen Gewebe nach dem Lumen zu halbkugelig vorgewölbt, wobei die muskulös-elastische Ringzone noch teils intakt, teils aber mehr oder weniger zum Schwund gebracht worden war. Auf diese Weise kommt es zur Ausbildung von kleinen Polypen, die mit Epithel bekleidet sind, und die mit der Organisation nichts zu tun haben; sie sind meistens breitbasig und zeigen nur selten eine bedeutendere Länge und eine birnenförmige Gestalt.

Was die Infiltration des peribronchialen Gewebes betrifft, so ist dieselbe eine äußerst lebhafte, was im Vergleich mit der meist sehr mäßigen Schleimhautinfiltration direkt auffallend ist. Die Rundzellen, aus denen dieselbe besteht, bilden teils voneinander getrennte, teils konfluierende Herde, die den Bronchiolus ringsherum umgeben; ihre dunklen runden Kerne lassen sie leicht

von den Fibroblasten, neben welchen sie häufig zu liegen kommen, unterscheiden. Die Infiltrate schließen meistens mehr oder weniger Kohle ein. Hie und da schreiten sie, den granulationsartig umgewandelten Anschnitten des peribronchialen Gewebes ähnlich, nach dem Lumen zu und wölben die epithelhaltige, an dieser Stelle organisationsfreie Schleimhaut samt der intakten muskulös-elastischen Ringzone ebenfalls halbkugelig vor; in anderen Bronchiolen ist letztere schon durchbrochen und zwischen den Rundzellen sind vereinzelte Fibroblasten zu sehen. Diese Stellen bilden offenbar einen Übergang zu den oben beschriebenen. Ein unmittelbares Vorwölben des Epithels durch die kleinzelligen Infiltrate haben wir nicht beobachtet und desto weniger ein Durchbrechen derselben.

Fast sämtliche Bronchiolen sind von den Organisationsvorgängen betroffen, und nur in ganz vereinzelten Präparaten stößt man auf solche, die von denselben verschont sind. Das normal konturierte Lumen dieser Bronchiolen ist nur selten vollkommen frei und führt meistens irgendwelchen abnormen Inhalt. Das eine Mal ist es eine grobstreifige oder homogen klumpige Exsudatmasse, wie wir es in den Bronchiolen mit Organisation festgestellt haben, das andere Mal abgestoßene Epithelien, Schleim, Leukozyten oder größere Mengen von Blut. Das Epithel ist teils intakt, teils mehr oder weniger abgestoßen. Das Stratum proprium der Schleimhaut zeigt in der Regel nur geringe kleinzellige Infiltration, die aber auch ganz fehlen kann. Die muskulös-elastische Ringzone weist nichts Abnormes auf, soweit es nicht zu einer stärkeren Wucherung von peribronchialen Gewebe gekommen ist. Letzteres ist nämlich nicht nur stark kleinzellig infiltriert, sondern hie und da durch Erscheinen von massenhaften Fibroblasten mächtig verbreitet und granulationsartig umgewandelt. In diesen Bronchiolen findet man keine kontinuierliche muskulös-elastische Ringzone mehr, sondern nur kürzere und längere Abschnitte derselben inmitten einer Granulationsmasse, von der der Bronchiolus eingefasst ist, und die zwischen die benachbarten Alveolen in einem kurzen Radius diffus ausstrahlen und dieselben zusammendrücken kann (Fig. 2, Taf. II). Auch hier ist der reizlose Zustand der Schleimhaut im Unterschiede zu den lebhaften Reizerscheinungen an dem peribronchialen Gewebe sehr auffallend.

Wir wollen jetzt dem Studium der übrigen, d. h. mit mehrschichtigem Epithel ausgekleideten Bronchien uns zuwenden. Die Organisation und den grobstreifigen oder homogen klumpigen Inhalt, den wir für degeneriertes Fibrin halten, haben wir hier nur ausnahmsweise beobachtet, und zwar ausschließlich in den kleineren Bronchien mit zweischichtigem Epithel. Alle anderen Bronchien, d. h. solche mit mehrschichtigem Epithel, sind von denselben vollkommen frei. Ihr normal gestaltetes Lumen enthält meistens variable Mengen von abgestoßenen Epithelien, Leukozyten, roten Blutkörperchen und einer feinkörnigen Masse, die je nach der Beimengung von Schleim sich mit Hämatoxylin-Eosin mehr rötlich oder mehr bläulich färbt. Das Epithel ist teils intakt, teils mehr oder weniger abgestoßen; letzteres, wenn es in toto abgehoben ist, zeigt auch hier eine eigentümliche Zusammendrillung. Die Tunica propria der Schleimhaut, die manchmal leicht ödematös ist, ist kaum oder noch häufiger gar nicht infiltriert; deutliche Infiltrate kommen jedenfalls nur ausnahmsweise in derselben vor. Das peribronchiale Gewebe dagegen ist, den oben beschriebenen Bronchiolen ähnlich, mehr oder weniger stark infiltriert und in manchen Bronchien, und zwar auch in den größeren gewuchert und stellenweise fibroblastenreich. Das so veränderte peribronchiale Gewebe, das in die abnorm zellreichen und verdickten Septen der angrenzenden Alveolen diffus übergeht, kann auch hier die sonst kontinuierliche muskulös-elastische Ringzone bei seiner Wucherung durchbrechen. An dem peribronchialen Gewebe der knorpelhaltigen Bronchien haben wir jedenfalls nur kleinzellige Infiltrationen, aber keine Wucherung feststellen können.

Sämtliche Bronchialgefäße, und zwar sowohl die der Bronchiolen wie auch die der größeren Bronchien sind strotzend mit Blut gefüllt.

Was jetzt das Lungenparenchym selbst betrifft, so läßt sich darüber folgendes sagen: die Alveolen sind in der Regel exsudatfrei, und nur ganz ausnahmsweise haben wir in kleinen Gruppen von ihnen Leukozyten und homogen balkige Massen (degeneriertes Fibrin) festgestellt. Dagegen enthalten sie häufig Ödemflüssigkeit und kleinere oder größere Mengen von Blut. Letzteres ist

besonders häufig in der Nähe von Granulationsherden zu sehen, aber kommt auch unabhängig von denselben vor. Vereinzelte Alveolen sind mit desquamierten Alveolarepithelien angefüllt. Manche von diesen Epithelien sind mit mehr (der weniger gut erhaltenen roten Blutkörperchen vollgestopft, was als Beweis fagozytärer Eigenschaften der Alveolarepithelien dienen kann. Wucherungserscheinungen an den Alveolarepithelien haben wir nur selten feststellen können; der noch festsitzende Zellbelag war ganz abnorm hoch und in dem Alveolarlumen befand sich hie und da eine klumpige Riesenzelle.

Ein sehr häufiger Befund ist die Verbreiterung der Alveolarsepten. Dieselbe kann durch mehrere Faktoren bedingt sein, und zwar durch starke Füllung der Lungenkapillaren, durch ödematöse Durchtränkung der Septen und, was das wichtigste ist, durch ihren abnormen Kernreichtum und Erscheinen von faseriger, sich mit Eosin rotfärbender Zwischensubstanz in ihnen. Da wir dabei nicht nur mit Rundzellen, aber auch mit Spindelzellen und Fibroblasten zu tun haben, so können wir von einer bindegewebigen Verdickung der Alveolarsepten sprechen. Letztere kommt vorwiegend zustande in der unmittelbaren Nähe der aus den verschlossenen Bronchien hervorgegangenen Bindegewebs- und Granulationsherde, deren Peripherie, wie wir bereits beschrieben haben, zwischen die Alveolen ausstrahlt und sie von außen her einfaßt und einengt. Die Alveolarlumina erscheinen dann teils als rundliche oder ovale kleine und kleinste Lücken, teils als zusammengedrückte Spalten, die noch mit Epithel ausgekleidet sein können. Diese Verhältnisse bringen Fig. 2 und 3, Taf. II, recht gut zur Anschauung. Man sieht an der Fig. 3 einen großen Granulationsherd mit einem deutlichen Streifen von glatter Muskulatur als Beweis für seine bronchiale Abstammung, in dessen peripherischen Abschnitten zuerst sehr spärliche und winzig kleine, dann aber immer zahlreichere und umfangreichere runde, ovale oder leicht zackige Lumina erscheinen, die nichts anderes als die von außen her konzentrisch eingengten Alveolen sein können. An der Fig. 2, Taf. II, sind die Alveolen als schmale, zum größten Teil mit Epithelien ausgekleidete Spalte zu sehen, die inmitten des gewucherten und granulationsartig umgewandelten peribronchialen Gewebes liegen und durch dasselbe von außen her zusammengedrückt sind¹⁾. Das Alveolarepithel fällt dabei durch seinen embryonalen Charakter auf, was den Gedanken nahekommen läßt, daß wir hier vielleicht mit Regeneration der früher desquamierten Epithelien zu tun haben. Die Ausstrahlung der peripherischen Zone der Herde zwischen die Alveolen und die darauffolgende Einengung derselben geschieht in einer sehr ungleichmäßigen Weise, so daß man weite und enge Alveolen, dünne und dicke Septen dicht nebeneinander findet, und daß die Bezirke mit verbreiterten Septen sozusagen zackige Figuren bilden. Eine mäßige Verdickung der Alveolarsepten läßt sich auch in der unmittelbaren Nähe von größeren Blutgefäßen mit verbreiteter Adventitia, worauf wir später eingehen werden, häufig konstatieren. Auch die von Granulationsherden, größeren Gefäßen und Bronchien unabhängigen Alveolen, die im allgemeinen schmale Septen haben, erscheinen an vereinzelten Stellen, besonders dort, wo mehrere Alveolen zusammenstoßen, leicht verdickt und abnorm kernreich. An diesen verdickten Knotenpunkten ist meistens ein kleines Gefäß, das strotzend mit Blut gefüllt ist, zu sehen. Die verdickten Alveolarsepten, die, den unverdickten ähnlich, eine sehr starke Füllung ihrer Kapillaren zeigen, sind öfters von umfangreichen Blutungen durchsetzt, die noch zu ihrer Verbreiterung beitragen. Sie enthalten hie und da herdförmige Einlagerungen von Kohlenpigment, wobei sie an diesen Stellen besonders stark verdickt sind. Die Elastinfärbung läßt feststellen, daß die elastischen Fasern in den verdickten Septen unverändert sind.

Intraalveolare Bindegewebsmassen, intraalveolare Polypen haben wir in der Regel vollständig vermißt, und nur äußerst selten und erst nach mühsamem Suchen bekamen wir kleine birnenförmige, mit einschichtigem Epithel überzogene Bindegewebsgebilde zu sehen, die in Alveolen mit teilweise erhaltenem Epithelbelage lagen. Diese Polypen, die vereinzelt in mehreren

¹⁾ Hier handelt es sich noch nicht um einen Granulationsherd, sondern erst um einen Bronchus mit granulationsartig umgewandeltem, peribronchialen Gewebe.

benachbarten Alveolen sich befanden (Alveolen zu demselben Bronchus angehörig), lagen in dem Alveolarlumen frei; ein Zusammenhang etwa mit der Alveolarwand ließ sich nicht feststellen.

Hie und da stößt man an mehr oder weniger atelektatische Lungenbezirke, und zwar nicht nur in der Nähe der Herde, sondern auch unabhängig von ihnen, wobei im ersten Falle die Atelektase vermutlich durch direktes Fortschreiten des peripherwärts wuchernden Granulationsgewebes (Kompressionsatelektase) und im zweiten Fall durch Verschuß des die betreffenden Alveolen versorgenden Bronchiolus (Obstruktionsatelektase) bedingt ist. Auch emphysematöse Abschnitte kommen vor, aber ohne daß die Blähung einen stärkeren Grad erreicht hat. Die Alveolargänge, die sozusagen einen Übergang von dem Bronchialsystem zu dem respirierenden Lungenparenchym bilden, sind von streifig balkigem Exsudat und von Granulationsmassen vollkommen frei und nur hie und da enthalten sie etwas Blut oder Alveolarepithelien. Die Pleura, wo sie in den Präparaten zu sehen ist, ist meistens mehr oder weniger verdickt; die subpleuralen Alveolen zeigen teils verdickte und teils schmale Septen. Granulationsherde kommen subpleural nicht vor.

Wir wollen jetzt auf das Verhalten der präexistierenden (also nicht der neugebildeten) Gefäße näher eingehen. Ein sehr häufiger Befund ist kleinzellige Infiltration der mehr oder weniger kohlenhaltigen Adventitia. Dieses betrifft vor allem die die Bronchiolen mit Organisation begleitenden Gefäße. Die Infiltration, die bis in die Muskularis reichen kann, trägt in der Regel einen herdförmigen Charakter und ist an der dem Bronchus anliegenden Seite am stärksten ausgeprägt, wo sie meistens mit den peribronchialen Infiltraten untrennbar zusammenfließt (Fig. 1, Taf. II). Nur hie und da nimmt sie einen mehr diffusen Charakter an und ist dann ringsherum um das Gefäß zu sehen, wobei den Rundzellen größere oder kleinere Mengen von Fibroblasten beigemischt sein können. Manchmal kommt es auf diese Weise zur Ausbildung eines richtigen Granulationsgewebes, das sogar die Muskularis an einzelnen Stellen durchbrechen und in das Lumen eindringen kann. Die Wucherung scheint aber keinen höheren Grad zu erreichen, und es kommt nicht zur Erzeugung von Bildern, die denen in den Bronchiolen ähnlich wären. An vereinzelt Gefäßen sind die perivaskulären Lymphspalte hochgradig erweitert und mit polymorphen Lymphzellen angefüllt. Auch die übrigen Gefäße sowohl die größeren, die die organisationsfreien Bronchien begleiten, wie die kleineren, die in den verdickten Septen verlaufen, zeigen eine mehr oder weniger kleinzellig infiltrierte Adventitia. Mehrmals beobachteten wir, wie die Adventitia eines kleinen arteriellen Gefäßes, das in einem verdickten Alveolarseptum lag, in Granulationsgewebe mit typischen bläschenförmigen Kernen umgewandelt war. An den größeren, von den Bronchiolen mit Organisation unabhängigen Gefäßen sind die Reizerscheinungen jedenfalls viel weniger ausgesprochen, dafür aber zeigt öfters ihre Adventitia eine mächtige bindegewebig-faserige Verbreiterung ohne abnormen Kernreichtum. Letztere erscheint noch hochgradiger, als sie tatsächlich ist, durch ödematöse Durchtränkung, die manchmal an der Adventitia zu konstatieren ist. Hie und da stößt man in der unmittelbaren Nähe von Herden und von in Obliteration begriffenen Bronchiolen auf thrombosierte Gefäße. Die Thromben, die meistens gemischt sind, zeigen nur selten Anfänge von Organisation, indem sie von Fibroblasten durchzogen werden. Die benachbarten Lungenalveolen sind teils mit Blut überschwemmt, teils aber von demselben frei und haben dann nur hochgradig hyperämische Septen. Letztere weisen ausnahmsweise eine gute Kernfärbung auf, so daß von einer Infarktbildung keine Rede sein kann.

Die vorgenommenen Bakterienfärbungen (Gram, Löffler und Karbolfuchsin) fielen negativ aus.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Nach den oben beschriebenen Präparaten unseres Falles stellen wir uns den histologischen Verlauf des vorliegenden Krankheitsprozesses etwa folgendermaßen vor: Unter der Wirkung eines bestimmten Reizes, der wahrscheinlich verschieden sein kann, worauf wir später noch eingehen werden, kommt es gleichzeitig zur

fibrinösen Exsudation in den kleinsten Bronchien und zur Infiltration und Wucherung ihres peribronchialen Gewebes. Das im Bronchiallumen aus später zu besprechenden Gründen liegengebliebene Exsudat setzt dem schon wuchernden peribronchialen Gewebe einen weiteren Reiz, indem es auf die Wucherung desselben einen sozusagen dirigierenden (chemotaktischen?) Einfluß ausübt, und so ziehen Fibroblasten, die elastische und Muskelschicht durchbrechend, von dem peribronchialen Gewebe zu den toten, den Bronchiolus ausfüllenden Massen und organisieren sie. Letzteres kann aber nur an Stellen erfolgen, wo das Bronchialepithel desquamiert ist, wo also das Exsudat an die Bronchialwand anstößt. Nur ausnahmsweise bleibt hier und da die Organisation trotz der Erfüllung dieser Bedingungen aus unbekannten Gründen aus. Die Schleimhaut scheint an den Wuchers- und Organisationsvorgängen keinen aktiven Anteil zu nehmen und zeigt Fibroblasten nur an den Einbruchsstellen des aus dem peribronchialen Gewebe stammenden und sie durchsetzenden Granulationsgewebes. Das gereizte peribronchiale Gewebe wuchert nach allen Seiten, d. h. sowohl zentripetal nach dem Bronchiallumen zu wie auch zentrifugal gegen die benachbarten Lungenalveolen. Letzteres geschieht aber in einer ungleichmäßigen Weise. Am stärksten ist die Wucherung an den Einbruchsstellen in den Exsudatpfropf. Hier wuchert das peribronchiale Gewebe nicht nur zum Zwecke der Organisation lebhaft, sondern schreitet auch peripherwärts sehr energisch fort, die benachbarten Alveolen von außen her einengend. Je gründlicher sich diese Organisation vollzieht, desto rascher verwandelt sie den Exsudatpfropf in einen Granulationspolypen, der mit seinem Ursprungsorte durch einen oder mehrere Stiele zusammenhängt. Letztere, die, wie schon hervorgehoben, anfänglich immer sehr schmal sind, können sich im weiteren Verlaufe des Prozesses verschieden verhalten. Die einen von ihnen bleiben dauernd schmal und indem einerseits die zentripetale Wucherung, des peribronchialen Gewebes an den organisationsfreien Stellen nur eine geringe ist oder sogar vollständig ausbleibt und die muskulös-elastische Ringzone auf diese Weise verschont wird, andererseits der Granulationspfropf mit der epithelentblößten Bronchialschleimhaut zwar verschmilzt, aber die Wand nicht durchwuchert, kommt es zur Ausbildung (S. 89) runder, von der muskulös-elastischen Ringzone eingefasster Knötchen, die den total obliterierten Bronchiolen entsprechen. In anderen Fällen dagegen verbreitert sich der Stiel beträchtlich, indem er sich zu einem mächtigen Sockel ausgestaltet, der durch sein Wachstum die ihn von beiden Seiten begrenzende muskulös-elastische Ringzone mehr und mehr zum Schwunde bringt und so die Lücke in ihr immer größer macht. Besitzt aber der Polyp mehrere auf diese Weise verbreiterte Stiele und zeigt das peribronchiale Gewebe eine energische zentripetale Wucherung auch an den organisationsfreien Abschnitten der Bronchialwand (mit Epithel überzogene Vorwölbungen derselben, S. 92), so ist es leicht verständlich, daß ein Granulationsherd entsteht, der nur spärliche und regellos liegende Reste von Muskel- und elastischen Fasern aufweist, desto mehr als der das Bronchiallumen immer mehr und mehr ausfüllende Granulations-

pfropf nicht nur mit der Bronchialwand verschmelzen, sondern auch dieselbe durchwachsen kann, wie es die von uns auf S. 91 beschriebenen Bilder beweisen (Schwund der muskulös-elastischen Ringzone außerhalb der engebliebenen Stiele in den längsgetroffenen Bronchiolen bei fehlender zentripetaler Wucherung des peribronchialen Gewebes an den organisationsfreien Abschnitten der Bronchialwand). Infolge der zentrifugalen Wucherung des peribronchialen Gewebes nehmen die aus den obliterierten Bronchiolen hervorgegangenen Granulationsherde immer an Umfang zu, indem ihr peripherischer Saum gegen die benachbarten Alveolen teils mit verschiedenen gestalteten Höckern fortschreitet, teils diffus zwischen dieselben ausstrahlt. Im ersten Falle werden die Alveolen von außen her zusammengedrückt und in schmale Spalte verwandelt (Fig. 2, Taf. II), im zweiten von außen her umgewachsen und konzentrisch eingeeengt, indem ihre Septen immer dicker und dicker werden. Die Alveolen selbst werden dann in kleine und kleinste runde oder ovale Lücken mit starren Wänden verwandelt (Fig. 3, Taf. II). Durch die von außen her fortschreitende Verdickung der Wände (modus II), werden die Alveolen schließlich obliteriert, während die Innenflächen der zusammengedrückten Alveolen (modus I), im Falle, wo das Epithel desquamiert ist, wahrscheinlich miteinander verwachsen. Auf diese Weise vergrößert sich die periphere Zone der aus einem Bronchiolus hervorgegangenen Herde auf Kosten der in die Wucherung eingeschlossenen Alveolen. Als direkten Beweis dafür haben wir noch neben den oben beschriebenen Bildern das Vorkommen von Alveolarepithelien und von unabhängigen elastischen Fasern (ohne Begleitung von Muskelfasern) in den peripherischen Abschnitten der Bindegewebsherde. Im weiteren Verlauf breitet sich der Reizzustand, der sich durch Infiltration und Wucherung kundgibt, nicht nur auf das peribronchiale Gewebe der übrigen Bronchien aus, sondern auch auf die adventitielle Gefäßscheide. Und da die Pleura sich zugleich als verdickt erweist und auch hier und da die von den Herden und größeren Gefäßen unabhängigen Alveolarsepten bindegewebig verbreitert sind, so kann man wohl mit Recht von einer allgemeinen Wucherung des interstitiellen Substrates der Lungen sprechen. Die Reifung des neugebildeten Granulationsgewebes scheint in einem sehr raschen Tempo vor sich zu gehen, worauf das auffallend frühzeitige Auftreten von fibrillärer Zwischensubstanz hinweist. Entsprechend den sich in den Lungen abspielenden Wucherungs- und Organisationsvorgängen ist das ganze Organ hochgradig hyperämisch.

Die hier vorliegende seltene Erkrankung der kleinsten Bronchien wurde zum erstenmal von Lange⁹, der zwei derartige Fälle beobachtet hatte, im Jahre 1901 unter dem Namen von „Bronchiolitis obliterans“ beschrieben. Weitere Mitteilungen ließen nicht auf sich warten und schon im nächsten Jahre publizierte Fränkel⁴ einen neuen Fall von Bronchiolitis obliterans, worauf die Arbeiten von Wegelin¹⁸, Müller¹², Edens² und Vogel²⁰ folgten. Müller erwähnt kurz zwei Fälle dieser eigentümlichen Erkrankung, während Edens drei Fälle beschreibt, von denen aber nur einer tödlich verlief und mikroskopisch

untersucht wurde, die zwei anderen Fälle dagegen, die in Genesung übergingen, wurden nur klinisch diagnostiziert und bieten infolgedessen nur geringes Interesse dar. Wegelin berichtet über einen Fall von Bronchiolitis obliterans nach Fremdkörperaspiration, Vogel schließlich teilt einen Fall von Bronchiolitis obliterans bei einem 11 jährigen Kinde mit. Auch im Verlaufe anderer Lungenkrankungen, was schon vor der Mitteilung von Lange bekannt war, kann sekundär das histologische Bild von Bronchiolitis obliterans auftreten. Dasselbe wurde beobachtet von Hart^{7,8} bei Masernpneumonie, von Ribbert¹³, Herbig⁶, Alldinger¹ und teilweise auch von Vogel¹⁶ (in zwei Fällen) bei postpneumonischer Lungeninduration, von Albert Fränkel¹⁶ bei Induration nach Aspirationspneumonie, von Pernice¹⁹ bei chronischer Bronchitis. Hart⁸ fand das zirkumskripte Bild von Bronchiolitis fibrosa in der Lunge eines Phthisikers, und zwar in den Abschnitten, die frei von tuberkulösen Eruptionen waren und in den nicht hepatisierten Lungenabschnitten nach einer typischen fibrinösen Pneumonie. Hart hält sogar die Wandungen der kleinsten Bronchien für die häufigste Ursprungsquelle der Bindegewebsproliferation bei der postpneumonischen Lungeninduration und schlägt deshalb vor letztere als eine postpneumonische Bronchitis fibrosa zu bezeichnen. Schmohl¹⁴ schließlich berichtete über einen Fall von syphilitischer Bronchiolitis obliterans bei einem Manne, bei dem ein kleines Penisgummi und kleine Lebergummata bestanden. Die Lungen wiesen hier miliare Knötchen auf, in welchen Spirochaetae pallidae gefunden wurden. Die Knötchen boten mikroskopisch das Bild von Bronchiolitis obliterans dar, jedoch mit dem Unterschiede, daß das die Bronchiolen verschließende Granulationsgewebe teilweise im Zerfall begriffen war, was bei der eigentlichen Bronchiolitis obliterans nie der Fall ist.

Indem wir jetzt einen Gesamtblick werfen auf alles, was bis jetzt sowohl über die primäre, wie auch über die sekundäre Bronchiolitis obliterans geschrieben worden ist, und das Bild mit unseren eigenen Beobachtungen vergleichen, so können wir im allgemeinen sagen, daß, obwohl im großen und ganzen das wesentliche des Prozesses von den verschiedenen Forschern übereinstimmend und einheitlich dargestellt wird, sich doch im histologischen Bilde und noch mehr in dessen Interpretation gewisse Unterschiede ergeben, die hervorgehoben sein müssen. Bevor wir auf dieselben eingehen, wollen wir kurz die klinischen Daten der primären Bronchiolitis obliterans zusammenfassen. Was zunächst die Ätiologie derselben betrifft, so zerfallen die bis jetzt beobachteten Fälle sozusagen in zwei Gruppen: 1. Fälle mit bekannter, bestimmter Krankheitsursache und 2. Fälle mit vollkommen dunkler Ätiologie. Zu der ersten Gruppe gehören die Fälle von Fränkel, Wegelin und Edens, zu der zweiten die übrigen Fälle, unser Fall inbegriffen.

1. Gruppe. Der Fall von Fränkel betraf einen 25 jährigen Gelbgießer, der 24 Stunden vor der Aufnahme ins Spital bei seiner Arbeit salpetersaure Dämpfe eingeatmet hatte. Der Patient, der bis dahin völlig gesund war, bekam sofort einen starken Hustenanfall, stechenden

Schmerz in der Brust mit einem Gefühl von Zusammenschnürung und erhebliche Atemnot. *Status*: ausgeprägte Zyanose, 72 sehr flache Respirationen in der Minute, 112 Pulse, Temperatur 37, Volumen pulmonum auctum, aber nirgends deutliche Dämpfung, überall vesikuläres Atmen und nur teils grob- und teils feinblasige krepitierende Rasselgeräusche; Sputum rot-bräunlich mit spärlichen Pneumokokken. In den folgenden Tagen bei andauernd normaler Temperatur allmähliche Abnahme von Zyanose und Dyspnoe. Am 15. Krankheitstage Verschlimmerung: Temperatur 38,5 und Zunahme der Zyanose und Dyspnoe; am 21. Tage der Erkrankung unter immer zunehmender Zyanose und Dyspnoe exitus letalis. Nach diesem Verlaufe unterscheidet *Fränkel* in seinem Falle drei Stadien: 1. stürmische Initialsymptome, 2. Besserung, 3. Schlußstadium unter dem Bilde einer 6 Tage vor dem Tode einsetzenden Verschlimmerung, wobei er das Stadium 1. mit der lebhaften Epitheldesquamation in den Bronchiolen und Schwellung in ihren tieferen Schleimhautschichten, Stadium 2. mit Abnahme der Schwellung und Stadium 3. mit Entwicklung des Granulationsgewebes aus der epithelentblößten Schleimhaut der Bronchiolen in Einklang bringt.

Wegelin beobachtete einen Fall von Bronchiolitis obliterans bei einem 3½ jährigen Kinde, das nie krank gewesen war, und das etwa 6 Wochen vor der Aufnahme ins Spital einen Pflaumenstein verschluckt hatte. *Status*: schwächlicher Knabe, Herz o. B., rechts hinten unten Lungenschall deutlich abgeschwächt, kein Bronchialatem, nur kleinblasiges Rasseln; 2 Tage vor dem Exitus, der am 6. Tage nach der Aufnahme ins Spital erfolgte, Temperatursteigerung bis 38,4. Der ganze Krankheitsverlauf (seit dem Verschlucken des Pflaumensteines) dauerte etwa 7 Wochen.

In dem Fall von *Edens*, der tödlich endigte, handelte es sich um einen 23 jährigen Patienten, der nie krank gewesen war, und der am 25. November mit Salz- und Salpetersäure zu tun hatte und erst am 17. Dezember an schweren Atembeschwerden erkrankte. *Status*: Respiration sehr beschleunigt, Puls 140, über den Lungen feuchte, nicht klingende Rasselgeräusche, Volumen pulmonum auctum, aber keine Dämpfung. Am 18. Dezember Temperatursteigerung bis 38, am 19. Dezember, also am 26. Krankheitstage Exitus. In dem einen der zwei anderen Fälle von *Edens*, die in Genesung übergingen, lag Einatmung von Salpeter- und Schwefelsäuredämpfe vor, worauf 12 Stunden später sich schwere Dyspnoe und Blutspucken einstellten. Schon am nächsten Tage ging es dem Kranken aber besser, und nach einem Monate wurde er geheilt entlassen; der ganze Krankheitsverlauf war fieberfrei. In dem zweiten Falle handelte es sich um Einatmung von Ammoniakdämpfen. *Status*: Dyspnoe, Puls 128, keine dauernde Dämpfung und nur eine rasch vorübergehende über dem Unterlappen, die *Edens* als Ausdruck einer akuten Hyperämie deutet; Volumen pulmonum auctum; trockene und feuchte Rasselgeräusche; mäßige, Temperatursteigerungen während der ersten Tage. Nach 3 Tagen Aushusten einer 15 cm langen, 3 cm breiten und bis 3 mm dicken Membran, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als nekrotische Bronchialschleimhaut erwies. *Weigertsche* Färbung derselben auf elastische Fasern negativ. Bei Fibrinfärbung sieht man, daß die ganze Membran von einem dichten Fibrinnetz durchflochten ist. In den oberflächlichsten Schichten der Membran spärliche Streptokokken. Den verschiedenen Verlauf seiner drei Fälle erklärt *Edens* dadurch, daß der erste Kranke auf einem Hof arbeitete, die Säuredämpfe waren daher durch die Luft verdünnt, und so war es überhaupt möglich, daß die Dämpfe bis in die Bronchiolen gelangen konnten und daß deren Inhalation viele Stunden hindurch ertragen wurde. Die verdünnten Dämpfe aber waren noch stark genug, um „die Nekrose des Bronchialepithels herbeizuführen“. Die beiden anderen Kranken waren der Wirkung irrespirabler Gase in einem engen schlecht ventilierten Raume ausgesetzt gewesen. Letztere war also eine viel intensivere, aber nur von kurzer Dauer. Wahrscheinlich stellte sich sehr bald ein heftiger Muskelspasmus und eine Schwellung der Bronchialschleimhaut ein, die das tiefere Eindringen der ätzenden Dämpfe unmöglich machten.

2. Gruppe. In dem ersten Falle von *Lange* handelte es sich um ein 22 jähriges Hausmädchen, bei dem 8 Tage vor dem Tode Husten und 3 Tage vor dem Exitus Schüttelfröste, Kopf-

schmerzen und starke Atembeschwerden sich eingestellt haben. *Statu*s am 6. April: Kräftig gebautes, gut genährtes Mädchen; starke Zyanose, die sich über den ganzen Körper erstreckt, Dyspnoe und Hustenreiz, Herztöne rein, Puls beschleunigt, über den Lungen keine Dämpfung, nur rechts hinten unten vereinzelte, feinblasige Rasselgeräusche; Sputum himbeergeleartig, schleimig; am Abend leichte Temperatursteigerung. 7. April: Zunehmende Zyanose und Atemnot, über den beiden Lungen zahlreiche feinblasige Rasselgeräusche; hohe Temperatursteigerung und Herzenschwäche; unter zunehmender Atemnot und Zyanose Exitus letalis. Der zweite Fall von *Lange* betrifft einen 32 jährigen Tapezierer, der seit einem halben Jahre an Husten und Kurzatmigkeit, die seit 4 Wochen stark zugenommen hat, leidet. Seit 2 Tagen Verschlimmerung. *Statu*s am 23. Juni: Mäßig kräftig gebauter, sehr fetter Mann mit hochgradiger Zyanose; über den Lungen keine Dämpfung, kein Bronchialatmen, nur feine Rasselgeräusche; Puls beschleunigt, quälender Hustenreiz, spärliches schaumiges Sputum mit einzelnen Blutstreifen; kein Fieber. 24. Juni: Temperatur früh 37,8; unter zunehmender Zyanose mittags plötzlicher Exitus.

Der Fall von *Vogel*²⁰ betrifft ein 11 jähriges, bisher gesundes Kind, das am 30. März ins Spital aufgenommen wurde. Vor Jahren Masern. Anfangs März Mattigkeit, Fieber, Halsschmerzen, kein deutlicher Ausschlag. Mitte März wurde die Haut rau, und das Kind schälte sich. Vom 23. März ab Atemnot und Husten, aber kein Fieber mehr. Am 30. März plötzliches starkes Herzklopfen und höchste Dyspnoe und Zyanose. *Statu*s: Puls klein, Temperatur 35,8; über beiden Lungen klein- und mittelgroßblasiges Rasseln, verschärftes Atemgeräusch; Herztöne leise, rein. Im Harnsediment Zylinder, rote und weiße Blutkörperchen. Tonsillen hypertrophisch; es hat den Anschein, als hätten sich frische Beläge gelöst. 31. März: Exitus letalis.

In den beiden Fällen von *Müller* handelte es sich um alte Leute, die an einer subakut entstandenen Bronchiolitis unter den Erscheinungen zunehmender Lungenblähung und Atmungserschwerung zugrunde gingen. Der Krankheitsverlauf unseres Falles schließlich wurde bereits am Anfange dieser Arbeit dargestellt (siehe S. 88).

Aus obiger Übersicht der bis jetzt beschriebenen Fälle geht hervor, daß die klinischen Hauptsymptome der Bronchiolitis obliterans in hochgradiger Atemnot und Zyanose bei negativem Herzbefund und bei fast negativem Lungenbefund bestehen. Denn, wie wir gesehen haben, außer einer Beschleunigung der Herztätigkeit einerseits und den Rasselgeräuschen, der Lungenblähung und der hie und da auftretenden leichten Schallverkürzung andererseits, sind an diesen Organen keine physikalischen Symptome wahrnehmbar.

Die klinische Diagnose der Bronchiolitis obliterans muß deshalb in den Fällen ohne bekannte Ätiologie als äußerst schwierig, vielleicht sogar als kaum möglich bezeichnet werden. Viel leichter ist sie dagegen zu stellen in den Fällen mit bestimmter Krankheitsursache, wo die Ätiologie selbst auf den Charakter der Erkrankung hinweist. So war es *Fränkel* z. B. möglich, nach Ausschließen von einfacher Lungenkongestion, die den Verlauf der Symptome mit ihren drei Stadien nicht zu erklären vermochte, auf Grund der Arbeit von *Lange* die Diagnose auf Bronchiolitis obliterans noch zu Lebzeiten des Patienten in seinem Fall zu stellen.

Die Prognose bei Bronchiolitis obliterans ist selbstverständlich als äußerst ungünstig zu betrachten, obwohl das akute Stadium, wie die zwei Fälle von *Ede*ns beweisen, in Genesung übergehen kann. Jedenfalls muß die Prognose sehr vorsichtig gestellt werden, wie *Ede*ns auch ausdrücklich betont, indem

er auf den heimtückischen Verlauf seines ersten Falles aufmerksam macht. Mit Einsetzung der Bindegewebsentwicklung, d. h. des eigentlichen obliterierenden Prozesses geht die Erkrankung in das unheilbare Stadium über, das erst mit dem Tode des betreffenden Individuums seinen Abschluß findet. Die theoretische Möglichkeit einer Wiederherstellung der Wegsamkeit der Bronchiolen für Luft durch nachträgliche Schrumpfung des neugebildeten Bindegewebes, worauf Fränkel, Marchand und Josephson bei postpneumonischer Induration hinweisen, kann hier unseres Erachtens kaum in Betracht kommen.

Die Entwicklung der Erkrankung ist, im Einklang mit den sich abspielenden histologischen Vorgängen, eine schleichende, was deutlich aus dem ersten Fall von Edens hervorgeht, wo der Patient am 25. November die ätzenden Dämpfe eingeatmet hat und erst am 17. Dezember mit schweren Atembeschwerden erkrankte. Bedeutendere subjektive Symptome besonders bei den Fällen der zweiten Gruppe stellen sich erst im Endstadium ein und stehen im direkten Zusammenhang mit der akuten Herzinsuffizienz, also mit dem plötzlichen Versagen der Kompensation von seiten des überanstrengten Herzens. In unserem Falle traten die Beschwerden 11 Tage vor dem Tode auf, wurden aber bedrohlich erst 3 Tage vor dem Exitus; dasselbe trifft genau für den ersten Fall von Lange zu. Im zweiten Fall von Lange bestanden zwar leichte Beschwerden schon seit einem halben Jahre, aber die starke Zunahme derselben erfolgte ebenfalls erst 4 Tage und in dem Falle von Vogel erst einen Tag vor dem Tode. Auch in den Fällen der ersten Gruppe setzte die Verschlimmerung erst wenige Tage vor dem Exitus ein (im Falle von Fränkel 6 Tage, im ersten Falle von Edens 2 Tage). Was die Dauer des ganzen Krankheitsprozesses betrifft, so scheint sich derselbe binnen eines verhältnismäßig kurzen Zeitraumes abspielen zu können. Der Fall von Fränkel verlief binnen 21 Tagen, der erste Fall von Edens binnen 26 Tagen und der Fall von Wegelin binnen 7 Wochen. Die Fälle der zweiten Gruppe lassen hier selbstverständlich nur Vermutungen zu, weil der Anfang des Prozesses sich nicht genau feststellen läßt. Gewisse Schlüsse mögen hier vielleicht aus dem Einsetzen der postpneumonischen Lungeninduration gemacht werden. Nach den Beobachtungen von Fränkel soll diese schon am Ende der zweiten Krankheitswoche sich einstellen können.

Ein merkwürdiges Symptom im Verlaufe von Bronchiolitis obliterans, besonders bei den Fällen der ersten Gruppe, ist das Auftreten von Fieber, um so mehr, als irgendwelche besondere Bakterienbefunde sich in den Schnittpräparaten in keinem der Fälle feststellen ließen, und als die spärlichen Pneumokokken und Streptokokken im Falle Fränkels und im dritten Falle Edens wahrscheinlich nur als zufällige Befunde zu deuten sind. Dieses läßt sich vielleicht in Einklang mit der Beobachtung bringen, worauf Fränkel⁴ aufmerksam macht, daß ein häufiges Symptom der sich entwickelnden postpneumonischen Induration das Persistieren des Fiebers ist.

Die Sektionsbefunde aller hier zusammengefaßten Fälle stimmen

mit denjenigen unseres Falles völlig überein nur mit dem Unterschiede, daß in dem Fall Fränkels viele kleine Arterien thrombosiert waren und die Lungenschnittfläche neben den Knötchen zahlreiche, bis linsengroße Hepatisationen von derber Konsistenz, bräunlicher Farbe und körniger Beschaffenheit zeigte, wobei die entsprechenden Pleurastellen mit Fibrinbelägen bedeckt waren, und daß im zweiten Falle von Lange der rechte Vorhof und Ventrikel (langwieriger Verlauf) hypertrophisch waren. Über das Verhalten der Bronchialdrüsen berichten leider nur Wegelin und Vogel; im Falle Wegelins waren sie o. B., während sie im Falle von Vogel verkreidete tuberkulöse Herde enthielten. Die Milzvergrößerung wurde von Lange in seinen beiden Fällen konstatiert. In unserem Falle war die Milz zwar nicht vergrößert, aber sie zeigte weiche Konsistenz und Follikelschwellung. Die meisten Autoren betonen die Schwierigkeit der Differentialdiagnose am Sektionstisch zwischen Bronchiolitis obliterans und Miliartuberkulose. Die Mehrzahl der Knötchen bei Bronchiolitis obliterans springt zwar über die Schnittfläche weniger stark als miliare Tuberkel vor und zeigt weniger das durchscheinende Aussehen, sondern ist mehr von grauweißer Farbe, was Lange⁹ sehr richtig hervorhebt, aber das ist keineswegs immer der Fall und manche Knötchen lassen sich kaum oder gar nicht von miliaren Tuberkeln unterscheiden. Auch durch gabel- und kleeblattförmige Verzweigungen der streifenförmigen Herde können nach Lange Bilder entstehen, die den tuberkulösen käsigen, peribronchitischen Herden „frappant“ ähnlich sein sollen. Nach unseren Beobachtungen trifft letzteres insofern nicht ganz zu, als die bei Bronchiolitis vorkommenden Bildungen viel feiner sind und nicht eine käsige, sondern eine ausgesprochen bindegewebige Beschaffenheit zeigen. Im ersten Falle von Lange war die Ähnlichkeit mit Miliartuberkulose so groß, daß erst der Mangel einer Einbruchsstelle in den Ductus thoracicus und in die Lungenvenen und das Fehlen von Knötchen in allen anderen Organen die Diagnose schwankend machten. Auch in unserem Falle erweckte zuerst das makroskopische Bild in den Lungen den Verdacht auf Miliartuberkulose, der aber im weiteren Laufe der Sektion ebenfalls keine Bestätigung fand, und erst mikroskopische Untersuchung brachte uns Aufklärung über den Charakter des hier vorliegenden seltenen Krankheitsprozesses.

Vergleichen wir jetzt die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung der anderen Fälle und die bei der sich sekundär entwickelnden Bronchiolitis obliterans beschriebenen Bilder mit denjenigen unseres Falles, so lassen sich trotz der Einheitlichkeit des Gesamtbildes folgende Unterschiede hervorheben:

Beschaffenheit des Exsudates in den Bronchiolen bei primärer Bronchiolitis obliterans.

In den beiden Fällen von Lange zeigte das Exsudat deutliche Fibrinreaktion, dem entsprechend schreibt Lange in seiner Arbeit, daß „der fibrinöse Inhalt bei weitem überwiegt“⁹. Fränkel⁴ dagegen berichtet über den negativen Ausfall von Fibrinreaktion und hält die die Bronchiolen ausfüllenden Massen

trotz ihrer mitunter deutlichen streifigen Beschaffenheit für ein ineinandergeflossenes Gemenge von Schleim, ausgeschwitztem Serum und desquamierten Epithelien. Ähnlichen Befund stellte Wegelin¹⁸ fest, der weder in dem Bronchialinhalt noch in den Granulationspfropfen Fibrin nachweisen konnte, und der zu dem Eindrucke gelangte, als ob „das Bindegewebe in einen vorher rein aus Leukozyten zusammengesetzten Pfropf hineingewachsen wäre“. E d e n s fand zwar in dem Bronchiallumen nur Spuren von Fibrin, beobachtete aber ziemlich häufig „kleine Herde dicker Fibrinnetze in den äußeren Wandschichten der kleinen Bronchien, und zwar meist dicht außerhalb der Ringmuskellage, zuweilen auch zwischen den einzelnen Muskelbündeln“². Er erklärt diesen Befund, indem er annimmt, daß das fibrinöse Stadium der Erkrankung bereits abgeklungen war und das Fibrin in die tieferen Schichten der Bronchialwand weggeschwemmt wurde. In unserem Falle fiel, wie wir es schon erwähnt haben, die Fibrinfärbung völlig negativ aus, da das Exsudat aber in den Bronchiolen eine grobstreifige oder homogen klumpige Beschaffenheit aufwies, die sich deutlich von dem feinkörnigen Charakter des in den übrigen Bronchien vorkommenden Inhaltes (geronnenes Serum, zellulärer Detritus) abhob, so scheint es uns wahrscheinlich, daß wir entweder mit degeneriertem Fibrin oder aber mit einer dem echten Fibrin äußerst nahestehenden Substanz zu tun hatten. Die Leukozytenzahl in dem Bronchialinhalt in unserem Falle war meistens nur gering, und rein eitriges Exsudat haben wir nur ausnahmsweise feststellen können.

Ursprung des neugebildeten Bindegewebes.

E d e n s betrachtet als Mutterboden des Granulationsgewebes bei Bronchiolitis obliterans die Bronchialschleimhaut, was aus folgenden Sätzen, die wir seiner Arbeit entnehmen, hervorgeht: „Die Basalmembran (er meint damit die Basalmembran der Bronchiolenschleimhaut) ist im ganzen noch intakt, doch stößt man schon auf Stellen, an denen die Membran in Zellen mit großen, blassen Kernen aufgegangen ist. Diese Zellwucherung drängt sich zapfenförmig ins Lumen vor und füllt bald die ganze Lichtung des Bronchus aus“. Er schreibt dann weiter, daß in den Anfangsstadien die Membrana basilaris durch Fibroblasten ersetzt ist, „die aus den unmittelbar unter der Basalmembran liegenden Bindegewebszellen hervorgingen. Die tieferen Schichten der Bronchialwand waren unberührt“². Die Lücke in der muskulös-elastischen Ringzone soll nach ihm dort entstehen, wo das von der Bronchialschleimhaut gebildete Granulationsgewebe an letztere anstößt. In späteren Stadien nimmt E d e n s zwar eine Wucherung des peribronchialen Gewebes an, aber nur zentrifugal, nach den Alveolen zu. A l l d i n g e r¹ spricht von einer Wucherung „der Wandungen der Bronchiolen“ und von einer von hier aus erfolgenden Organisation des Exsudates ohne aber näher die betreffende Schicht zu präzisieren. Seine Angaben über die spätere Wucherung des peribronchialen Gewebes stimmen mit denen von E d e n s überein: „daneben gelangt durch Wucherung des peribronchialen Gewebes das Bindegewebe in die

dem Bronchiolus nächstliegenden Alveolen“¹. Müller¹² schreibt darüber folgendes: „Diese Bronchiolitis obliterans entwickelt sich offenbar aus besonders schweren Formen der akuten und subakuten Bronchiolitis, bei welcher es zu einer tiefgreifenden Alteration der Wandung kommt, wo nicht nur das Epithel vollständig zerstört, sondern auch die elastische Membran an der einen oder mehreren Stellen aufgelockert oder vollständig zu Verlust gegangen ist. Von diesen Stellen der Bronchialwand, an welchen der elastische Faserring eine Lücke aufweist, wachsen junge bindegewebige Zellen, wie ein Knöpfchen in das zum Teil noch mit Leukozyten erfüllte Bronchiallumen ein“¹². Lange⁹ spricht sich nicht deutlich aus; er schreibt in seiner Zusammenfassung von einer Organisation des Exsudates von der „epithelentblößten Bronchialwand“ aus. Über Wucherung des peribronchialen Gewebes finden wir bei ihm keine Angaben, er erwähnt nur, daß der Granulationspfropf die elastische und Muskelschicht durchbricht. Fränkel⁴ spricht zwar von einer Entwicklung des jungen Bindegewebes „aus der epithelentblößten Schleimhaut der Bronchiolen“, betont aber daneben, daß die neugebildeten Pfröpfe mit dem peribronchialen Gewebe zusammenhängen und die elastische Faserschicht der Wand durchbrechen, und bei einer sekundären Bronchiolitis obliterans nach Aspirationspneumonie beschreibt er sogar das Vordringen von plumpen Pfröpfen in das Bronchiallumen von dem verdickten peribronchialen Gewebe aus¹⁶. Hart⁷⁸ leitet das neugebildete Bindegewebe von den fibrösen Elementen der Bronchialwand und von dem peribronchialen Gewebe ab. Er behauptet auf Grund seiner Beobachtungen, daß die Elemente der äußeren Wandschichten in Proliferation geraten und die muskulös-elastische Ringzone durchbrechen. Auch Steinhau¹⁵ ist der Ansicht, daß die nach Masern auftretenden interstitiellen Wucherungen, die sich vielfach mit bindegewebiger Obliteration der Bronchiolen vergesellschaften, in ihrer Genese an die peribronchialen Lymphknötchen gebunden sind. Herbig⁶ erscheint es zweifelhaft, ob das neugebildete Bindegewebe überhaupt einen einheitlichen Ursprung hat. Er glaubt nämlich beobachtet zu haben, was wir nicht bestätigen können¹), daß, während die zentralen Abschnitte der Bindegewebspfröpfe eine starke Einlagerung von Rundzellen aufweisen, die peripherischen Teile dagegen eine ausgesprochen streifige Beschaffenheit zeigen, und meint, daß hier zwei Gewebsarten vorliegen. Die faserigen Abschnitte leitet er nämlich von dem gewöhnlichen Bindegewebe, die zellreichen dagegen von der peribronchialen lymphatischen Substanz ab. Als Beweis für seine Auffassung führt er an, daß nach seinen Beobachtungen das Kohlenpigment sich nur in den axialen Bezirken findet. Auch diesen Befund müssen wir bestreiten, denn wir haben die Kohle im gleichen Maße sowohl in den zentralen wie in den peripherischen Abschnitten der Bindegewebspfröpfe und Herde feststellen können. Wegelin¹⁸ schreibt über die Herkunft des die Bronchien obliterierenden Granulationsgewebes folgendes: „Seinen Ursprung nimmt das junge Bindegewebe in den äußeren

¹) Nach unseren Beobachtungen haben die zentralen und die peripherischen Abschnitte der Polypen durchweg denselben Bau (S. 109).

Schichten der Bronchialwand, denn es durchbricht an seinem Ansatz sowohl die Muskularis als die Schicht der elastischen Fasern und die neugebildeten Kapillaren hängen mit den Gefäßen des peribronchialen Gewebes zusammen“. Was unsere Ansicht schließlich betrifft, so haben wir uns schon bereits darüber in unserer Zusammenfassung geäußert. Hier wollen wir noch einmal hervorheben, daß wir als Mutterboden der neugebildeten intrabronchialen Bindegewebsmassen in unserem Falle einzig und allein das peribronchiale Gewebe betrachten. Die Bronchiolenschleimhaut verhält sich nach den von uns gesehenen Bildern vollkommen inaktiv, was aus dem Umstand deutlich hervorgeht, daß sie außerhalb der Einbruchsstelle der Pfröpfe kernarm und fibroblastenfrei ist und sich sozusagen im Ruhestand im Gegensatz zu dem auch außerhalb der Einbruchstellen nach allen Seiten proliferierenden und hochgradig kleinzellig infiltrierten peribronchialen Gewebes befindet. Als direkte Beweise der peribronchialen Abstammung des neugebildeten Granulationsgewebes betrachten wir, abgesehen von seinem topographischen Verhalten, erstens das fast regelmäßige Vorkommen von Kohle in demselben und zweitens die Anordnung der ovalen Kerne in den Stielen der Polypen. Letztere sind hier nämlich der muskulös-elastischen Ringzone immer mehr oder weniger perpendikulär, wie wir es auf S. 90 schon beschrieben haben, und was an Querschnitten deutlich zu sehen ist; sollte die Lücke aber durch einfache Berührung der muskulös-elastischen Ringzone mit dem auf sie zerstörend wirkenden und der Bronchiolenschleimhaut entstammenden Granulationsgewebe zustandekommen, so sehen wir nicht ein, warum die Zellen eben in dieser Weise angeordnet sein sollten, so aber ist es klar, daß sie, der chemotaktischen Wirkung des intrabronchial gelegenen Exsudates folgend, den kürzesten Weg wählen, um an ihren Bestimmungsort zu gelangen. Weitere Beobachtungen mögen es feststellen, ob in den verschiedenen Fällen von Bronchiolitis obliterans der Ursprung des neugebildeten Bindegewebes immer der gleiche ist, oder ob nicht bei verschiedener Ätiologie die Herkunft derselben auch eine verschiedene sein kann.

Das Bronchialepithel und die organisierende Bindegewebswucherung.

Den alltäglichen Erfahrungen entsprechend, nehmen die meisten Autoren an, daß die Organisation des Exsudates nur dort einsetzen könne, wo das Bronchialepithel einen Defekt aufweist. Hart⁸ spricht sich darüber in folgender Weise aus: „Was den Verlust des Oberflächenepithels anbetrifft, so handelt es sich um eine *conditio sine qua non*, denn nur da kann ein proliferierendes Bindegewebe in das Lumen des Bronchus oder der Alveolen einwuchern, wo ihm kein intaktes Epithel einen physiologischen Wachstumswiderstand entgegensetzt“. Im Gegensatz dazu stehen die Beobachtungen von Herbig⁶, der behauptet, daß die Granulationspfröpfe das Bronchialepithel abheben können; wobei er auf eine seiner Arbeit beigelegte Abbildung hinweist, wo das „abgehobene“ Epithel nur noch auf der Höhe der intrabronchialen Bindegewebspolypen zu sehen ist, während

es weiter nach unten also nach dem Stiel zu vollständig fehlen soll. Auch F r ä n k e l beschreibt in dem von ihm beobachteten Fall von sekundärer Bronchiolitis obliterans nach Aspirationspneumonie eine Verschiebung und Durchbrechung des Bronchialepithels durch die neugebildeten Granulationspfropfe. Was unsere Erfahrungen betrifft, so schließen wir uns völlig der Meinung von Hart an und sind fest überzeugt, daß das Epithel eine unpassierbare Barriere dem wuchernden Granulationsgewebe entgegensetzt. Als sicheren Beweis dafür betrachten wir die von uns auf S. 91 beschriebenen, mit Epithel überzogenen Vorwölbungen der Bronchialwand nach dem Lumen zu. Das nach allen Seiten, also auch zentripetal wuchernde peribronchiale Gewebe stülpt zuerst die Bronchialwand ein, ohne die muskulös-elastische Ringzone zu durchbrechen. Im weiteren Verlaufe geht zwar letztere zugrunde, aber das von vornherein festsitzende Epithel bleibt intakt, indem es weder abgehoben noch durchbrochen wird, und widersetzt sich dem Einwachsen des Granulationsgewebes in das im Bronchiallumen liegende Exsudat, was anstandslos dagegen, wie wir gesehen haben, an Stellen erfolgt, wo das Epithel eine Lücke zeigt. Als weiteren Beweis glauben wir die auf S. 89 beschriebenen Bilder anführen zu dürfen, wo mitten in Granulationsherden ein gut erhaltener, kontinuierlicher Streifen von zylindrischem, einschichtigem Epithel zu sehen ist: das Bronchialepithel wird nämlich von dem wuchernden Granulationsgewebe eingeschlossen, aber nicht durchbrochen. Die Angaben von Herbig lassen sich vielleicht durch Trugbilder erklären, auf die wir auf S. 91 aufmerksam machen, wo nämlich das in toto desquamierte Wandepithel sich dem Polyp so dicht anschmiegt, daß es die Höhe desselben zu bekleiden scheint. Was die sekundäre Überhäutung der Pfröpfe mit Epithel betrifft, so sahen wir letztere, wie wir es schon hervorgehoben haben, nur äußerst selten. Dagegen läßt sich fast regelmäßig eine sozusagen abortive Tendenz in dieser Richtung feststellen, die in einem Umschlagen des Wandepithels auf einer kurzen Strecke an der Basis der Polypen sich kundgibt (Fig. 1, Taf. II). Hart^s, der auch letztere Bilder beobachtet hat, schreibt im Zusammenhang damit folgendes: „Man muß in der Tat erstaunt sein, daß das lebhaft wuchernde Bronchial- resp. Alveolarepithel nicht instande ist, eine Decke über der Granulation zu bilden“. Den Grund dafür erblickt Hart in dem Liegenbleiben des Exsudates, das einerseits dauernd die Bindegewebswucherung anregt und andererseits die Desquamation des Epithels unterhält und den Verschluß der Lücke verhindert.

Lage der Einbruchsstelle.

Nach Hart^s entspricht diese stets einem dem Bronchus anliegenden, arteriellen Gefäß. Auch Ribbert betrachtet als nähere Ursprungsstelle des organisierenden Bindegewebes den Abschnitt der Bronchialwand, wo sie an einen Ast der Pulmonalis anstößt. Unsere Befunde stehen mit diesen Beobachtungen im offenbaren Widerspruch, denn wir haben vielfach feststellen können (S. 92), daß die Lage der Lücke eine höchst variable und sozusagen zufällige ist. Und das

läßt sich auch leicht erklären durch die Vorstellung, an der wir festhalten, daß, damit der Einbruch des Granulationsgewebes in das Exsudat stattfinden kann, dieses, wenn es das Lumen nicht ganz ausfüllt, an eine epithelentblößte Stelle der Bronchiolenwand anstoßen muß, denn nur auf diese Weise wird Neubildung von Gefäßen und Zellen ausgelöst; diese zwei unerläßlichen Vorbedingungen der Organisation — 1. Epitheldefekt, 2. Anstoßen des Exsudates an die Wand — werden aber vermutlich nur durch Zufall bestimmt.

Obliteration der Lungenalveolen.

Bei allen Autoren finden wir Angaben über das Vorkommen bei primärer Bronchiolitis obliterans „von miliaren indurierenden Pneumonien“ (Lange⁹) von „kleinen chronisch-pneumonischen Herden“ (Edens²) usw., die, wenn sie größer werden, sich auch klinisch durch die sogenannten „Flecken mit aufgehobener Atmung“, wie sie Müller¹² konstatiert hat, bemerkbar machen können. Was aber ihre Entstehungsweise betrifft, so gehen die Ansichten weit auseinander, während Lange, Fränkel und Hart von einem Fortschreiten der intrabronchialen Bindegewebsmassen bis in die zugehörigen Alveolargänge und Alveolen sprechen, vertritt Edens die Meinung, daß die bindegewebige Ausfüllung der Alveolen stets von dem peribronchialen Gewebe aus erfolgt. Er stellt sich dabei vor, daß das peripherwärts (zentrifugal im Verhältnis zum Bronchiallumen) wuchernde peribronchiale Gewebe die benachbarten Alveolarsepten spaltet und auf diesem Wege in die Alveolen eindringt. Wir finden in seiner Arbeit ausführliche Beschreibung, wie die periphere Zone der Granulationsherde gegen die anliegenden Alveolen mit Zapfen und Höckern, die tiefe Buchten zwischen sich lassen, fortschreitet, wie die Alveolarwände vor diesem eindringenden jungen Bindegewebe auseinanderweichen und die Bindegewebszapfen wie zwischen zwei Türpforten in das Lumen der Alveolen hindurchtreten lassen. Unsere Befunde nähern sich etwas den soeben beschriebenen Beobachtungen von Edens, ohne aber ganz mit denselben übereinzustimmen. Während wir eine direkte Fortsetzung der intrabronchialen Granulationsmassen bis in die Alveolen, wie es Lange, Fränkel und Hart beschreiben, nicht ein einziges Mal feststellen konnten und die intraalveolaren Polypen nur äußerst selten angetroffen haben, haben wir dagegen die Beteiligung des peribronchialen Gewebes an der bindegewebigen Obliteration der Alveolen mit Sicherheit konstatiert. Die Art und Weise aber, wie sich der Prozeß abspielt, scheint uns doch eine ganz andere zu sein. Die periphere Zone der Herde, das peripherwärts wuchernde, peribronchiale Gewebe schreitet zwar gegen die anliegenden Alveolen zu, aber dieses Vordringen geschieht nur selten in Form von Höckern und Zapfen, vielmehr ist es ein diffuses Ausstrahlen desselben, ein allmähliches Übergehen in die zellreichen Alveolarsepten, eine langsame Verdickung der Alveolarwände und konzentrische, von außen her erfolgende Einengung des Alveolarlumens, die, wie wir schon betont haben, bis zur vollständigen Aufhebung desselben fortschreiten kann (S. 94; Fig. 3, Taf. II.)

Viel seltener schon ist das Einschieben zwischen die Alveolen von unregelmäßig gestalteten Fortsätzen und Zapfen, die die Alveolen zusammendrücken und sie in mehr oder weniger enge, hie und da noch mit Epithel ausgekleidete Spalten verwandeln (Fig. 2, Taf. II). Ein Spalten dagegen der Alveolarsepten durch die gegen sie vordringenden Granulationszapfen haben wir nicht sicher feststellen können. Unsere Beobachtungen stehen nicht ganz vereinzelt da, vielmehr haben wir bei Kohn¹¹ und Steinhaus¹⁵ ähnliche Angaben über das Zustandekommen von Lungeninduration gefunden. Ersterer schreibt nämlich in seiner Abhandlung über postpneumonische Induration folgendes: „Manchmal dringt auch das interlobuläre Bindegewebe nicht in das Alveolarlumen ein, sondern in die Alveolarwand, verdickt diese mehr und mehr und führt so zur zentripetalen Einengung der Alveole“. Steinhaus betont in seiner Abhandlung über Lungeninduration nach Masernpneumonie die Wucherung des peribronchialen Gewebes und das Übergreifen des Prozesses auf die anliegenden Alveolen, deren Septa durch Anhäufung von Lymphozyten und jungen Bindegewebszellen eine Verbreiterung erfahren. Diese Vorgänge können nach ihm eine solche Ausdehnung annehmen, daß es zu einer vollkommenen Aufhebung des Alveolarlumens kommen kann. Auch Wegelin¹⁸ spricht von einem direkten Übergreifen des Prozesses von der Bronchialwand auf die benachbarten Alveolen und gibt an, daß er ein Einwachsen von den intrabronchialen Bindegewebsmassen bis in die Alveolen in seinem Falle nie beobachtet hat, und daß er sie höchstens bis in die Alveolargänge verfolgen konnte, wo er sie ziemlich scharf endigen sah. Alle Autoren heben den Umstand hervor, daß bei der primären Bronchiolitis obliterans das Lungengewebe selbst verhältnismäßig verschont bleibt und erklären es bei den Fällen der durch ätzende Dämpfe hervorgerufenen Bronchiolitis teils durch heftigen Spasmus der Muskulatur der Endbronchiolen, teils durch die sich rasch einstellende Schwellung der Bronchiolenschleimhaut. Diese Erklärungsweise findet eine Bestätigung in der Beobachtung von Galdi⁵, der bei einem an Atembeschwerden zugrundegegangenen 23 jährigen Notenstecher neben einer starken Desquamation der Alveolarepithelien ein Herauswachsen bindegewebiger Sprossen aus der Alveolarwand und auf diesem Wege eine allmähliche Obliteration des Alveolarlumens und Erzeugung von Indurationsherden festgestellt hat. Die Bronchien waren in dem Fall von Galdi von jeder Bindegewebswucherung frei. Als Ursache des Prozesses sind wohl hier die Berufsschädlichkeiten anzunehmen, denen der Mann als Notenstecher ausgesetzt war. Die Ätzung war wahrscheinlich nur wenig intensiv, dafür aber andauernd, und da die ätzenden Dämpfe bei dieser Einwirkungsweise bis in die Alveolen eindringen konnten, so kam es zu einer Bindegewebsentwicklung eben in den letzteren und nicht in den Bronchiolen, die vermutlich gegen die äußeren Reize resistenter und weniger reaktionsfähig sind als die Alveolen selbst. In dieser auch von uns bei der primären Bronchiolitis obliterans festgestellten Verschonung des Lungenparenchyms glauben wir den Grund dafür erblicken zu dürfen, daß die intrabronchialen Bindegewebsmassen sich nicht bis in die Alveolen fortsetzen,

sondern im Gegenteil an den längsgetroffenen Bronchiolen abgerundete Enden zeigen, denn wenn die Lungenalveolen in diesen Fällen in der Regel frei von Exsudat sind, so fehlt doch eo ipso das Gerüst, auf dem die intrabronchial wuchernden Fibroblasten weiterkriechen könnten. Wo aber die Alveolen ausnahmsweise Fibrin oder zelliges Exsudat enthalten, dort setzen sich die intrabronchialen Bindegewebsmassen bis in ihr Lumen fort und endigen hier mit den von uns auf Seite 94 erwähnten birnenförmigen Polypen. Der Widerspruch zwischen unseren Befunden und jenen von Lange und Fränkel läßt sich möglicherweise dadurch erklären, daß in ihren Fällen das Lungenparenchym auch von den akuten entzündlichen Veränderungen vielleicht stärker betroffen war (Exsudation), die das Einwachsen der intrabronchialen Bindegewebsmassen bis in die Alveolen zur Folge hatten. Jedenfalls möchten wir vor Trugbildern bei der sehr schweren Interpretation der mikroskopischen Befunde warnen. Die durch die zentripetale Wucherung des peribronchialen Gewebes an den organisationsfreien Abschnitten der mit Epithel überzogenen Bronchialwand entstandenen Polypen können bei späterer Verziehung des Bronchiallumens und Teilung desselben durch die sich vorwölbenden Bindegewebsmassen in mehrere getrennte Spalten zur Verwechslung mit den intraalveolaren Polypen leicht Anlaß geben; Aufschluß bringt erst das Vorkommen von Muskelresten, die aber nicht immer leicht nachzuweisen sind. Auch das Deuten des peripherischen Fortschreitens der Herde ist äußerst schwierig und nur an technisch vollkommenen Präparaten und an speziell dazu geeigneten Stellen überhaupt möglich. Den Ausdruck „miliare indurierende Pneumonie“ möchten wir hier überhaupt vermeiden, weil ja die als solche bei der primären Bronchiolitis obliterans beschriebenen Herde doch nur in ihrer Peripherie von den Lungenalveolen abstammen, während das Zentrum des Bindegewebsblockes immer einem obliterierenden Bronchiolus seinen Ursprung verdankt, was sich übrigens durch den Nachweis von glatten Muskelfasern fast regelmäßig beweisen läßt. Selbständige, von Bronchiolen unabhängige (z. B. subpleural gelegene) pneumonische Indurationsherde kommen hier mit Ausnahme der seltenen intraalveolaren Polypen nicht vor.

Verhalten der elastischen Fasern.

Nähere Angaben darüber finden wir bei Edens² und Wegelin¹⁸. Auch wir haben uns bemüht, das Verhalten der elastischen Fasern bei Bronchiolitis obliterans näher zu studieren. Nach Edens leisten die elastischen Fasern diesem Krankheitsprozeß nur geringen Widerstand. Er sah, was wir auch mehrmals beobachtet haben, die Elastika der Bronchialwand lediglich unter dem Einfluß der entzündlichen Infiltration, noch bevor eine Bindegewebswucherung stattgefunden hat, zersprengt und durchbrochen. Seine Befunde über die Durchbrechung des elastischen Faserringes, wo diese bereits eingesetzt hat, stimmen mit den unserigen völlig überein. Seine Beobachtungen dagegen über das Verhalten der elastischen Fasern in den gespaltenen Alveolarsepten (siehe S. 95) können wir nicht bestätigen, da wir, wie wir es schon hervorgehoben haben, eine

Spaltung derselben durch die Bindegewebsmassen nicht gesehen haben. Nach ihm bilden hier die elastischen Fasern dicke, sich intensiv färbende Klumpen, die durch eine bei der Spaltung der Septen nach beiden Seiten erfolgende Zusammenschnürung der elastischen Wandelemente entstehen sollen. E d e n s hält nicht für wahrscheinlich, daß diese Spaltung lediglich durch mechanische Druckwirkung des vordringenden Bindegewebes zustandekommt, da er keine Stellen gefunden hat, an denen die Wand vorgetrieben und verdünnt wäre. Er glaubt dagegen, daß die indurierenden Prozesse veränderte Zirkulations- und Ernährungsverhältnisse schaffen, die besonders ungünstig auf die elastischen Fasern wirken, oder daß vielleicht komplizierte Druck- und Zugwirkungen vorliegen, die sich aus Schnitten nicht beurteilen lassen. Wir können zwar von einem Durchbrochenwerden der elastischen Fasern durch das wuchernde Granulationsgewebe nur bei den Bronchiolen sprechen, aber auch hier halten wir einfache Druckwirkung für ausgeschlossen, denn wie sollte man sich dann die von uns auf S. 90 beschriebenen Bilder erklären, wo ein zarter Fibroblastenstreifen den elastischen Ring durchbricht, um das im Bronchiallumen liegende Exsudat zu erreichen. Auch die weitere Vermutung von E d e n s erscheint uns recht wahrscheinlich, nämlich, daß außerhalb der direkten Schädigung der elastischen Fasern durch die Berührung mit den neugebildeten Zellen hier noch ein Zug der intakten oder weniger geschädigten elastischen Elemente zu beiden Seiten mitwirken könnte. Die die Bronchiallücke begrenzenden freien Enden der elastischen Fasern sind nach W e g e l i n¹⁸ entweder scharf zugeschnitten oder sie zeigen eine leichte Verdickung und hie und da Knäuelbildung. Nach unseren Beobachtungen dagegen sind letztere weder verdickt noch aufgeknävelt, was wir auf S. 92 hervorgehoben haben.

Elastische Fasern kommen im Innern der Bindegewebsherde nach E d e n s nicht vor. Wir müssen diese Angabe insofern bestreiten, als wir sagen müssen, daß, wenn auch elastische Fasern allein hier nicht zu sehen sind, solche doch in Begleitung von Muskelresten recht häufig vorkommen. Dieses weist darauf hin, daß es sich nicht um neugebildete, sondern von der Bronchialwand überbleibende elastische Fasern handelt. Dementsprechend findet man auch keine elastischen Fasern in den sich in das Bronchiallumen vorwölbenden Granulationspfropfen, was auch von W e g e l i n hervorgehoben wird. Die periphere Zone der größeren Herde, die, wie wir gesehen haben, aus den obliterierten Alveolen hervorgehen kann, enthält häufig selbständige, von Muskeln nicht begleitete elastische Fasern, die von den Alveolarsepten abzuleiten sind. Die in der Wand der konzentrisch eingeengten und dadurch mehr oder weniger reduzierten Alveolen verlaufenden elastischen Fasern zeigen nichts Abnormes. Dasselbe läßt sich von den zusammengedrückten Alveolen mit spaltförmigem Lumen sagen.

Riesenzellen.

Wir haben über unsere diesbezüglichen Befunde bereits auf S. 89 berichtet, hier wollen wir nur die alleinstehenden Beobachtungen von V o g e l kurz er-

wählen, der in den von ihm gesehenen Riesenzellen eigentümliche sternförmige Figuren feststellte, die den Eindruck von Kristallen machten und sich färberisch wie Elastin verhielten. Vogel deutet diese Gebilde entweder als zugrunde gehendes Elastin, um das sich Riesenzellen gebildet hätten, oder als irgendwelche von außen her aspirierte Stoffe, die in der Lunge auskristallisiert wären und so die Bildung von Fremdkörperriesenzellen angeregt hätten.

Eosinophile Zellen bei primärer Bronchiolitis obliterans.

Während nach den Angaben von Lange⁹ in der infiltrierten Bronchialwand eosinophile Leukozyten in großen Mengen vorkommen sollen, haben wir übereinstimmend mit Fränkel, sowohl in letzterer wie auch im Bronchialinhalt dieselben nur äußerst selten und spärlich angetroffen.

Ätiologie und Wesen der Bronchiolitis obliterans.

Die bis jetzt mit Sicherheit festgestellten ätiologischen Faktoren der primären Bronchiolitis obliterans sind, wie wir gesehen haben, Ätzung der Bronchiolenschleimhaut und Reizung derselben durch einen Fremdkörper. Damit sind aber erst die Fälle der ersten Gruppe erledigt, während die zweite Gruppe noch immer einer Lösung harrt. Bei der kleinen Zahl der bis jetzt bekannten Fälle müssen wir uns leider vorläufig mit Hypothesen begnügen. Das Vorkommen von Fieber und von Schüttelfrost (erster Fall von Lange), die trübe Schwellung der Leber und der Nieren (ebenderselbe), die Schwellung der Milzknötchen scheinen unseres Erachtens darauf hinzuweisen, daß vielleicht ein bakterieller Ursprung dieser Erkrankung mit gewisser Wahrscheinlichkeit zu vermuten wäre, und wir schließen uns der Meinung von Fränkel an, der glaubt, daß es sich hier um ein abgeschwächtes Virus handeln könnte.

Was das Wesen der primären Bronchiolitis obliterans anbetrifft, so gehört sie nach Fränkel⁴ einer Gruppe von Erkrankungen zu, die sich durch eine besondere Beteiligung des Bronchialepithels auszeichnen. Die zwei anderen zu dieser Gruppe gehörenden Krankheiten sind Asthma bronchiale und Bronchitis fibrinosa. Während bei Asthma, das als ein desquamativer Katarrh zu betrachten ist, die sich abstoßenden Epithelien sofort durch Nachwuchs ersetzt werden, entstehen bei Bronchitis fibrinosa länger oder kürzer andauernde Epitheldefekte, und es kommt zu einer kroupösen Exsudation. Die Bronchiolitis obliterans stellt nach Fränkel die intensivste Oberflächenerkrankung der Bronchialschleimhaut dar. „Hier haben wir es nicht nur mit bleibendem Epithelverlust, sondern, wie die sich anschließende, nach Art eines Granulationsgewebes sich entwickelnde endobronchiale Bindegewebswucherung beweist, zugleich mit einer Abtötung der an das Deckepithel grenzenden oberflächlichsten Schleimhautschicht zu tun“ (Fränkel⁴). Das erste Stadium von Bronchiolitis obliterans bezeichnet Fränkel demnach als nekrotisierende Schleimhautentzündung. Zu ähnlichen Schlüssen gelangt Wegelin¹⁸, der als Ursache für die Entstehung der Bindegewebspfröpfe in den Bronchien eine schwere Schädigung der Bronchialschleim-

haut mit partieller Zerstörung der elastischen Fasern annimmt; das Liegenbleiben des Exsudates in den kleinsten Bronchien, die eine verhältnismäßig sehr enge Passage zwischen den viel weiteren Alveolen und den mittelgroßen Bronchien bilden, betrachtet er dabei als disponierendes Moment. Grundverschieden faßt Hart^{7 8} den Prozeß auf, der das Hauptgewicht bei Bronchiolitis obliterans auf Reizzustände in den äußeren Wandschichten der Bronchien legt. Er weist dabei darauf hin, 1. daß das peribronchiale Gewebe in Proliferation begriffen sein und die muskulös-elastische Ringzone durchbrechen kann zu einer Zeit, wo schwere Schleimhautschädigungen noch nicht zu sehen sind, und 2., „daß man nicht nur bei der primären Bronchiolitis obliterans, sondern auch bei den intrabronchialen Obliterationsvorgängen im Verlaufe von chronischer Pneumonie nur eine kleine Stelle der Wandung in der Art verändert findet, daß wie durch eine Bresche das Bindegewebe sich in das Lumen hineindrängt“. Diese Befunde zeigen nach Hart, daß das Wesen von Bronchiolitis obliterans nicht allein auf einer Läsion der inneren Wandschichten beruhen kann, die im Gegenteil nach seinen Beobachtungen nur eine mittelschwere ist, und daß die Aufmerksamkeit viel mehr auf die Beteiligung und Wucherung des peribronchialen und vielfach auch des periarteriellen Gewebes zu lenken sei. „Vielleicht ist es nicht unrichtig, in der Bronchiolitis obliterans überhaupt eine auf ektobronchialen Wege zustandekommende Affektion zu erblicken und die Bedeutung der Schleimhauterkrankung in einer begünstigenden und allerdings unerläßlichen, vielfach die erstere auch erst verursachenden Rolle zu suchen“ (Hart). Die Wucherung des peribronchialen Gewebes ist nach Hart auf drei Momente zurückzuführen. Sie kann durch eine vom Lumen fortgeleitete Entzündung bedingt sein, sie kann auf einer schweren Alteration der peribronchialen Lymphbahnen und schließlich auf einer Insuffizienz derselben beruhen; das erste Moment kann sich mit den zwei anderen kombinieren. Die Alteration der Lymphbahnen macht die Resorption des Exsudates unmöglich, die liegengebliebenen toten Massen verhindern die Überhäutung mit Epithel und regen die Bindegewebelemente zu Wucherungsvorgängen an. Es kommt zu einer Lymphangitis und Perilymphangitis productiva, welche teils zur Obliteration der Lymphbahnen selbst, teils zur lebhaften Zellwucherung in interstitiellem Gewebe Anlaß geben können. Die Verödung der Lymphbahnen macht Hart überhaupt nicht nur für bronchitische, sondern auch für postpneumonische Indurationsvorgänge verantwortlich und gelangt so zu einer einheitlichen Auffassung von obliterierenden Prozessen in den Lungen. Den Verlust des oberflächlichen Epithels und das Liegenbleiben des Exsudates betrachtet er dabei nur als begünstigende Nebenumstände. Die Beschaffenheit des Exsudates spielt nach Hart nur eine wenig wichtige Rolle. „Das Vorhandensein fibrinhaltiger Exsudatmassen in den der Obliteration verfallenen Räumen ist kein unerläßliches Erfordernis; auch bei einfachen Desquamationsprozessen und eitrigen Entzündungen kann eine obliterierende Bindegewebsproliferation einsetzen“ (Hart). Jedenfalls gibt er zu, daß das fibrinöse Exsudat ein besonders günstiges Substrat für die Organisation darstellt. Wenn wir jetzt unsere Meinung äußern dürften, so müssen

wir sagen, daß wir uns der Auffassungsweise von Hart anschließen. Auch wir sind auf Grund unserer Beobachtungen zu der Überzeugung gekommen, daß die verhältnismäßig geringen Schleimhautveränderungen, die wir im Gegensatz zu Fränkel sich nirgends bis zur Nekrose steigern gesehen haben, das Wesentliche des Prozesses nicht darstellen können. Der Umstand dagegen, den auch wir vielfach festgestellt haben, daß das peribronchiale Gewebe eine granulationsartige Umwandlung in Bronchiolen zeigen kann, die nur eine Epitheldesquamation aufweisen und von jedem Exsudat und von jeder Organisation frei sind, und daß in den Bronchiolen mit Organisationsvorgängen nur kurze Abschnitte der Wand in der oben beschriebenen Weise verändert sind, scheinen uns darauf hinzuweisen, daß die Hauptläsion außerhalb der Bronchiolenschleimhaut zu suchen ist. Die kleinzellige Infiltration und die Wucherung, also kurz gesagt, der Reizzustand des peribronchialen Gewebes, das so zahlreiche Lymphbahnen einschließt, die ausgesprochene kleinzellige Infiltration des perivaskulären Bindegewebes eben an der an den Bronchus anstoßenden Seite, die hie und da beobachtete Erweiterung und pralle Anfüllung mit Lymphzellen der perivaskulären Lymphspalten, schließlich die sich später einstellende diffuse Wucherung des gesamten Lungenstroma, alles das führt uns vielmehr zu der Annahme, daß es sich um produktive Vorgänge um die Lymphbahnen herum handeln muß. Wir stellen uns vor, daß dieselbe Noxe — ätzende Dämpfe, mechanischer Reiz, abgeschwächtes bakterielles Virus — gleichzeitig eine Exsudation an der Bronchiolenschleimhaut und einen Reizzustand der peribronchialen Lymphbahnen zur Folge haben kann. Die Schleimhautveränderungen betrachten wir dabei, als unerläßlich zur Entwicklung der Obliterationsvorgänge, weil 1., damit letztere einsetzen können, der Epithelüberzug defekt sein muß und weil 2. das Exsudat eine nicht zu unterschätzende Anregung auf die Bindegewebswucherung auszuüben scheint. Bei intakter Schleimhaut wäre wohl eine diffuse Bindegewebswucherung in der Lunge denkbar, aber eine Obliteration des Bronchiallumens konnte auf keinen Fall zustandekommen. Die Fälle von Galdi und Wegelin beweisen zwar, daß Obliterationsvorgänge auch bei fehlendem Fibrin sich einstellen können, aber auch dort lag eine Entblößung der Wand vom Epithel und zelliges Exsudat vor. Aus den Präparaten unseres Falles geht es deutlich hervor, daß die zuerst an dem peribronchialen Gewebe einsetzenden Wucherungserscheinungen sich allmählich auf die adventitiellen Gefäßscheiden des Lungeninterstitiums und bis auf die Pleura ausdehnen können, was unseres Erachtens ein neuer Beweis dafür ist, daß wir es mit einem Proliferationsprozeß an dem Lymphbahnsystem der Lunge zu tun haben. Diese Erwägungen stehen nicht vereinzelt da, vielmehr ist seit Kösters Untersuchungen die Beteiligung der Lymphbahnen bei den chronischen interstitiellen Entzündungsprozessen allgemein bekannt und anerkannt.

Am Schlusse dieser Arbeit möchte ich noch einen Punkt besprechen, noch eine Frage uns vorlegen: Stellt die primäre Bronchiolitis obliterans eine besondere Erkrankungsform der Bronchien, eine Krankheit sui generis dar, oder handelt

es sich nur um einen pathologischen Prozeß, der bei den verschiedensten Erkrankungen der Lunge unter gewissen Bedingungen zur Geltung kommen kann? Letztere Ansicht vertritt Hart, der sich dabei auf die Beobachtungen stützt, daß nicht nur fließende Übergänge von der isolierten Bronchiolitis obliterans zur Bronchopneumonia obliterans des Alveolarlumens vorkommen, sondern daß sich auch solche zu den in Induration ausgehenden lobären fibrinösen Pneumonien finden können. Die Auffassungsweise von Hart scheint uns jedoch unrichtig, und wir glauben, daß das Vorkommen von sekundärer Bronchiolitis obliterans und von Mischformen, wie sie Hart bei Lungeninduration nach Masern festgestellt hat, wo neben einer Bronchiolitis obliterans eine Pneumonia obliterans zu sehen war, keineswegs die Tatsache aufheben, daß von Lange ein typischer, auf die Bronchiolen beschränkter Krankheitsprozeß gefunden worden ist, den wir im Gegensatz zu den sekundär im Verlaufe anderseitiger Erkrankungen der Lunge vorkommenden endobronchialen Obliterationsvorgängen als primäre Bronchiolitis obliterans bezeichnen möchten.

Literatur.

1. Aldinger, Zur Histologie der indurierenden fibrinösen Pneumonie. Münch. med. Wschr. Nr. 24, 1894; Nr. 10, 1895. — 2. Edens, Über Bronchiolitis obliterans. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 85, 1906. — 3. A. Fränkel, Klinische und anatomische Mitteilungen über indurative Lungenentzündung. D. med. Wschr. — 4. Derselbe, Über Bronchiolitis fibrosa obliterans nebst Bemerkungen über Lungenhyperämie und indurierende Pneumonie. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 73, 1902. — 5. Fr. Galdi, Über einige von den gewöhnlichen abweichende Pneumonieformen. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 75, 1903. — 6. M. Herbig, Beiträge zur Histologie der Lungeninduration. Virch. Arch. Bd. 136, 1894. — 7. Karl Hart, Anatomische Untersuchungen über die bei Masern vorkommenden Lungenerkrankungen. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 79, 1904. — 8. Derselbe, Über die bronchitischen und postpneumonischen Obliterationsprozesse in den Lungen. Virch. Arch. Bd. 193, 1908. — 9. Lange, Über eine eigentümliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen (Bronchitis et Bronchiolitis obliterans). D. Arch. f. klin. Med. Bd. 70, 1901. — 10. Klopstock, Über eine eigentümliche Form totaler produktiver interstitieller Pneumonie neben subakuter Leberatrophie im Kindesalter. Virch. Arch. Bd. 192, 1908. — 11. Kohn, Zur Histologie der indurierenden, fibrinösen Pneumonie. Münch. med. Wschr. 1893. — 12. Müller, Erkrankungen der Bronchien. D. Klinik Bd. 4, Abt. 1. — 13. H. Ribbert, Über den Ausgang der Pneumonie in Induration. Virch. Arch. Bd. 156, 1899. — 14. Schmorl, Verh. d. D. Path. Ges. Dresden. 11. Tagung. 1907. — 15. F. Steinhäus, Histologische Untersuchungen über die Masernpneumonie. Ziegl. Beitr. Bd. 29, 1901. — 16. K. Vogel, Zur Histologie der Pneumonia fibrosa chronica. Ziegl. Beitr. Bd. 28, 1900. — 17. Joemann und Molbrecht, Über seltenere Erkrankungsformen der Bronchien nach Masern und Keuchhusten. Ziegl. Beitr. Bd. 36, 1904. — 18. Carl Wegelin, Über Bronchitis obliterans nach Fremdkörperaspiration. Ziegl. Beitr. Bd. 43, 1908. — 19. Pernice, Sull endobronchite chroniche vegetante et obliterante, Referat: Ztbl. f. path. Anat. Nr. 15, 1907. — 20. Karl Vogel, Über eigenartige Fremdkörperriesenzellen bei Bronchiolitis obliterans. Virch. Arch. Bd. 206, 1911.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

- Fig. 1. 1. Intrabronchialer Granulationspropp. 2. Exsudatreste. 3. Wucherndes und granulationsartig umgewandeltes peribronchiales Gewebe. 4. Muskelschicht. 5. Epithel. 6. und 7. Ödemflüssigkeit in Lungenalveolen. Das Präparat enthält reichliches Kohlenpigment. Zeiss, Okul. 3, Obj. AA.
- Fig. 2. 1. Desquamiertes Bronchialepithel. 2. Muskelschicht. 3. Wucherndes und granulationsartig umgewandeltes peribronchiales Gewebe. 4. Komprimierte und epithellose Lungen-

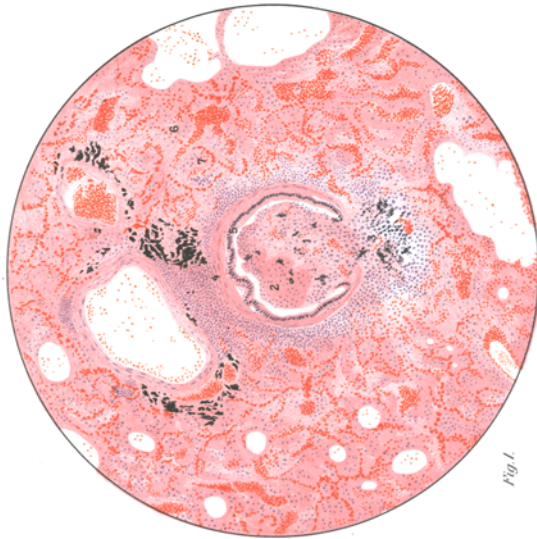


Fig. 1.

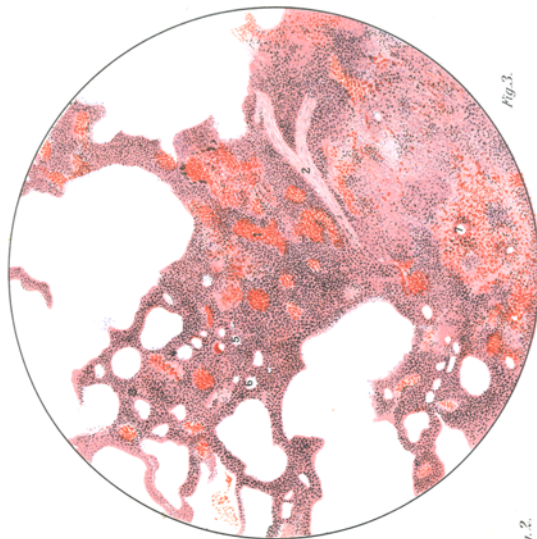


Fig. 3.

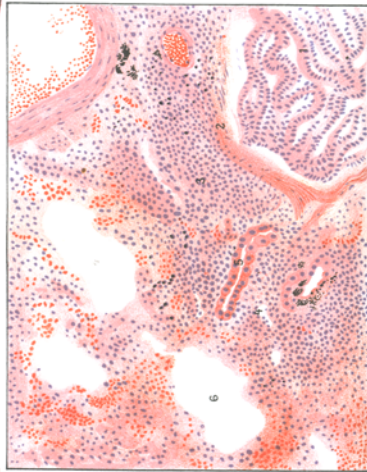


Fig. 2.

alveole. 5. Zusammengedrückte, mit Epithel ausgekleidete Lungenalveole. 6. Nicht komprimierte Lungenalveole. Zeiss, Okul. 3, Obj. C.

Fig. 3. 1. Großer Granulationsherd. 2. Bündel glatter Muskelfasern. 3. und 4. Verdickte Alveolarsepten. 5., 6. und 7. Konzentrisch (von außen her) eingengte Lungenalveolen. Zeiss, Okul. 3, Obj. AA.

VIII.

Die Peribronchiolitis chronica nodosa des Rindes.

Von

Dr. med. et phil. Robert Hintze.

(Hierzu 4 Textfiguren.)

Mehrfach hatte ich im Laufe der letzten Jahre Gelegenheit, Rinderlungen mit merkwürdigen Veränderungen zu untersuchen und der Bitte der Herren Einsender um eine Diagnose zu entsprechen. Die einen waren nicht sicher, ob das etwas wechselnde, später genauer beschriebene Krankheitsbild irgendwelche Beziehungen zur Lungenseuche hat; die anderen wollten wissen, ob es der Tuberkulose zuzurechnen sei.

In den Lehrbüchern der Tierpathologie ist Genaueres nicht zu finden. Da außerdem das Krankheitsbild nicht häufig gefunden zu werden scheint, so ist die Unsicherheit der Herren Untersucher wohl zu verstehen.

Wenige Tage nach meinem Eintritte in das Pathologische Institut der Berliner tierärztlichen Hochschule wurde eine Rinderlunge eingesandt, von der ich folgenden Befund aufnahm:

Die Zwerchfellappen sind beiderseits von glatter spiegelnder Pleura überzogen, überall lufthaltig und blaßrosenrot gefärbt. Das interlobuläre Gewebe ist wabig gebaut, die einzelnen Lobuli sind leicht gegeneinander zu verschieben. Die beiden mittleren Lungenlappen der rechten Seite und der Mittellappen der linken Seite sind verwaschen rötlichgrau gefärbt und fühlen sich derb an. Die Lobuli sind gegeneinander fast gar nicht mehr verschieblich. Das interlobuläre Gewebe bildet teils schmalere, teils breitere derbe, narbige weißgraue Streifen. Das Gewicht der Lappen ist stark vermehrt. Die Pleura über den Mittellappen ist trüb, verdickt, narbig geschrumpft und mit dem unter ihr liegenden Lungengewebe fest verwachsen. Die Schleimhaut der größeren Bronchien ist trübe und mit etwas zähem, graurötlichem Sekret bedeckt. Über die Schnittflächen des Lungengewebes sind zahlreiche graue Knötchen von etwa Mohn- bis Hirsekorngröße verteilt, die auf den ersten Blick völlig den Miliartuberkeln gleichen. Nur fällt auf, daß fast stets in der Mitte dieser vermeintlichen Tuberkel ein feines Lumen wahrzunehmen ist, das manchmal nur mit Mühe erkannt werden kann. Oft ist dieses Lumen zu erkennen durch eine Anhäufung von Kohlestaub.

Die Knötchen liegen meistens einzeln, seltener zu kleinen Gruppen vereinigt. Bei Anordnung zu Gruppen läßt sich öfter überhaupt kein Lumen nachweisen. Diese Knötchen, welche so sehr den Tuberkeln bei chronischer Miliartuberkulose der Lunge gleichen, sind auch sehr zahlreich in den Spitzenlappen zu finden, welche im übrigen die stärksten Abweichungen vom normalen zeigen. Hier ist nämlich beiderseits das früher lufthaltige Lungengewebe zum großen Teil in derbes graurötliches Gewebe umgewandelt worden, das in seinem Aussehen an Schweinefleisch erinnert. Das interlobuläre Gewebe ist teilweise in breite weiße Stränge von Narbengewebe verwandelt,