

Aus dem Pathologischen Institut des Katharinenhospitals in Stuttgart  
(Direktor: Prof. Dr. MARTHA SCHMIDTMANN).

## **Pathologisch-anatomische Studien an der operativ entfernten Lunge\*.**

Von

**M. SCHMIDTMANN, R. SAUER, G. LIEBALDT und H. DICK.**

Mit 17 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 1. März 1952.)*

### **Vorwort.**

Jede neue Methode in der Medizin führt zu neuen Erkenntnissen und wirft neue Probleme auf. Der ungeheure Aufschwung, welchen die Thoraxchirurgie, insbesondere die Lungenchirurgie, in den letzten Jahren genommen hat, ermöglicht es dem Pathologen, manchen Fragen nachzugehen, die er früher nicht bearbeiten konnte. Man wird vielleicht meinen, daß bei den Sektionen ein so reiches Material an Lungen von Menschen jeden Lebensalters anfällt, daß die anatomische Untersuchung nichts Neues bieten kann, insbesondere weil durch die genaue klinische Untersuchung vor der Operation in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose feststeht. Diese Meinung ist irrig.

Das Studium der operativ gewonnenen Lunge wird sich mit ganz anderen Fragen beschäftigen als die Untersuchung von Sektionsorganen. Bei der Untersuchung von Leichenorganen steht, soweit man sich nicht mit irgendeiner Spezialfrage beschäftigt, die Klärung der Todesursache im Mittelpunkt der Betrachtung, die Lungen werden im Rahmen des Ganzen untersucht. Bei allen Untersuchungen am Sektionsmaterial muß man in Kauf nehmen, daß die Lungen mehr oder minder hochgradige Fäulniserscheinungen aufweisen und daß wir die Lungenerkrankungen in dem Stadium zu sehen bekommen, in welchem die Krankheit den Tod herbeigeführt hat.

Demgegenüber kann die operativ entfernte Lunge lebenswarm in die Fixierungsflüssigkeit gelangen, so daß wir unsere Untersuchungen an Material, welches frei von Fäulniserscheinungen ist, vornehmen können. Lungenoperationen gehören zu den großen chirurgischen Eingriffen, sie können moribunden Patienten nicht zugemutet werden. Infolgedessen bekommen wir bei dem operativ gewonnenen Material ein ganz anderes Krankheitsstadium zur Beobachtung als beim Sektionsmaterial. Von ganz besonderer Bedeutung für unsere Untersuchungen ist aber, daß die

\* Herrn Prof. Dr. L. ZUKSCHWERDT zum 50. Geburtstag.

Patienten vor der Operation genauestens durchuntersucht sind und wir dadurch in die Lage versetzt werden, klinischen und anatomischen Befund in einer Weise zu vergleichen, wie dieses beim Sektionsmaterial nie möglich ist. Es stellt also das Operationsgut der Lungenchirurgie ein ganz besonderes Untersuchungsmaterial dar, welches natürlich nur auswertbar ist, wenn eine genügend große Anzahl von Lungen von ein und demselben Pathologen untersucht wird. Für die Überlassung seines Operationsgutes sind wir daher Herrn Prof. ZUKSCHWERDT zu großem Dank verpflichtet.

Die Indikation zur Entfernung von Lungenabschnitten oder einer ganzen Lunge wird durch verschiedene Krankheitszustände gegeben. An erster Stelle ist der Bronchialkrebs zu nennen, der durch die moderne Chirurgie in eine operable Erkrankung gewandelt worden ist.

An zweite Stelle sind verschiedene Formen chronisch-entzündlicher Erkrankungen zu stellen, unter welchen Eiterungen bei Bronchiektasien eine besondere Stellung einnehmen, handele es sich um angeborene oder erworbene Bronchiektasen. Neben unspezifischen entzündlichen Erkrankungen geben auch bestimmte Formen von Lungentuberkulose den Anlaß, operativ einzugreifen.

Nicht in den Kreis unserer Betrachtungen seien Lungenoperationen zur Entfernung von Geschossen, von Lungencysten und Ähnliches einbezogen.

Was können wir nun von der anatomischen Untersuchung der Lungen bei den verschiedenen Krankheitszuständen erwarten?

Operationen von geschwulstkranken Lungen werden erst vorgenommen, wenn klinisch das Vorliegen einer Geschwulst sichergestellt ist. Es wird daher die anatomische Untersuchung der Geschwulstlunge für die Fragen der Entstehung der Lungengeschwülste keine wesentlich neuen Erkenntnisse erwarten lassen. Hier werden die Aufgaben zunächst denen entsprechen, die dem Pathologen auch sonst in der Beurteilung operativen Geschwulstmaterials erwachsen: Diagnostik und eventuelle Beurteilung sekundärer, durch das Geschwulstwachstum hervorgerufener Krankheitszustände sowie anatomische Revision der Resektionsstelle. Der Pathologe wird aber bei der Diagnostik der Lungengeschwülste vom Kliniker in anderer Weise beansprucht; er soll durch die Untersuchung des Sputums, eventuell auch durch Untersuchung probeexcidierten Materials, die Diagnose: Lungengeschwulst sichern helfen. Inwieweit derartige Sputumuntersuchungen brauchbare Ergebnisse liefern, soll durch eine Zusammenstellung unseres bisherigen Untersuchungsmaterials dargetan werden.

Die Untersuchung von Lungen, welche wegen unspezifischer chronisch-entzündlicher Veränderungen entfernt wurden, bietet eine Fülle anatomischer Aufgaben. Es kommen hier ja vor allem die Lungen mit

chronischen Bronchiektasenerkrankungen in Frage. Bei dieser Erkrankung können wir 2 Arten von Bronchialerweiterungen unterscheiden, die angeborenen und die erworbenen Bronchiektasen. Bei den letzteren ist die Entstehungsursache häufig vollkommen im Dunkeln, hier bietet die anatomische Untersuchung der operativ entfernten Lunge durch den Vergleich mit der Röntgenuntersuchung dem Anatomen ein völliges Neuland.

Eine ganz besondere Bedeutung kommt unter dem Operationsmaterial der Untersuchung tuberkulöser Lungen zu. In den meisten Fällen sind es offene Tuberkulosen, welche eine Indikation zur Operation geben. Die Operation erfolgt wohl ausnahmslos erst dann, wenn durch eine konservative Therapie nicht die gewünschte Besserung zu erzielen war.

Die Vorgeschichte der einzelnen Operationsfälle ist eine sehr verschiedene. So bekommen wir Lungen, wenn ich so sagen darf, mit einer sehr verschiedenen Anamnese zur Untersuchung und können aus dem Vergleich der Befunde zu manchen Fragen Stellung nehmen, die wir am Sektionsmaterial überhaupt nicht beurteilen können.

Die heute zur Veröffentlichung kommenden Mitteilungen stellen einen ersten Bericht über die von uns durchgeführten anatomischen Untersuchungen des Lungenmaterials der Göppinger Zentralkliniken dar. Sie beschäftigen sich mit den oben skizzierten Fragestellungen.

## **I. Die Verwertbarkeit anatomischer Sputumuntersuchungen in der Diagnostik des Bronchialkrebses.**

Von

**M. SCHMIDTMANN und R. SAUER.**

Die moderne Operationsmöglichkeit des Lungenkrebses erfordert, wie immer wieder betont wird, eine verfeinerte Frühdiagnose der Erkrankung. Während früher ein kirschgroßer oder sogar pflaumengroßer Tumorschatten im Röntgenbild als Frühsymptom des Lungenkrebses angesehen wurde, sucht jetzt der Röntgenologe aus kleinsten Abweichungen von der Norm Rückschlüsse auf das eventuelle Vorhandensein einer kleinen Lungengeschwulst zu ziehen. Dabei stehen ihm vielseitigere Methoden zur Verfügung als früher (Tomogramm und Bronchographie — s. RÖMMELT). Trotzdem bleiben einzelne Fälle übrig, in welchen der Röntgenologe keine sichere Diagnose stellen kann. In solchen Fällen sucht man nach Hilfsmethoden, und es entstand die Frage, ob anatomische Untersuchungen des Sputums eine brauchbare Ergänzung zu den klinischen Befunden bilden würden.

So erhalten die Pathologen in zweifelhaften Fällen Sputumproben übersandt, meist mit der Bitte, das Sputum auf „Tumorzellen“ zu

untersuchen. Eine Untersuchung auf „Tumorzellen“ ist allerdings, wie jeder Pathologe angeben wird, nicht möglich, da es kein sichtbares Merkmal im histologischen Präparat für die Geschwulstnatur einer einzelnen Zelle gibt. Man kann also das Vorliegen einer Geschwulst nicht aus der Untersuchung einer aus dem Gewebsverband gelösten Zelle erschließen, sondern nur aus dem Vorkommen von entsprechenden Zellverbänden.

In den letzten Jahren haben wir zahlreiche Sputa zur Untersuchung erhalten und uns bemüht, durch die mikroskopische Untersuchung das Krankheitsbild zu klären. Die Bezeichnung *cytologische* Untersuchung wird absichtlich vermieden, weil es — wie oben ausgeführt — dem Anatomen nicht möglich ist, eine „Geschwulstzelle“ von einer anderen isolierten Zelle sicher zu unterscheiden. Man wird daher gewisse Zweifel haben, ob Sputumuntersuchungen überhaupt einen diagnostischen Wert haben. Um diese Frage zu beantworten, ist es zweckmäßig, einmal das bisher Untersuchte zusammenzustellen und die einstigen Diagnosen mit den Operations- bzw. Sektionsbefunden zu vergleichen, um danach den Wert der Methode zu beurteilen.

Unserer Besprechung legen wir von den Untersuchungen der letzten Jahre 1. solche zugrunde, die sich an Hand des Operationsbefundes oder des Sektionsergebnisses auf ihre Richtigkeit nachprüfen lassen, 2. Fälle, bei denen der klinische Verlauf eine Diagnose sicherte, eine Operation aber nicht vorgenommen wurde.

In der tabellarischen Übersicht wird die Sputumdiagnose dem endgültigen Befund gegenübergestellt. Dabei ergibt sich folgendes:

In 50 Fällen von sicheren Lungenkrebsen wurde bei der histologischen Untersuchung des Sputums in 35 Fällen die Diagnose Krebsverdacht oder Krebs gestellt, in 15 Fällen wurde kein Krebsgewebe gefunden. Bei 10 krebsfreien Fällen wurde ein Krebsverdacht geäußert. Insgesamt wurde also in 35 von 50 Krebsfällen aus dem Sputum dem Kliniker der richtige Hinweis gegeben.

Warum konnten wir nicht in allen Fällen die richtige Diagnose stellen, und worauf gründen wir die Diagnose?

Alle neuen Methoden erfordern zunächst das Sammeln einer gewissen Erfahrung, und zwar sowohl in bezug auf die Technik als auch in bezug auf die Diagnostik.

Die ersten Sputa haben wir nach sehr verschiedenen Färbemethoden untersucht, vor allem auch die Methode von PAPANIKOLAOU erprobt. Wir kamen hierbei zu dem Ergebnis, daß jede Färbung, welche eine distinkte Kernfärbung liefert, zur Geschwulstdiagnostik herangezogen werden kann und daß wir durch die Anwendung der Methode von PAPANIKOLAOU in keinem Fall bessere Resultate erzielten als mit einer guten Hämatoxylin-Eosinfärbung. In einzelnen Fällen war mit einer

van Gieson-Färbung eine bessere Darstellung der Gewebestruktur zu erreichen.

Bei der Beurteilung ist es weniger wichtig, auf Einzelheiten der Zellstruktur zu achten, als auf die Besonderheiten des Epithelverbandes. Man wird sich bei der Betrachtung eines größeren Epithelverbandes zunächst fragen, welchen normalen Epithelien die im Sputum gefundenen entsprechen, ob es sich um große Mundepithelien, um Epithelien der Luftröhre oder der Bronchen handelt; bei einzelnen Zellen wird man auch an Alveolarzellen denken müssen. Normale Mundepithelien bilden häufig größere Verbände im Sputum, die sich dadurch auszeichnen, daß die großen Zellen sehr regelmäßig gelagert sind. Man kann mitunter sehr große Fetzen von Mundepithel im Sputum finden, muß aber dabei bedenken, daß normalerweise im Speichel sich größere, von der umfangreichen Oberfläche der Mundschleimhaut abgestoßene Verbände finden können. Im Bronchus finden sich derartige Verbände großer Epithelien nicht. Der Bronchus enthält normalerweise eine Cylinderepithelauskleidung, die bei chronischer Entzündung häufig metaplasiiert und sich in ein geschichtetes Plattenepithel umwandelt. Finden sich im Sputum Gewebsverbände, die aus kleineren Epithelien bestehen, so muß man sich zunächst überlegen, ob derartige Verbände sich bei entzündlichen Erkrankungen von der Bronchialwand lösen können. Findet man nun Epithelverbände, die mit der normalen Struktur des Bronchialepithels nicht mehr übereinstimmen, möglicherweise auch Gefäße enthalten, so muß man sich die Frage vorlegen, was für einem Geschwulstgewebe sie angehören können. Am leichtesten ist die Diagnose, wenn man es mit einem verhornenden Plattenepithelkrebs zu tun hat, da die Hornperlen bereits eine sichere Geschwulstdiagnose gestatten. Auch die kleinzelligen Bronchialkrebse sind leicht zu diagnostizieren, wenn sich ein kleines Geschwulststückchen in dem Auswurf findet. In dieser Weise kann man bei genügender Erfahrung in einzelnen Fällen zu einer gesicherten Krebsdiagnose kommen. Nicht diagnostizierbar sind im Sputum solche Krebse, die infiltrierend in das anliegende Gewebe eindringen und oberflächlich nicht zerfallen. Hier bringt nur die Probeexcision die Klärung. Ein derartiger Fall sei hier angeführt:

Ein 50jähriger Mann, der seit 1945 an Husten und zunehmender Schwäche litt, hatte bei verstärktem Husten seit 1951 reichlich Auswurf sowie Schmerzen auf der rechten Brustseite. Im Bronchogramm war nur eine teilweise Füllung der Unterlappenspitze möglich. Die ersten Sputumuntersuchungen und auch eine erste Probeexcision ließen nichts von Geschwulstgewebe erkennen. Erst in einer zweiten Probeexcision wurde eine krebsige Lymphangitis gefunden sowie Stückchen eines teils soliden, teils adenomatösen Krebses. Bei der Untersuchung des Lungenpräparates wurde zunächst die Geschwulst noch nicht entdeckt, da die Lunge von ausgedehnten Schwielen durchsetzt wird. Erst nach längerem Suchen und Anfertigen von Schnitten aus der Gegend der röntgenologisch am schwersten veränderten Stelle gelang es, einen kleinen Bronchialkrebs zu finden, der sich aus

kleinen Epithelzellen zusammensetzt, die vorwiegend in den Lymphspalten der Bronchialwand gelegen sind.

Wie oben erwähnt, haben wir in 10 Fällen im Sputum Krebsverdächtiges gesehen, die Untersuchung der Lunge jedoch bestätigte diese Vermutung nicht; es fand sich keine Lungengeschwulst.

Betrachten wir nun diese Fehldiagnosen: In einem Fall wurde die Diagnose gestellt, weil das Sputum reich an verschiedenartigen Epithelien war und unter den Epithelverbänden größere vorhanden waren, deren Zellen degenerative Veränderungen im Plasma aufwiesen. Hier hatte also der Epithelreichtum und die Verschiedenartigkeit der einzelnen Zellen zu der Krebsdiagnose geführt. Eine reichliche Einschwemmung von Leukocyten war wohl bemerkt worden, es wurde ihr aber nur der Wert einer sekundären Erkrankung beigemessen. Die Untersuchung des Operationspräparates zeigte, daß eine eigenartige Form von Entzündung vorlag. Hierbei kam es zur Metaplasie des Epithels. Häufig bildet ein dickes geschichtetes Epithel die Bronchialauskleidung. Von diesem Epithel können sich größere Verbände unter dem Einfluß der Entzündung lösen und eine Geschwulst vortäuschen. Bei dieser Untersuchung wurde der Fehler gemacht, daß im wesentlichen die Beschaffenheit der einzelnen Zelle betrachtet, dabei aber versäumt wurde, sich zu überlegen, ob derartige Zellen und Verbände in einer entzündlich-veränderten Schleimhaut nicht auch vorkommen können. Es genügt also nicht für die Krebsdiagnose, daß Epithelverbände gesehen werden, sondern man muß sich die Frage vorlegen, ob die vorhandenen Epithelverbände noch normalerweise an irgendeiner Stelle des Atemweges in dieser Gestalt vorkommen können. Nur wenn diese Möglichkeit mit aller Sicherheit auszuschließen ist, können wir die Diagnose Krebs stellen. Wenn man streng nach dieser Regel verfährt, lassen sich Fehldiagnosen bei Erkrankungen an Lungenkrebs weitgehend vermeiden. Andererseits sind in unserem Material auch Fälle vorhanden, wo bei bestehendem Lungenkrebs keine Krebsverbände im Sputum nachgewiesen werden konnten und sich trotzdem bei der Sektion eine Geschwulst erkennen ließ. Hier liegen meist besondere anatomische Veränderungen vor, welche das Übertreten des Geschwulstgewebes in das Bronchialsekret verhindern. So fanden wir bei einer Sektion (Sekt.-Nr. 225/51 p) eines Patienten, von welchem wir mehrmals Sputum untersucht hatten, ohne etwas Krebsverdächtiges zu finden, einen etwa kirschgroßen Krebs des Bronchus antero-basalis im rechten Unterlappen. Die kleinzelligen Epithelwucherungen erstreckten sich auf die Lymphbahnen der Bronchialwand und drangen von hier in das anliegende Gewebe vor. Die oberflächliche Epithelschicht zeigte weder einen Zerfall, noch wurden Zellen in den Bronchus abgeschieden.

Im Gegensatz hierzu wurde ein Fall von oberflächlich stark zerfallendem Krebs nicht diagnostiziert, weil im Sputum alles von dichten leukocyten Infiltraten überdeckt wurde. Aus einer Nekrose allein ist ein Geschwulstwachstum nicht zu diagnostizieren. Zuweilen findet man bei der ersten Untersuchung keinen Anhalt für das Vorliegen eines Krebses. Bei weiteren Untersuchungen kann trotzdem mitunter noch ein Krebs nachgewiesen werden. Es ist daher anzuraten, bei Weiterbestehen des klinischen Verdachtes, mehrfach das Sputum zu übersenden oder eine gezielte Absaugung des Sekretes vorzunehmen. Insgesamt wurde in unseren Fällen fünfmal erst bei mehrmaliger Sputumuntersuchung die richtige Diagnose gestellt.

Es muß schließlich noch darauf eingegangen werden, daß in einer Reihe von Fällen das übersandte Sputum fast unbrauchbar war, z. B. eingetrocknet. In anderen Fällen waren im Sputum Verunreinigungen zu sehen, besonders reichlich fanden sich solche im gezielt abgesaugten Bronchialsekret, wenn die Absaugung erst im Anschluß an die Bronchographie vorgenommen wurde. In diesen Fällen überdeckten die Kontrastmittelreste sämtliche Zellen und es war technisch nicht möglich, irgendeine Diagnose zu stellen.

Führen die Sputumuntersuchungen zu keinem einwandfreien Ergebnis, so wird uns häufig Probeexcisionsmaterial übersandt, welches bei Bronchoskopie gewonnen wurde. Im allgemeinen erhalten wir hier natürlich größere Gewebstückchen, häufig echte kleine Geschwulststückchen, an welchen die Diagnose leicht zu stellen ist. Aber nicht jede Geschwulst ist leicht erreichbar: Wir können Gewebe erhalten, das oberhalb der eigentlichen Geschwulst excidiert wurde und daher histologisch völlig unverdächtig erscheint. Wir können mitunter nur den auf dem Gewebe befindlichen Schleim, vermengt mit einigen Zellen erhalten oder einzelne Gewebsbestandteile, eine Gruppe von Schleimdrüsen, ein Stückchen Knorpel, ein wenig Bindegewebe usw.

Es kann sogar vorkommen, daß die Probeexcision kein brauchbares Material zutage fördert, die gleichzeitig vorgenommene Absaugung des Bronchussekretes oder aber wiederholte Untersuchungen des Sammel-sputums den Krebsverdacht bestätigen. Dies ist unter unseren Untersuchungen zweimal vorgekommen.

Fassen wir unsere Erfahrungen mit den Sputumuntersuchungen der letzten Jahre zusammen, so kommen wir zu folgendem Ergebnis:

Es ist nicht möglich, auf Grund von Veränderungen der einzelnen Zellen im gefärbten Sputumpräparat einen Krebs zu diagnostizieren, z. B. auf Grund des Verhaltens der Kerne zum Protoplasma oder dergleichen. Eine Geschwulst ist nur diagnostizierbar, wenn wir einen entsprechenden Zellverband im Sputum finden.

Die Beurteilung der Zellverbände erfordert eine besondere Ertanrung; wir haben im Beginn der Untersuchungen manche Fehldiagnose gestellt, welche wir später mit Sicherheit vermieden hätten, und zwar habe ich den Eindruck, daß man im Anfang größere Epithelverbände gern als Geschwulstzellverbände ansieht, die jedoch einer normalen Schleimhaut entstammen. Man muß sich bei jeder Beurteilung sehr genau räumlich vorstellen, ob ein gefundener Epithelverband in ein normales Schleim-

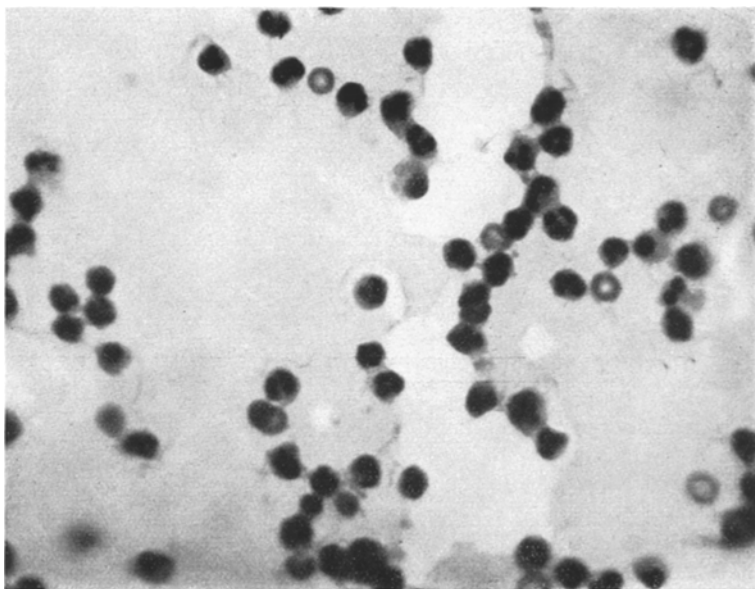


Abb. 1. Rein eitriges Sputum.

hautbild hineinpassen würde. Dabei darf man nicht außer acht lassen, daß im Sammelsputum sich auch Verbände von Mundepithelien finden können.

Ein gezielt gut abgesaugtes Sputum schränkt die Möglichkeit des Irrtums wesentlich ein. Sputa, welche durch die gezielte Absaugung erst nach einer Bronchographie gewonnen werden, sind meist so stark verunreinigt, daß sie für die Diagnostik unbrauchbar sind.

Eine besondere Schwierigkeit in der Diagnostik bieten Geschwülste, welche mit einem starken Gewebszerfall und sekundärer Entzündung einhergehen. Hier überlagern die Eiterzellen alles übrige, so daß eine Diagnose am Sammelsputum meist nicht möglich ist. In derartigen Fällen führt die Untersuchung eines gut abgesaugten Bronchialsekretes oder einer Probeexcision weiter. Ferner sind solche Geschwülste nicht diagnostizierbar, welche subepithelial infiltrativ wachsen und keine



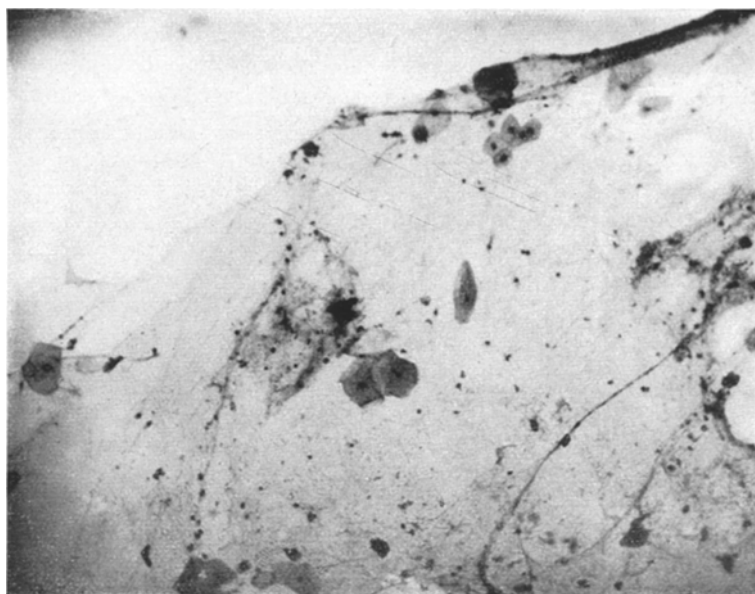


Abb. 2. Mundepithelien; keine Krebszellen.

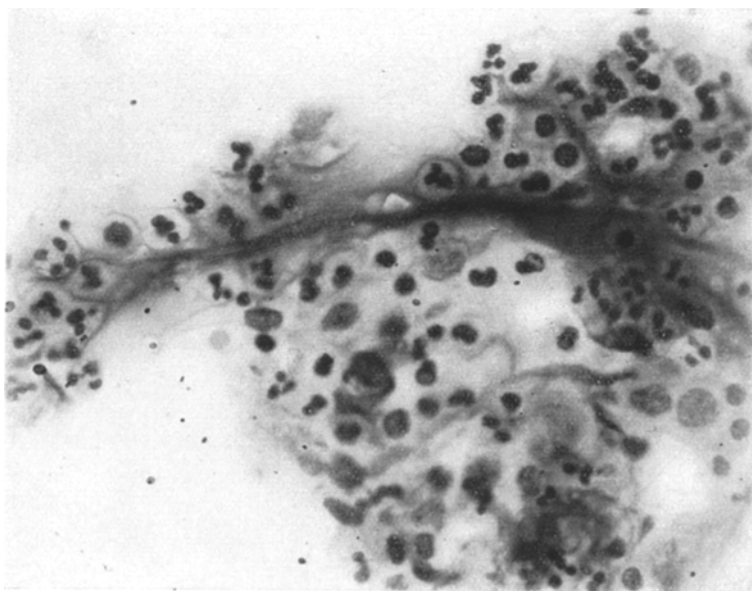


Abb. 3. Zwischen zahlreichen Eiterzellen ein Epithelverband mit kleinen Gefäßen und papillärer Anordnung des Epithels. — Krebs.

Geschwulstbestandteile in die Lichtung des Bronchus abstoßen. Man muß sich also von vornherein darüber klar sein, daß auch bei bester Diagnostik ein Teil der Lungentumoren der Sputumdiagnostik auf Grund anatomischer Besonderheiten entgehen wird.

Man kann daher die Sputumuntersuchung zur Diagnose des Bronchialkrebses nur als eine ganz bescheidene Hilfsmethode in die Gesamtuntersuchung einfügen. Sie ist nur verwertbar unter Berücksichtigung aller übrigen klinischen Untersuchungsergebnisse.

---

## II. Die Bronchusstenose.

Von

M. SCHMIDTMANN.

Langanhaltende, therapeutisch schlecht beeinflussbare unspezifische Eiterungen der Lunge sind häufig Folgen einer chronischen Entzündung erweiterter Bronchen, sog. Bronchiektasen.

Bronchiektasen entstehen auf Grund angeborener Fehlbildungen, die zu einer funktionellen Minderwertigkeit der Bronchialwand führen; sie können sich aber auch im Anschluß an entzündliche Erkrankungen der Lungen ausbilden. Man kann danach angeborene und erworbene Bronchiektasen unterscheiden. Der Kliniker ist geneigt, die Mehrzahl der Bronchiektasen im Kindesalter und bei jugendlichen Individuen als angeboren anzusehen, die Bronchialerweiterungen im höheren Lebensalter als erworben zu betrachten.

Für den Anatomen bringt die histologische Untersuchung die Entscheidung. Man wird bei angeborenen Bronchiektasen nachweisen müssen, daß irgendwelche Fehlbildungen der Bronchialwand selbst vorhanden sind oder eine Fehlbildung im Bronchialverlauf, die zu einer Verengung der Bronchiallichtung führt. Legen wir diesen Maßstab an, so sehen wir, daß auch unter den kindlichen Bronchiektasen sich dieser und jener Fall findet, der als erworben zu betrachten ist. Wie kann es nun bereits im frühen Kindesalter zur Ausbildung von derartigen Bronchialerweiterungen kommen?

Betrachten wir die Krankengeschichten, so fällt auf, wie häufig in der Vorgeschichte erwähnt wird, daß ein Keuchhusten oder eine Masernerkrankung in den ersten Lebensjahren durchgemacht wurde. Dies legt die Frage nahe, ob diese Erkrankung anatomische Veränderungen setzen können, die als dauernder Schaden und gleichzeitig als Ursache der Bronchiektasenbildung anzusehen sind.

In der neueren französischen Literatur finden sich Hinweise, daß durch entzündliche Einengungen der Bronchen es bereits beim Säugling

und beim Kleinkind zur Ausbildung von Bronchiektasen und Atelektasen kommen kann. In den meisten hier erwähnten Fällen handelt es sich allerdings um Einengungen der Bronchen durch vergrößerte Lymphknoten, es wird ein Rückgang der Erscheinungen nach der durch Bestrahlung erreichten Verkleinerung der Drüsen beschrieben. Immerhin deuten diese Befunde darauf hin, daß auch Bronchiektasen, die beim Kleinkind beobachtet werden, nicht angeboren sein müssen, daß diese Bronchiektasen sogar zum Verschwinden gebracht werden können, wenn man therapeutisch die Bronchuseinengung beseitigen kann.

Derartige klinische Beobachtungen zusammen mit der Tatsache, daß sich in einer Reihe jugendlicher Bronchiektasen anatomisch keine Anhaltspunkte für eine angeborene Minderwertigkeit der Bronchialwand finden lassen, stellen uns vor die Aufgabe, nach den anatomischen Bedingungen zu suchen, die die Entstehung von Bronchiektasen verursachen können. Bei diesen Untersuchungen bildet die Bronchographie eine wesentliche Unterstützung. Es zeigt sich nämlich, daß in einer Reihe derartiger Fälle der zu dem veränderten Lungengebiet führende Bronchus einen Abbruch zeigt, so daß man annehmen muß, an dieser Stelle muß die Lichtung des Bronchus durch irgendeinen krankhaften Prozeß vollkommen verlegt sein. Nimmt man nun eine derartige Röntgenaufnahme bei der Lungenuntersuchung zu Hilfe, so findet man durch Sondieren der Bronchen an der entsprechenden Stelle sehr rasch die Stelle, die nicht mehr durchgängig ist. Diese Stelle muß man für die histologische Untersuchung mit ihrer Umgebung herauschneiden. Durch Anlegen von Stufenschnitten lassen sich dann die anatomischen Prozesse, die zu der Bronchusstenose geführt haben, genau verfolgen.

Die anatomische Untersuchung zeigt nun, daß gleichartige Röntgenbefunde durch verschiedenartige entzündliche Prozesse hervorgerufen werden können: es kann ein Bronchialverschluß durch entzündliche Vorgänge innerhalb des Bronchus, aber auch durch entzündliche Vorgänge außerhalb des Bronchus bedingt werden. Es sei dieses an Hand von einzelnen Fällen dargetan.

*Fall 1.* J.-Nr. 5178/50, 11jähriger Schüler. Seit seinem 2. Lebensjahr leidet der Knabe zunehmend an Husten und Auswurf, ohne daß das Allgemeinbefinden dadurch wesentlich beeinträchtigt wird. Er ist anfällig und bekommt leicht Fieber. Außer einer Mittelohrentzündung habe er bis 1948 keine ernstlichen Erkrankungen durchgemacht. Im Jahre 1948 wird bei einer Untersuchung auf dem Gesundheitsamt eine Bronchiektasenbildung in beiden Lungenunterlappen festgestellt und Solbad und Penicillinkur verordnet. Husten und Auswurf hätten sich damals deutlich gebessert.

Bei der Aufnahme des Kindes in die Zentralkliniken in Göttingen muß eine Operation zunächst zurückgestellt werden, da zuvor andernorts eine Entfernung der Adenoide, der Gaumenmandeln und eine Kieferhöhlen- und Siebbeinzellenoperation vorgenommen werden muß. Es geht aus dieser Tatsache hervor, daß bei dem Kind außer der Mittelohrentzündung doch eine Reihe anderer Erkrankungen

entzündlicher Natur vorhanden waren. Bei der Röntgenuntersuchung ist ein deutlicher Stop im Unterlappenbronchus festzustellen. Diese Stelle wird für die mikroskopische Untersuchung herausgeschnitten. Bei der histologischen Untersuchung ist folgender Befund zu erheben: In der Stufenserie durch den Bronchus ist in den obersten Schnitten ein gut ausgebildeter Bronchialknorpel zu erkennen, die Schleimdrüsen sind vermehrt. Die Schleimhaut wird sowohl von diffusen entzündlichen Infiltraten durchsetzt als auch von herdförmigen Lymphocyteninfiltraten. Es ist zur Ausbildung von Lymphknötchen gekommen. Bemerkenswert ist, daß die Schleimhaut eine deutliche Faltenbildung aufweist. An einzelnen Stellen berühren sich die Schleimhautfalten in der Mitte des Bronchus, in tieferen Schnitten ist eine Verschmelzung der Falten zu sehen. Bei der Weiterverfolgung des Bronchus im Serienschnitt sieht man, daß der Bronchus teils durch ein umgebendes Schwielen- gewebe, teils durch Zunahme der Infiltrate und Lymphknötchenbildungen immer stärker eingeengt wird, bis schließlich in mehreren Schnitten an Stelle der ursprünglichen Bronchiallichtung sich ein gut vascularisiertes Granulations- bzw. Narbengewebe findet. (Das Bild ist histologisch vielleicht mit der Obliteration der Wurmfortsatzlichtung bei chronischer obliterierender Appendicitis zu vergleichen.) (Abb. 4a und 4b.) Daß es sich in den Schnitten tatsächlich um den obliterierten Bronchus handelt, ist an den begleitenden Gefäßen und Lymphknötchen zu erkennen. Die Übersichtsschnitte aus dem Mittellappen und dem Unterlappen zeigen ein übereinstimmendes Verhalten: In dem Gewebe sind zahlreiche erweiterte Bronchen zu sehen, die in der Wand ganz ähnliche Veränderungen aufweisen, wie sie in dem gesondert geschnittenen Bronchus zu sehen sind. Es ist an einer Stelle des Mittellappens auch ein Bronchialrest zu sehen, dessen Lichtung durch gleichartige gefäßreiche Granulationen ausgefüllt wird wie die Bronchiallichtung an der größeren Stenosenstelle. Das Lungengewebe selbst ist zum Teil emphysematös, es enthält an zahlreichen Stellen kleine Lymphknötchen. Einzelne herdförmig zusammenstehende Stellen enthalten entzündliches Exsudat, an anderen Stellen ist es zu Blutungen gekommen.

Wir sehen also, daß sich hier bei einem Kind auf Grund einer entzündlichen Bronchialstenose ausgedehnte Bronhektasen ausgebildet haben, die weite Lungengebiete durchsetzen. Es geht aus dem Befund nicht hervor, welche entzündliche Erkrankung ursprünglich die Ursache der Bronchialentzündung war. Bei den ausgedehnten entzündlichen Veränderungen der Nebenhöhlen, der Tonsillen und dem Vorhandensein von Adenoiden ist anzunehmen, daß das Kind wiederholt Infekte der Luftwege hatte, auch bevor die Erweiterung der Bronchen die Infekte chronisch werden ließ.

*Fall 2.* J.-Nr. 6965/50, 43jähriger Mann. Die Erkrankung entwickelte sich im Anschluß an eine im Jahre 1942 durchgemachte Lungenentzündung, angeblich mit Absceß. 1943 mehrere Monate wegen Lungenerkrankung im Lazarett. Seither nicht mehr gesund, in wechselnder Stärke Beschwerden: Auswurf, Hustenreiz, Nachtschweiß und Appetitlosigkeit. Nachdem eine Bronchographie vorgenommen wurde, wird der Krankheitsherd, nämlich das rechte apico-dorsale Unterlappen-segment, reseziert.

Bei der histologischen Untersuchung werden die typischen Veränderungen eines chronisch-entzündeten Bronchus mit Papillenbildung der Schleimhaut, Brückenbildung der Schleimhautpapillen, dichte entzündliche Infiltration und peribronchiale Verschmelzung gefunden. Durch

Einwuchern von Granulationsgewebe ist es auch hier zur Bronchialstenose gekommen.

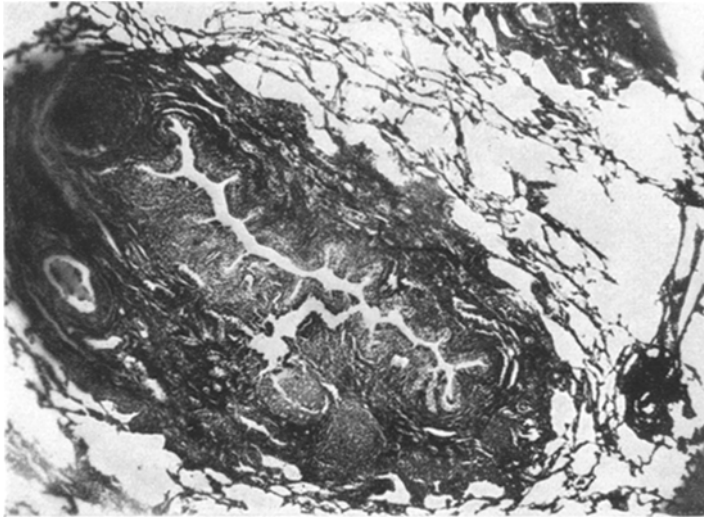


Abb. 4a. J.-Nr. 5178/50, 11jähriger Schüler. Schnitt durch den Bronchus vor der Stenose.

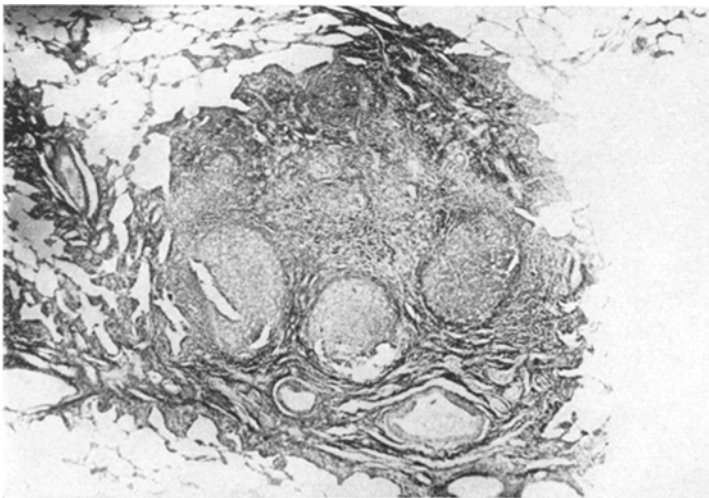


Abb. 4b. J.-Nr. 5178/50, 11jähriger Schüler. Schnitt durch die Stenosenstelle. Die Lichtung ist durch Granulationsgewebe ausgefüllt, die Lymphknötchen sind noch erhalten.

*Fall 3.* J.-Nr. 7640/50, 34jährige Frau. Als Kind stets gesund. Im Jahre 1936 Nasenscheidenwandoperation und Antrotomie rechts. 1945 Angina und Appendicitis, anschließend Rippenfellentzündung, Nierenentzündung, Kieferhöhlenvereiterung, Exaktion von 12 Zähnen wegen Gelenkrheumatismus. Anschließend

wird wegen Basedow Schilddrüsenarterie unterbunden. Im Jahre 1946 wird eine Mandelausschälung vorgenommen, im Jahre 1947 macht die Patientin eine Nierenbeckenvereiterung durch, im Jahre 1948 Kropfoperation, 1949 Tubenunterbindung. Im Anschluß hieran treten die ersten Lungenerscheinungen in Form von Husten auf. Es bildet sich ein Absceß aus, der im November 1950 operiert wird.

Bronchographisch ist ein Bronchialverschluß festgestellt. Bei der anatomischen Untersuchung kommt man beim Sondieren an eine undurchgängige Stelle des Bronchus. Histologisch findet sich eine schwere Bronchitis und Peribronchitis mit starker Verengung der Bronchen

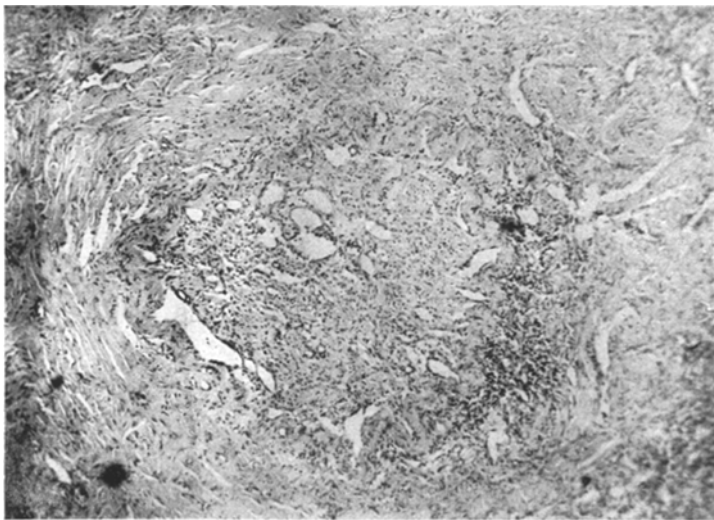


Abb. 5. J.-Nr. 7640/50. 34jährige Frau, Bronchialverschluß durch Granulationsgewebe bei chronischer Bronchitis und Peribronchitis.

durch die Exsudatmassen und Granulationen. In den meisten Schnitten ist noch eine winzige Lichtung der Bronchen zu erkennen, funktionell sind derartige Stellen aber sicher schon als Bronchialstenose zu betrachten. Lediglich in einem Schnitt ist ein vollkommener Bronchialverschluß durch Granulationsgewebe zu erkennen, welches von dichten entzündlichen Infiltraten durchsetzt wird (Abb. 5). Das zugehörige Lungengewebe ist größtenteils atelaktatisch, an anderen Stellen ödematös. An diesen Stellen ist es zum Abschliffen von Alveolarzellen gekommen. Die Gefäße in dem beschriebenen Gebiet besitzen eine verdickte Wand und werden ebenfalls von dichten entzündlichen Zellmännern umgeben. Die Bronchen distal von der Stenose sind erweitert, besitzen zum Teil ein gut erhaltenes Epithel, weisen an den meisten Stellen schwere entzündliche Veränderungen auf.

*Fall 4.* J.-Nr. 5568/49, 31jährige Frau. Patientin hat als Kind Windpocken und Keuchhusten durchgemacht, neigt seither zu Erkältungen mit Fieberanstieg.

Die schwereren Krankheitserscheinungen traten im Jahre 1939 im Anschluß an die Operation eines blutenden Septumpolypen der Nase auf. Eine Radiumbestrahlung nach der Operation führte zu einer weitgehenden Zerstörung des harten und weichen Gaumens. Im Jahre 1945 machte sie eine Lungenentzündung durch. Im Anschluß an eine Zahnbehandlung im Jahre 1948 erkrankte sie wiederum an einer rechtsseitigen Lungenentzündung mit anschließendem Lungenabsceß.

Bei der Röntgenuntersuchung wird eine Stenose des rechten Unterlappenbronchus mit Bronchiektasien des zugehörigen Lungengebietes festgestellt.

Bei der histologischen Untersuchung findet sich hier wiederum das typische Bild der entzündlichen Bronchialstenose mit völligem Verschuß des Bronchus durch Granulationsgewebe.

Neben diesen Bronchialstenosen, welche durch endobronchiale Entzündungsvorgänge eine Bronchialstenose herbeiführen, konnten wir Fälle beobachten, in welchen der Bronchialverschuß durch eine peribronchitische Entzündung und Ausbildung eines derben kontrahierenden Narbengewebes hervorgerufen wird. Schließlich konnten wir in einzelnen Fällen das Zusammenwirken endo- und peribronchialer Entzündungsprozesse beobachten, bei denen es auch zu einer Bronchialstenose kam.

*Fall 5.* J.-Nr. 6968/50. Bei einer 63jährigen Frau mit ausgedehnten Bronchiektasien wird röntgenologisch ein Bronchialstop nachgewiesen. Bei der histologischen Untersuchung finden sich an verschiedenen Stellen der Bronchen völlige Verschlüsse der Lichtung durch ein Granulationsgewebe. In den darüberliegenden Partien, in welchen die Bronchen noch weit sind, werden sie bereits von einem peribronchialen Schwielenewebe deutlich eingeengt (Abb. 6a und b).

*Fall 6.* J.-Nr. 8619/50. 39jährige Frau, die als Kind Masern und Keuchhusten durchgemacht hat. Im Sommer 1950 hatte sie im Anschluß an eine gynäkologische Operation (Muttermundriß) vorübergehend Stiche in der linken Brustseite, danach Temperaturen und trockenen Husten. Bei der Röntgenaufnahme wurde eine Absceßbildung im linken Obergeschoß festgestellt. Infolge der Erfolglosigkeit der konservativen Behandlung wurde sie im November 1950 zur Operation in die Zentralkliniken nach Göppingen verlegt.

Bei der Bronchographie findet sich eine Bronchusstenose des Bronchus 6 dicht hinter seiner Abgangsstelle.

Bei der histologischen Untersuchung zeigt sich, daß der zur Stenose führende Bronchus stellenweise sein Schleimhautepithel verloren hat. Die Schleimhaut selbst wird von dichten leukocyitären Infiltraten durchsetzt, welche auch auf das submuköse und peribronchiale Gewebe übergreifen. Durch diese entzündliche Infiltration wird die Bronchiallichtung so stark eingeengt, daß nur noch mikroskopisch eine Lichtung nachweisbar ist. Das peribronchiale Gewebe ist sehr stark verschwielt.

Wir haben auch in diesem Fall eine entzündliche Erkrankung, welche zu einem Verschuß des Bronchus geführt hat, allerdings ist es hier noch nicht zur Ausbildung eines Narbengewebes gekommen, sondern entsprechend der Krankengeschichte liegt hier eine frischere entzündliche

Erkrankung vor. Die Folge des Bronchialverschlusses: Atektase des zugehörigen Lungenabschnittes ist allerdings bereits vorhanden.



Abb. 6a. J.-Nr. 6968/50, 63jährige Frau. Chronische Peribronchitis mit Einengung der Bronchien.

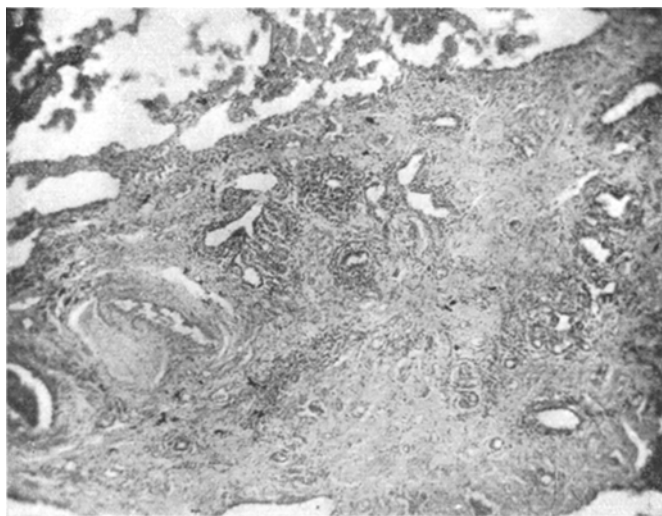


Abb. 6b. J.-Nr. 6968/50, 63jährige Frau. Völliger Verschluß der Bronchiallichtung durch Granulationsgewebe bei chronischer Peribronchitis.

*Fall 7.* J.-Nr. 8620/50, 50jähriger Mann. Im März 1949 zog sich der Patient eine Erkältung auf dem Sportplatz zu und hatte danach Schmerzen in der rechten Brustseite. Im August 1949 wurde ein Absceß in der rechten Lunge festgestellt.



die Krankheitserscheinungen besserten sich auf Penicillinbehandlung. 1950 erneut die gleichen Beschwerden, daher Überweisung zur Operation nach Göttingen.

Bei der Bronchographie wird ein Abbruch des Mittellappenbronchus unmittelbar hinter dem Ursprung festgestellt. Es wird eine Lobektomie des rechten Mittellappens vorgenommen.

Der herausgenommene Mittellappen enthält ausgedehnte Bronchiektasen bei chronischer Peribronchitis. Der gesamte Mittellappen wird von Schwielenewebe durchsetzt. Das Schwielenewebe ist vorwiegend peribronchial angeordnet, einzelne Teile des Bronchus werden durch das Narbengewebe förmlich abgeschnürt. Die Bronchialschleimhaut weist diffuse entzündliche Infiltrate auf und bildet deutliche Papillen. Auch in diesem Fall einer verhältnismäßig frischen entzündlichen Erkrankung wird die Bronchialstenose im wesentlichen durch peribronchitischen Narbenzug bestimmt.

Schließlich seien noch 2 Fälle von reiner peribronchitischer Bronchialstenose angeführt:

*Fall 8.* J.-Nr. 906/50. 11jähriger Schüler, bei welchem seit dem 3. Lebensjahr im Anschluß an Masern, Keuchhusten und Scharlach Husten und Auswurf bestand, der bisher nicht zurückging. Erholungsaufenthalte im Gebirge und Solbad führten nur zu vorübergehender Besserung. Bei der im Januar 1950 vorgenommenen Untersuchung wurden ausgedehnte Bronchiektasen im rechten Mittellappen festgestellt. Es wurde zunächst der rechte Mittellappen entfernt.

Die histologische Untersuchung läßt besonders an den kleineren Bronchen eine ausgesprochene peribronchitische Infiltration und Narbenbildung erkennen, welche zu Einengungen der Bronchialäste geführt hat. Im zugehörigen Lungengebiet finden sich Atelektasen.

*Fall 9.* J. 2344/51, 55jähriger Mann. Er hatte mit 17 Jahren einen Typhus durchgemacht, später Fleckfieber, im November 1949 zeigten sich bei ihm Beschwerden von seiten eines Magengeschwürs, die auf konservative Behandlung verschwanden. Von seiten der Lungen hatte er keine Beschwerden. Er wurde in die Zentralkliniken eingewiesen, weil bei der Untersuchung anläßlich der Gewährung einer Soforthilfe ein Tumorverdacht geäußert wurde.

Bei der röntgenologischen Untersuchung wird eine Bronchusstenose des Mittellappenbronchus, dicht vor der Gabelung in die beiden Äste festgestellt.

Bei der histologischen Untersuchung findet sich eine sehr ausgesprochene chronische Peribronchitis, welche den Bronchus bis fast zur Undurchgängigkeit einengt. Diese peribronchitischen Schwielenbildungen begleiten die Bronchen bis in ihre kleinsten Verzweigungen. Das Lungengewebe ist vorwiegend atelektatisch (Abb. 7).

Hier finden wir also durch chronische peribronchitische Verschwiebungen eine Einengung des Bronchus, die eine Bronchusstenose hervorruft.

Aus der großen Zahl der von uns untersuchten Lungen mit Bronchiektasen und Atelektasen habe ich nur einen kleinen Teil von Fällen herausgesucht, die zeigen, in welcher Weise unspezifische entzündliche Veränderungen zu einer Bronchialstenose und ihren Folgeerscheinungen: Atelektase und Bronchiektasen! führen können. Diese Form entzündlicher Verschlüsse der Bronchen war uns bisher nicht bekannt, wir konnten sie nur dadurch finden, daß wir die Röntgenbilder der Bronchographien mit dem anatomischen Präparat verglichen und dadurch in der

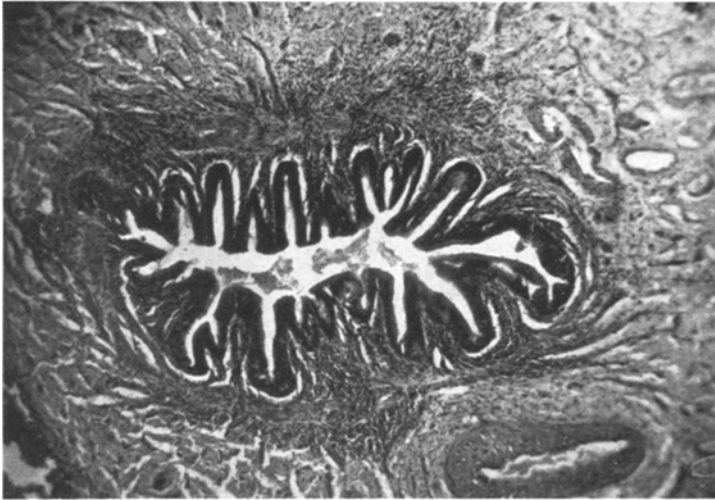


Abb. 7. J.-Nr. 2344/51, 55jähriger Mann. Bronchialstop durch Peribronchitis.

Lage waren, die richtigen Stellen zu untersuchen. Durch das Auffinden der Verschußstellen im Bronchus ist die Klärung von manchen bis dahin unverständlichen Krankheitsbildern geglückt. Wenn wir sehen, daß ein Bronchus durch ein derbes Narbengewebe vollkommen verlegt ist, so ist es erklärlich, daß keine konservative Therapie die bestehenden Bronchiektasen und Atelektasen im Versorgungsgebiet dieses Bronchus fortschaffen wird. Wir haben des weiteren durch Vergleich der verschiedenen Fälle die Entwicklung der entzündlichen Bronchialstenose verfolgen können: Zunächst eine Entzündung mit Papillenbildung des Epithels, dann Brückenbildung der Schleimhaut durch Verwachsung einzelner Papillen, Einwuchern eines Granulationsgewebes und schließlich Umwandlung in ein Narbengewebe. Diese Vorgänge haben wir bisher am Leichenmaterial nicht finden können, wir konnten uns daher nicht erklären, in welcher Weise Infekte der Luftwege unter Umständen so unbehebbar schwere Folgen nach sich ziehen konnten, wie es die

Bronchiektasen sind. Bemerkenswert erscheint es mir, daß manche Fälle von jugendlichen Bronchiektasen, bei denen man geneigt ist, eine angeborene Fehlbildung anzunehmen, sich bei den Untersuchungen auch als sekundäre Veränderungen bei entzündlicher Bronchialstenose erwiesen. Es erscheint wichtig, daß wir in der Vorgeschichte derartiger Fälle sehr häufig im frühen Kindesalter durchgemachte Keuchhusten- und Masernerkrankungen finden. Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn wir diese

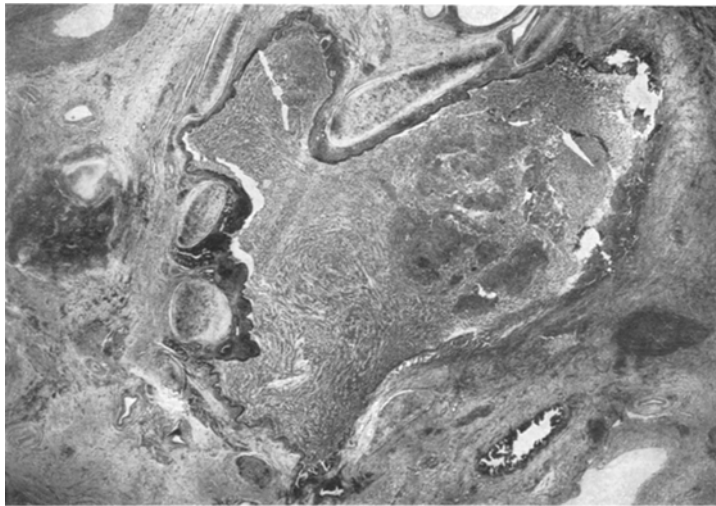


Abb. 8. J.-Nr. 6947/51, 49jährige Frau. Bronchialstop durch tuberkulöses Granulom.

Erkrankungen der Luftwege als Ursache der entzündlichen Erkrankungen der Bronchen betrachten.

Folge einer Bronchialstenose sind stets Bronchiektasen und Atelektasen. Es braucht für die nicht angeborenen Bronchiektasen aber nicht stets eine unspezifisch-entzündliche Bronchusstenose die Ursache sein. Wir können die gleichen Folgeerscheinungen haben, wenn eine andersartige Erkrankung die Bronchiallichtung verlegt. So haben wir in einem Fall einen Bronchialverschluß durch ein tuberkulöses Granulationsgewebe (Abb. 8) beobachten können, in einem anderen Fall einen Bronchialverschluß durch eine kleine gutartige Geschwulst, ein Chondrofibrom der Bronchialwand (Abb. 9). Schließlich kann auch der Bronchialkrebs zur Bronchusstenose führen und unter Umständen dadurch frühzeitiger diagnostiziert werden als es sonst möglich ist (Abb. 10).

Abschließend möchte ich unsere Untersuchungen dahin zusammenfassen: In einer Reihe von Fällen ausgedehnter chronischer Bronchiektasen findet der Röntgenologe als Ursache der Erkrankung eine

Bronchialstenose, ohne daß andere Zeichen einer Geschwulsterkrankung vorhanden wären.

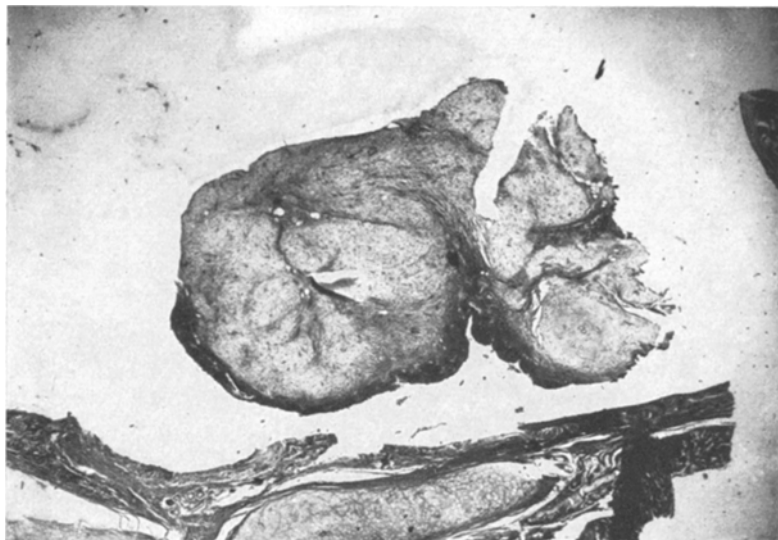


Abb. 9. J.-Nr. 5172/50, 53jähriger Mann. Bronchialstop durch Chondrofibrom.

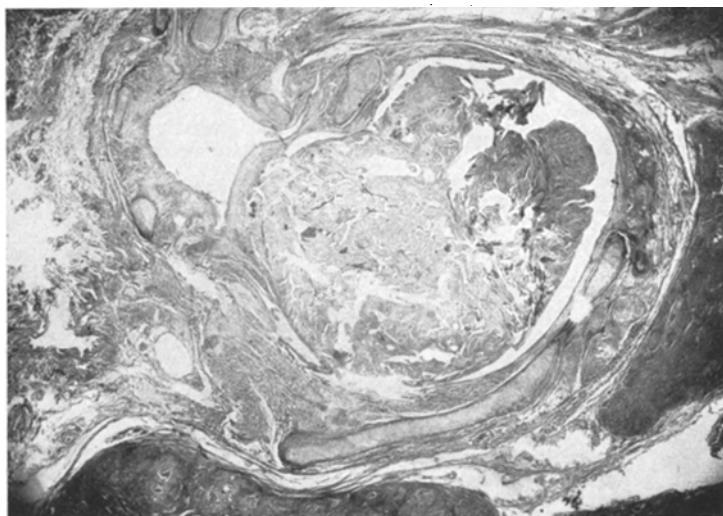


Abb. 10. J.-Nr. 7834/51, 45jähriger Mann. Bronchialstop durch Krebs.

Durch die histologische Untersuchung dieser röntgenologisch gefundenen Bronchusstenosen kann man zeigen, daß eigenartige entzündliche

Prozesse in vielen Fällen die Ursache für die Verlegung der Bronchiallichtung sind.

Bei der vergleichenden Untersuchung einer Reihe derartiger „entzündlicher Bronchusstenosen“ konnten wir den Ablauf dieses bisher nicht bekannten Krankheitsbildes gut verfolgen. Es handelt sich in den meisten Fällen um unspezifische Entzündungen, die sich an verschiedene Infekte der oberen Luftwege anschließen und sich in jedem Lebensalter entwickeln können. Wir können dabei Entzündungsprozesse, die im wesentlichen endobronchial verlaufen, von peribronchitischen trennen.

Die endobronchialen Prozesse führen zunächst zu einer entzündlichen Infiltration der Bronchialschleimhaut mit Faltenbildung der Schleimhaut. Diese Papillen wachsen im Verlauf des chronisch werdenden Prozesses zusammen und bilden nunmehr Brücken. Gleichzeitig kommt es zur Ausbildung eines Granulationsgewebes, welches die Bronchiallichtung ausfüllt und schließlich in ein Narbengewebe übergeht. Das Endstadium des Prozesses ist die Ausbildung eines Narbengewebes, welches den ursprünglichen Bronchus nicht mehr erkennen läßt und vollkommen undurchgängig ist.

Die peribronchitische Form führt zunächst zu muffartigen entzündlichen Infiltraten in der Umgebung der Bronchen. Diese Infiltrate gehen in ein Narbengewebe über, welches die Bronchen konzentrisch einschnürt und auf diese Weise eine Verlegung der Bronchiallichtung hervorruft. Sehr häufig ist diese Form mit der ersten verknüpft und wird in ihrer Wirkung hierdurch unterstützt.

Die beschriebenen Bronchusstenosen haben wir in einer Reihe von Fällen von Bronchiektasen gefunden, deren Ätiologie bis dahin ungeklärt war. Sie sind aber nicht als alleinige Ursache der Bronchiektasenbildung anzusehen. Jeder andere krankhafte Vorgang, der zu einem Verschuß eines Bronchialastes führt, wird die gleichen Folgen nach sich ziehen. Ich nenne hier: Tuberkulöse Granulome, gutartige und krebssige Bronchialgeschwülste. Außerdem darf nicht übersehen werden, daß ein Teil der Bronchiektasen angeboren ist und auf mangelhafte Bildung der Bronchialwand zurückgeführt werden muß.

Es wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, zu sehen, unter welchen Umständen Infekte der Luftwege die oben beschriebenen entzündlichen Bronchusstenosen hervorrufen können.

#### Literatur.

JEUNE et MOUNIER-KUHN: J. Méd. Lyon 1950 (s. dort Lit.).

### III. Histologische Untersuchungen über Heilungsvorgänge in tuberkulösen Lungen.

Von

M. SCHMIDTMANN und G. LIEBALDT.

Auf der Internistentagung im Jahre 1949 wurden die ersten zusammenfassenden Referate über die bisherigen Erfolge mit der modernen Chemotherapie der Tuberkulose gehalten. BÜCHNER berichtete anschließend über einige Beobachtungen, welche er bei den Sektionen chemotherapeutisch behandelter Tuberkulöser machen konnte. Er weist selbst ausdrücklich darauf hin, daß es sich bei seinen Fällen um eine negative Auswahl handele, daß außerdem die Zahl der Fälle zu klein sei, um daraus bindende Schlüsse zu ziehen.

BÜCHNER beschreibt in diesem Bericht Narbenbildungen bei geschwüriger Darmtuberkulose, ferner Narbenbildungen bei Lungentuberkulosen, die mit TB I behandelt wurden, und zwar vor allem bei klinisch einwandfrei nachgewiesenen Miliartuberkulosen. Auf die weiteren damaligen Mitteilungen über die Wirkung des Streptomycins bei der tuberkulösen Hirnhautentzündung sei hier nicht eingegangen.

So wie BÜCHNER konnten auch wir eine Reihe von Sektionsfällen untersuchen, bei denen es sich um chemotherapeutisch behandelte Tuberkulosen handelte. Zunächst kamen vorwiegend mit TB I behandelte Fälle bei uns zur Beobachtung. Bei diesen fiel uns eine Änderung der Zellzusammensetzung der Exsudatmassen auf. Die Epitheloidzellen traten zurück, die Riesenzellen zeigten nicht den regelmäßigen Bau der sonst vorhandenen Fremdkörperriesenzellen, sie waren plumper und besaßen große unförmige Kerne, die zuweilen auch in der Mitte der Zelle gelegen waren. Vor allem fiel uns aber eine sehr deutliche Vascularisation der tuberkulösen Herde auf sowie eine mehr oder minder ausgesprochene Wucherung von Bindegewebsfasern. Der Gefäßreichtum der Kavernenwand wurde in einem Fall zum Verhängnis: Bei einer Kavernenpunktion wurde ein Gefäß angestochen; der Tod trat infolge Verblutung ein. Auch eine Luftembolie führte einmal bei Punktion einer Kaverne zum plötzlichen Tod.

Diese an der Leiche erhobenen Befunde sind natürlich nicht ausreichend, um die Wirkung der modernen Therapie anatomisch zu kennzeichnen, denn sie umfassen ja nur einen kleinen Teil der mit chemotherapeutischen Mitteln behandelten Tuberkulosen und diese Fälle auch erst im letzten Stadium. Es wird natürlich das Bestreben des Pathologen sein, nicht nur diese Endstadien kennenzulernen, sondern auch möglichst viel Zwischenstadien.

Hierzu bietet die moderne Lungenchirurgie eine gute Gelegenheit. Ein Teil der Tuberkulosen wurde in den letzten Jahren chirurgisch angegangen, und zwar handelte es sich meist um solche Fälle, bei denen die

vorangegangene internistische Behandlung nicht zu dem gewünschten Heilerfolg geführt hatte. In den meisten derartigen Fällen wurden trotz langdauernder Behandlung ständig Tuberkelbacillen ausgeschieden.

Kann der Kliniker nur einen Lungenherd nachweisen, der isoliert ist und als Quelle der Bacillenausscheidung zu betrachten ist, so wird die operative Entfernung dieses Herdes erwogen werden. Da die meisten Fälle dem Chirurgen erst nach langdauernder internistischer Behandlung überwiesen werden, ist anzunehmen, daß zumeist eine mehr oder minder lang dauernde moderne chemotherapeutische Behandlung vor der Operation stattgefunden hat, so daß zu erwarten ist, daß die Untersuchung des Operationsmaterials uns einen Einblick in die anatomischen Vorgänge bei der Heilung gestattet.

Bei der Sichtung unseres Materials zeigt sich, daß ein nicht unbeträchtlicher Teil der von uns untersuchten operativ entfernten Lungenlappen von Patienten stammt, welche keine nennenswerte Vorbehandlung durchgemacht hatten. Es handelt sich hier teils um Patienten, bei welchen die tuberkulöse Natur der Erkrankung erst durch die Operation erwiesen wurde, teils um Patienten, die sich zu einer Zeit in der Heilstättenbehandlung befanden, in welcher den Heilstätten Sulfonamide, Penicillin, Streptomycin und Tuberculostatica noch nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung standen. Insgesamt haben wir von der chirurgischen Abteilung der Zentralkliniken in Göppingen in der Zeit von 1949 bis jetzt 23 von Prof. ZUKSCHWERDT operierte tuberkulöse Lungen zur Untersuchung bekommen. Dabei handelt es sich nicht immer um ganze Lungenlappen, sondern häufig nur um Teilstücke des Lappens, in welchem der tuberkulöse Herd gelegen ist. Hiervon stammen 10 von Patienten ohne oder nur mit ganz geringfügiger Behandlung mit den modernen Heilmitteln. Alle übrigen hatten eine längere medikamentöse Behandlung durchgemacht. In 7 Fällen waren sogar erhebliche Mengen von Conteben bzw. TB I, PAS und Streptomycin während einer mehrjährigen Behandlung verabfolgt worden.

Die Zahl der von uns untersuchten Fälle ist natürlich zu klein, um eine erschöpfende Darstellung der Heilungsvorgänge bei Anwendung der verschiedenen modernen therapeutischen Mittel zu geben. Die Untersuchung des Materials gibt uns aber, besonders durch den Vergleich der behandelten und unbehandelten Fälle, einen kleinen Einblick in die anatomischen Besonderheiten der Heilungsvorgänge bei Anwendung vorgenannter Mittel. Auf diese Weise können auch die Befunde am Leichenmaterial ergänzt werden.

Wie oben ausgeführt, besteht unser Material auf Grund der klinischen Indikationsstellung (Entfernung eines Tuberkelbacillen-produzierenden Herdes) fast ausschließlich aus exsudativ-cavernösen Lungentuberkulosen. In einzelnen Lungen finden sich im Operationsmaterial

mehrere Höhlen, in anderen nur eine Höhle. Es kann sich dabei um Einschmelzungshöhlen von Lungengewebe oder um bronchiektatische Kavernen handeln. Letztere sind in unserem Material häufiger.

Gehen wir nun von den Erfahrungen aus, die wir bei Sektionen von längere Zeit mit TB I behandelten Tuberkulösen machten. Bei diesen fiel uns vor allem eine völlige Umwandlung der Struktur der Granulationen auf. Wir fanden nicht mehr das typische gefäßarme tuberkulöse Granulationsgewebe, sondern konnten Wucherungen von Capillaren

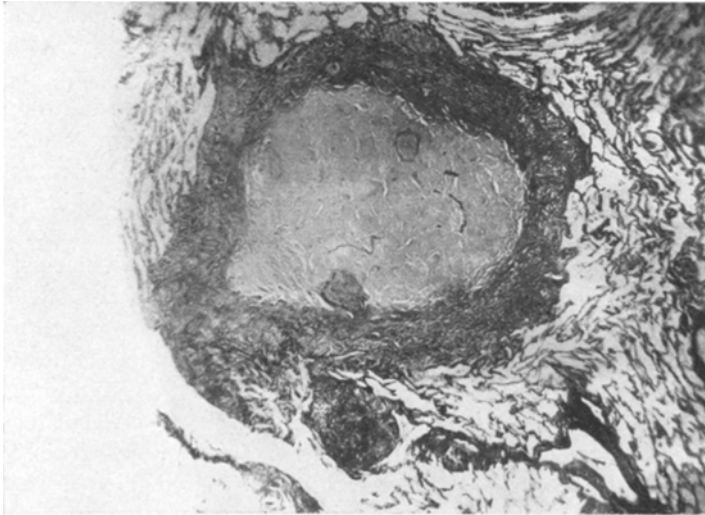


Abb. 11. J.-Nr. 3277/50, 37jähriger Mann. Organisation eines größeren Käseherdes von der Peripherie aus, zarte Bindegewebsfasern in den ventralen Käsepartien. (Vergrößerung 80fach.)

dicht unter den Käsemassen beobachten; außerdem fiel uns ein Verschwinden von Epitheloidzellen und eine stärkere Wucherung des Bindegewebes auf (Abb. 11, 12 und 13). Nach diesen Erfahrungen hatten wir erwartet, daß sich die Lungen der behandelten Tuberkulosefälle so grundlegend von den nichtbehandelten Fällen unterscheiden würden, daß wir im histologischen Bild auf den ersten Blick die behandelten von den nicht behandelten unterscheiden könnten. Dem ist nicht so. Wir können aus dem anatomischen Befund allein nicht mit Sicherheit auf die Behandlungsweise rückschließen. Immerhin läßt die feingewebliche Untersuchung doch manche Besonderheiten erkennen, die vielleicht von Interesse sind.

Bei den Untersuchungen haben wir unser Augenmerk auf verschiedene Vorgänge im Heilverlauf gerichtet: 1. Verhalten des Epithels. 2. Die zur Vernarbung führenden Bindegewebswucherungen. 3. Das



Verhalten der charakteristischen Zellen des tuberkulösen Granulationsgewebes Epitheloidzellen und Riesenzellen.

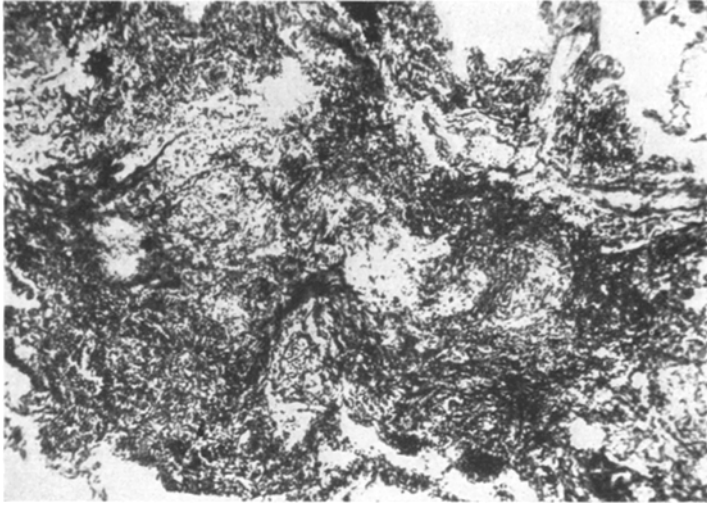


Abb. 12. J.-Nr. 6946/51, 39jähriger Mann. Aushellungsstadium einer Miliartuberkulose. Vermehrtes Bindegewebe, strangförmig die Lungen durchsetzend. Vergrößerung 120fach.

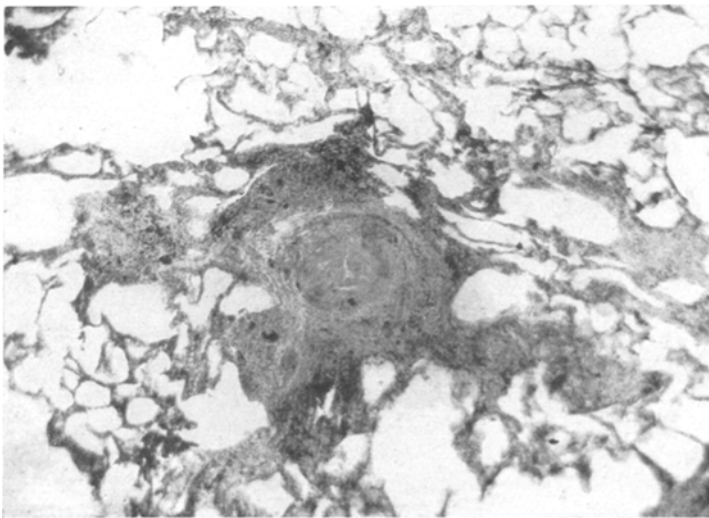


Abb. 13. J.-Nr. 4001/50, 24jähriger Mann. Organisation kleiner tuberkulöser Herde klumpige Riesenzellen, feinfaserige bindegewebige Organisation. Vergrößerung 160fach.

Bei den von uns untersuchten Lungen waren die meisten Höhlenbildungen bronchiektatischer Natur und nur noch teilweise von einem Epithelüberzug bedeckt. An einzelnen Stellen fehlte dieser Überzug,

und es fand sich dann an der Oberfläche der Cavernenwand Granulationsgewebe. In den behandelten wie unbehandelten Fällen war zu beobachten, daß in den wenigsten Fällen die Auskleidung der Höhle aus cylindrischem Bronchialepithel bestand; meist fehlte das Epithel, an einzelnen Stellen waren noch Reste von Epithel zu sehen. Es handelte sich vorwiegend um Übergangsepithel, in einzelnen Fällen auch um geschichtetes Plattenepithel. Derartige Epithelmetaplasien sind häufig zu sehen, sie finden sich nicht nur in einem Bronchus bzw. in einer bronchiektatischen Caverne, sondern, wenn sie vorhanden sind, meist an mehreren Stellen. In einigen Fällen, und zwar bei uns in insgesamt 4 Fällen, war es über die Epithelmetaplasie hinaus zur Entwicklung eines Krebses gekommen. In 2 Fällen handelte es sich um die Anfangsstadien eines Krebses, wobei die zapfenförmig wuchernden Epithelien die Bronchialwand durchbrochen hatten; in den anderen beiden Fällen um ein bereits weit vorgeschrittenes Stadium. Hier war zu beobachten, wie breite Epithelzapfen weit in das anliegende Lungengewebe vordringen, daneben sah man die tuberkulösen Veränderungen in Form von ausgedehnten Verkäsungen, Epitheloidzellenknötchenbildungen und lymphocytären Infiltraten. *Es ist also in 4 Fällen von den 23 von uns untersuchten Lungen zur Ausbildung eines Krebses gekommen.* Auch wenn man den Zufall der kleinen Zahl in Rechnung stellt, ist das Vorkommen von Krebs in diesen 4 Fällen gegenüber den bisherigen Erfahrungen ein ungewöhnlich häufiges. Das Auftreten von Krebs bei Lungentuberkulose, vor allem in der Form des Cavernenkrebse ist zwar seit den Untersuchungen von FRIEDLANDER bekannt, wird aber doch allgemein als ein ungewöhnlich seltenes Ereignis betrachtet. Auch nach unseren Sektionserfahrungen kann man sagen, daß bei vielen 100 Sektionen von exsudativ-cavernöser Lungentuberkulose vielleicht einmal ein Cavernenkrebs zu beobachten ist. Ich habe in einer 34jährigen Sektionstätigkeit keinen einzigen Fall von Cavernenkrebs in unserem Sektionsmaterial (Marburg, Kiel, Berlin, Leipzig und Bad Cannstatt) zu sehen bekommen. Es wird daher bei der Beobachtung von 4 Krebsen in einem Untersuchungsgut von 23 Fällen der Gedanke naheliegen: Steht dieses unerwartet häufige Vorkommen des Krebses mit der modernen Therapie in einem ursächlichen Zusammenhang? Üben die verabfolgten chemischen Substanzen oder das Penicillin und Streptomycin nicht nur einen Wachstumsreiz auf Gefäße und Bindegewebe aus, sondern auch auf das Epithel? Auf Grund der bisherigen Untersuchungen können wir dieses verneinen. Bei unseren Krebsfällen handelt es sich zwar in einem Fall um einen noch sehr jungen Mann von 32 Jahren, der jahrelang hohe Dosen von Conteben und PAS erhalten hatte, als Operationsvorbereitung auch Streptomycin. Zwei andere Fälle wurden aber nicht behandelt, weil die Tuberkulosen nicht erkannt

waren und die Kranken unter der Diagnose Tumorverdacht zur Aufnahme kamen.

*Fall 1.* J.-Nr. 3201/51, 32jähriger Mann; seit 1949 schwere offene Lungentuberkulose, Heilstättenbehandlung.

Bei Bronchoskopie und Probeexcision kleiner Plattenepithelkrebs im apikalen Oberlappenbronchus. Während der Heilstättenbehandlung reichlich TBI und PAS.

*Fall 2.* J.-Nr. 5051/50, geb. 1890; Vater an Lungentuberkulose gestorben. Am 8. 5. 50 akut mit Husten und hohem Fieber erkrankt, weißlicher Auswurf: Tuberkulose negativ; in den ersten Krankheitstagen durch Bronchographie in der Heil-



Abb. 14. J.-Nr. 5051/50, 60jähriger Mann. Plattenepithelkrebs eines erweiterten Bronchus. Innige Vermischung des Krebsgewebes mit dem tuberkulösen Gewebe. Vergrößerung 80fach.

stätte Buchen/Odenwald Abbruch einzelner Bronchialäste im linken Oberlappen festgestellt; Überweisung unter Geschwulstverdacht nach Göppingen. Dort wurde auf Grund der Bronchographie eine Geschwulst vor der Trifurkation des linken Oberlappenbronchus festgestellt. Bei der Operation wurden der linke Oberlappen und die Lingula entfernt. Dabei fand sich eine schwere verkäsende und ulceröse Tuberkulose (Abb. 14).

In dem zuerst übersandten Lungenteil fand sich kein krebsiges Gewebe, erst bei der Untersuchung des gesamten Operationsmaterials konnten krebsige Wucherungen inmitten tuberkulöser Veränderungen festgestellt werden. Diese gehen von metaplastisch verändertem Bronchialepithel aus und dringen in Form breiter Zapfen in das anliegende tuberkulöse Lungengewebe ein.

*Fall 3.* J.-Nr. 10718/51, 68 Jahre alter Mann; Beginn der Erkrankung 6 Monate vor der Krankenhausaufnahme mit Husten. BK im Sputum negativ, bei Sputumuntersuchung Krebsverdacht. Dieser wird durch die Probeexcision bei der Bronchoskopie bestätigt. Bei der Bronchographie wird ein Abbruch des dorsalen Astes des

rechten Oberlappenbronchus festgestellt. Wegen Bronchialkrebs wurde die Pneumektomie vorgenommen. An dem Operationspräparat fiel eine große Zerfallshöhle auf. Bei der histologischen Untersuchung erwies sich dieselbe als eine tuberkulöse Caverne, in welche der Krebs eingewachsen war.

In diesem Fall läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden, ob es sich um ein zufälliges Zusammentreffen einer cavernösen Lungentuberkulose mit einem Bronchialkrebs handelt oder ob auch in diesem Fall der Krebs auf dem Boden der chronischen tuberkulösen Entzündung über eine Epithelmetaplasie entstand.

*Fall 4.* J.-Nr. 6969/50, 42jähriger Mann, von Kind an schwächlich, seit 2 Jahren Nachtschweiß, verstärkter Husten mit Auswurf. Damals war röntgenologisch kein krankhafter Befund zu erheben. Der Krankheitszustand verschlimmerte sich jedoch im folgenden Jahr, und der Patient wurde wegen Tumorverdacht in die Zentralkliniken nach Göppingen eingewiesen. Das Operationspräparat ließ zunächst nichts von Krebs erkennen, es bot vielmehr das Bild einer käsigen Bronchitis und Bronchiolitis. Erst bei der Untersuchung des Gesamtpräparates fanden sich neben Epithelmetaplasien auch Stellen mit einem Tiefenwachstum des Epithels.

Betrachten wir die 4 bei uns zur Beobachtung gekommenen Krebsfälle, so können wir sie in 2 Gruppen teilen: 2 beginnende Krebse auf dem Boden einer Epithelmetaplasie und ein vorgeschrittener Krebs, der ebenfalls auf dem Boden einer Epithelmetaplasie entstanden ist. Die 2. Gruppe würde nur einen Fall umfassen, nämlich einen Fall von ausgedehntem zerfallendem Bronchialkrebs, der in untrennbarem Zusammenhang mit einer großen tuberkulösen Zerfallshöhle steht. In diesem Fall läßt sich nicht mehr mit Sicherheit entscheiden, ob es sich um ein rein zufälliges Zusammentreffen zweier Erkrankungen, nämlich einer Lungentuberkulose und einer Krebserkrankung handelt, oder ob die beiden Erkrankungen in einem ursächlichen Zusammenhang stehen. Bei der 1. Gruppe, welche 3 Fälle umfaßt, kann man wohl mit Sicherheit annehmen, daß sich der Krebs auf dem Boden der chronischen Entzündung entwickelt hat, in der Weise, daß zunächst eine metaplastische Umwandlung des Epithels an verschiedenen Stellen der erkrankten Lunge erfolgte. An einer Stelle ist das metaplastische Epithelwachstum in ein krebsiges übergegangen. Derartige Epithelmetaplasien im Anschluß an entzündliche Erkrankungen des Bronchus mit Epithelverlust kennen wir ja auch bei nichttuberkulösen, entzündlichen Erkrankungen der Lunge, so sind sie 1918 bei der Grippeepidemie von SCHMIDTMANN, später von ASKANAZY und BORST beschrieben worden.

Wie oben schon erwähnt, wurden in 3 Fällen keinerlei Medikamente verabfolgt, weil die Lungentuberkulose nicht diagnostiziert war. Wir können daraus schließen, daß diese scheinbare Vermehrung des Bronchialkrebses in unserem Material mit Sicherheit nicht Folge der modernen Therapie ist. Worauf sollen wir dann diesen eigenartigen Befund zurückführen?

Wir möchten annehmen, daß die Untersuchung des Operationsmaterials uns Krebse erkennen läßt, die wir bei der üblichen Auswertung des Sektionsgutes nicht zu sehen bekommen. Wir können wohl mit Sicherheit sagen, daß die beiden beginnenden Bronchialkrebse bei der histologischen Untersuchung einer Leichenlunge nicht gefunden worden wären. Schon wenige Stunden nach dem Tode lassen Fäulnisvorgänge an den Lungen die Epithelien nicht mehr in der gleichen gut erhaltenen Form erscheinen. Bei den Operationslungen wissen wir durch die genaue klinische Untersuchung, an welcher Stelle eines Bronchus wir Veränderungen zu erwarten haben und können derartige Stellen genauestens untersuchen, unter Umständen auch in Serien schneiden. Es wird uns daher bei diesen Untersuchungen kaum ein krankhafter Befund entgehen, wenn wir das ganze Operationspräparat zur Untersuchung erhalten. Erhalten wir allerdings nur Teilstücke, so sind wir an diese gebunden und dadurch Zufälligkeiten ausgesetzt. Es ist interessant, daß wir bei unserer ersten Untersuchung des Falles 2 an einem herausgeschnittenen Lungenstück nur die Tuberkulose feststellen konnten und den Krebs erst fanden, als uns das gesamte Operationsmaterial zur Untersuchung überlassen wurde.

Wir möchten also als das Ergebnis der Untersuchungen über das Verhalten des Bronchialepithels bei medikamentös behandelten Lungentuberkulosen bezeichnen, daß wir *keinen besonderen Einfluß der verschiedenen angewandten Heilmittel auf das Wachstum des Bronchialepithels* feststellen konnten. In behandelten und unbehandelten Fällen finden sich die gleichen Epithelveränderungen: Verlust des Epithels bei der geschwürig zerfallenden Form der Lungentuberkulose, Ausbildung eines Übergangsepithels in Cavernen, echte Epithelmetaplasien in Plattenepithel auf Grund der chronischen Entzündung und schließlich in einzelnen Fällen Übergang in Bronchialkrebs. Diese am Epithel sich abspielenden Krankheitsprozesse werden bei der Lungentuberkulose durch die verschiedenen modernen Medikamente in keiner Weise beeinflusst. Weder werden sie zu einer rascheren Entwicklung gebracht, noch in ihrem Verlauf gehemmt.

Der Nachweis des Vorhandenseins von Bronchialkrebsen in einer auffallend hohen Zahl von Fällen ist auf die verbesserte Untersuchungstechnik gegenüber den Untersuchungen am Sektionsmaterial zurückzuführen. Am Sektionsmaterial kann eine Reihe Anfangsstadien der Krebse der Beobachtung entgehen, können andererseits aber auch manche größeren Krebse nicht gefunden werden, wenn sie sich im makroskopischen Aussehen von dem zerfallenden tuberkulösen Gewebe nicht wesentlich unterscheiden. Wenn wir die Anschauung vertreten, daß unsere Befunde nur eine scheinbare Vermehrung des Lungenkrebses bei Tuberkulose bedeuten, so wird man sich natürlich die Frage vorlegen:

Warum sehen wir nicht im Endzustand der Krankheit ein häufigeres Zusammentreffen von Krebs und Tuberkulose? — Vielleicht kann man aus den Befunden rückschließen, daß die Bronchialkrebse ein sehr langsames Wachstum haben und die unbehandelten cavernös-käsigen Tuberkulosen den Tod herbeiführen, bevor die Krebserkrankung eine Allgemeinausbreitung gefunden hat. Dabei bleibe dahingestellt, ob bei stark zum Zerfall neigenden Tuberkulösen ein beginnender Krebs in den Zerfallsprozeß mit einbezogen und dadurch eine Spontanheilung bewirkt werden kann.

Die bei den Untersuchungen operierter tuberkulöser Lungen gemachten Erfahrungen bezüglich eines verhältnismäßig häufigen Auftretens von Krebs bei chronisch-ulcerösen Tuberkulosen werden die Entscheidung für eine operative Behandlung einer cavernösen Tuberkulose erleichtern.

Wie schon oben erwähnt, sind bei der modernen Tuberkulosebehandlung die erzeugten Gefäß- und Bindegewebswucherungen zunächst der anatomisch augenfälligste Befund. Natürlich muß man bei der Beurteilung in Rechnung ziehen, daß jeder einzelne Fall von Tuberkulose seine eigene Anatomie hat. Auch bei unbehandelten Tuberkulosen können wir bei klinisch gleichem Krankheitsverlauf ein sehr unterschiedliches Verhalten im anatomischen Bild beobachten. Wir finden auch bei nichtbehandelten Fällen zuweilen eine ausgesprochene Neigung zu bindegewebiger Organisation. Grundlegend verschieden von diesen Formen der Bindegewebsneubildung der unbehandelten indurierenden Tuberkulosen scheint uns die Form der Bindegewebs- und Gefäßwucherung bei den behandelten Fällen zu sein. Wir sehen bereits in der Umgebung kleinster Epitheloidzellenknötchen ein Wuchern sehr feiner Bindegewebsfasern. Diese dringen zwischen den Epitheloidzellen in das Zentrum des Knötchens vor und bilden hier ein dichtes Fasergeflecht. Gleichzeitig kommt es in der Peripherie zur Entwicklung konzentrisch angeordneter Bindegewebsfasern, welche das Knötchen immer enger umschließen. So können wir gar nicht selten ein Bild sehen: Von außen Einschluß des Knötchens in einen Ring von Bindegewebsfasern, in der Mitte ein Gewirr junger Bindegewebsfasern, dazwischen geschädigte Epitheloidzellen und zuweilen noch einzelne Riesenzellen mit verklumpten Kernen. Diese Bindegewebswucherungen führen schließlich zur Vernarbung der miliaren Tuberkulose. Als Endzustand sehen wir dann nach überstandener miliarer Aussaat Lungen, welche von einem Bindegewebsnetz durchzogen werden, in welchem sich einzelne gefäßreiche Narbenknötchen befinden. Zuweilen geht der Heilungsprozeß nicht ganz einheitlich vor sich, so daß wir an einzelnen Stellen in dem Narbengewebe noch einzelne Riesenzellen oder sogar Verkäsungen eingeschlossen finden.

Bei den größeren tuberkulösen Herden sehen wir ein gleichartiges Verhalten des Bindegewebes und der Gefäße. Hier verläuft der Prozeß entsprechend dem größeren Ausmaß des erkrankten Herdes im wesentlichen von der Peripherie aus. So sehen wir in der Umgebung größerer Käseherde oder auch in der Umgebung von Cavernen eine deutliche Vermehrung der Capillaren und ein Einsprossen junger Bindegewebsfasern. Es kommt mitunter auch zu einem Einwuchern von Wanderzellen, so daß wir häufig unter der verkästen Oberfläche der Innenwand der Caverne ein junges Granulationsgewebe von einem Gefäßgehalt finden, welcher dem eines nichttuberkulösen Granulationsgewebes entspricht. Bei kleineren Bronchen mit käsiger Bronchitis kann es auf diese Weise zu einem völligen Bronchialverschluß kommen. Auch kleine käsig-bronchopneumonische Herde können auf diese Weise vollkommen organisiert werden. Mitunter sind inmitten des Narbengewebes noch einzelne eingeschlossene Alveolen zu sehen, die dann die bekannte Überhöhung der Alveolarzellen aufweisen, wie wir es auch sonst bei Narbenbildungen in den Lungen zu sehen bekommen.

Bemerkenswert ist nun, daß in Lungen, in welchen diese Ausheilungsvorgänge in ausgedehntester Weise zu sehen sind, sich wieder frische Streuungen ausbilden können. So finden wir in Lungen mit einem ausgebreiteten Narbennetz mit den typischen Knötchen der ausgeheilten Miliartuberkulose ganz frische Miliartuberkel, und zwar sind von dieser nochmaligen Streuung in unserem Material besonders die Schleimhäute befallen. In den Schleimhäuten können wir dann zahlreiche kleine Epitheloidzellentuberkel zu sehen bekommen, die scheinbar ganz frisch sind und noch keinerlei Reaktion auf die angewandten Medikamente zeigen. Unser Material ist noch zu klein, um Stellung zu der Frage nehmen zu können, wann es während der Heilungsperiode zu derartigen frischen Streuungen kommt und ob diese Streuungen eine während der Behandlung gewonnene Resistenz der Bacillen gegen die angewandten Substanzen bedeuten? Hier müßten ausgedehntere Untersuchungen verbunden mit Resistenzbestimmungen der Bacillen während des Heilverlaufes vorgenommen werden.

Bisher können wir nur sagen, daß wir als typisch für sämtliche angewandten modernen Tuberkuloseheilmittel (TB I, PAS und Streptomycin) eine eigenartige Form bindegewebiger Organisation verbunden mit ausgesprochenen Gefäßwucherungen ansehen. Diese durch die Heilmittel hervorgerufenen Organisationsvorgänge können zu einer völligen Ausheilung miliarer Herde führen und die größeren Herde einengen, vielleicht auch bei entsprechend langer Behandlungszeit zur Ausheilung bringen. Die Therapie verhindert aber nicht, daß sich während der Behandlungszeit neue Streuungen ausbilden. Es können also durch die medikamentöse Behandlung weitgehende Besserungen durch Heilung

der einzelnen tuberkulösen Herde erzielt werden; die Behandlung mit den modernen Heilmitteln schützt aber nicht vor neuen Streuungen. Am deutlichsten kommt dieses Verhalten ja bei den scheinbaren Heilerfolgen mit Streptomycin bei der tuberkulösen Meningitis zum Ausdruck.

Wenn wir uns nun fragen, worauf die Eigenart der Organisation bei den modernen Behandlungsmitteln beruht, diese feinfaserige Bindegewebsorganisation, dieses Einsprossen der Gefäße, so gibt uns hierauf vielleicht die Beobachtung der typischen tuberkulösen Exsudatzellen während der Behandlung eine Antwort. Betrachten wir die Epitheloidzellen im Beginn der Heilung eines miliaren Knötchens, so sehen wir, daß das Protoplasma eigenartig hyalin wird. Die Riesenzellen weisen eine merkwürdige Verklumpung der Kerne auf. Die Kerne finden sich nicht mehr randständig wie bei der gewöhnlichen tuberkulösen Riesenzelle, sondern sie sind in dem Zelleib überall zu finden, zuweilen verschmelzen auch einzelne Kerne miteinander. Derartige Zellveränderungen haben wir bei keinem einzigen nicht behandelten Fall gesehen, und wir möchten sie daher als einen Ausdruck der den Heilmitteln eigentümlichen Wirkung ansprechen. Man muß sich dann den Heilungsvorgang in der Weise vorstellen, daß zunächst durch die Wirkung der angewandten Medikamente die Exsudatzellen des Tuberkels geschädigt werden. Diese untergehenden Zellen bilden den Wachstumsreiz für das anliegende Bindegewebe und führen die feinfaserige Bindegewebswucherung und die Einsprossung von Capillaren herbei. Diese Auffassung des Heilungsprozesses läßt es auch verständlich erscheinen, warum neben den Heilungsvorgängen sich neue Streuungen während der Behandlungszeit ausbilden können.

#### *Zusammenfassung.*

Abschließend können wir sagen: Nach den bisherigen histologischen Untersuchungen der durch Operation gewonnenen tuberkulösen Lungenteile ist der Ablauf des Heilungsprozesses bei der Behandlung mit den modernen Heilmitteln TBI, PAS, Streptomycin usw. prinzipiell ein gleichartiger. Er wird eingeleitet durch eine Schädigung der typischen tuberkulösen Exsudatzellen, der Epitheloidzellen und der Riesenzellen. Die Schädigung dieser Zellen löst eine Wucherung feiner Bindegewebsfasern und Capillaren aus. Diese Wucherungen führen zur Ausbildung eines Narbengewebes. Bei miliaren Krankheitsherden kommt es schon nach relativ kurzer Zeit zur völligen Ausheilung des einzelnen Herdes; bei größeren Herden kann man ein allmähliches Vorschieben eines Narbengewebes beobachten. Aber auch bei den größeren Herden ist charakteristisch der frühzeitige Untergang der Epitheloidzellen, so daß wir nach einer gewissen Behandlungszeit am Rande von Cavernen z. B.



ein Granulationsgewebe finden, welches gefäßreich ist und die für Tuberkulose typischen Zellen vermissen läßt. Auf diese Weise kann unter Umständen die histologische Diagnostik erschwert werden.

Da die beschriebenen Heilungsvorgänge eine neue Streuung aber nicht verhindern, so ist es zu erklären, daß es während der medikamentösen Behandlung zu Rezidivbildungen kommen kann.

Nach diesen Untersuchungen erscheint es notwendig, bei weiteren Forschungen über die Wirksamkeit biochemischer Heilmittel mehr als bisher auch die Schädigung der Infektionserreger im Auge zu behalten und Möglichkeiten zu schaffen, die schädigende Wirkung auf die Erreger selbst zu erhöhen.

#### Literatur.

BERBLINGER: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (55. Kongr.) 1949. — FISCHER, WALTHER: Die Gewächse der Lunge und des Brustfells. In HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen anatomischen Pathologie und Histologie, Bd. III/3. — HART, KARL, u. EDMUND MAYER: Kehlkopf, Luftröhre und Bronchen. In HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen anatomischen Pathologie und Histologie, Bd. III/1. — HEILMEYER, L.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (55. Kongr.) 1949. — HÜBSCHMANN: Verh. dtsch. pathol. Ges. 24 (1929). — PAGEL, W., u. F. HENKE: Lungentuberkulose. In HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen anatomischen Pathologie und Histologie, Bd. III/2. — ROMBERG, E.: Verh. dtsch. path. Ges. 24 (1929).

### IV. Führt die Bronchographie mit Joduron B zu Lungenschädigungen?

Von

M. SCHMIDTMANN und H. DICK.

Bei der röntgenologischen Lungendiagnostik hatte das ölgelöste Jodipin infolge seiner schlechten Resorbierbarkeit große Nachteile. Man war daher bemüht, ein wasserlösliches Jodpräparat als Röntgenkontrastmittel zu finden. So wurde von Schweden das Umbradil viscös B eingeführt, im Jahre 1948 von der Schweizer Firma CILAG das Joduron B. Beide Kontrastmittel werden durch Zusatz von Celluloseglykolsäureäther zähflüssig gemacht. Die ersten Untersuchungen zeigten die großen Vorteile dieser Kontrastmittel gegenüber dem bisher benutzten Jodipin: Nach 3—4 Std lassen sich röntgenologisch keine Kontrastmittelreste mehr nachweisen. Bei dieser schnellen Resorption war anzunehmen, daß man nunmehr ein völlig indifferentes Kontrastmittel gefunden hatte, welches sogar die Bronchographie beider Lungen hintereinander gestattete. So wurde Umbradil und Joduron seit 1948 in den meisten Kliniken unbedenklich zur Bronchographie benützt.

Großes Aufsehen erregte daher die Arbeit von VISCHER im Januar 1951, die von schwerwiegenden Schäden nach Bronchographie mit

Joduron berichtete. Waren doch bisher die Erfahrungen der Röntgenologen übereinstimmend gute und waren klinisch bislang keine durch Joduron gesetzte Schäden bekannt!

Bei den von VISCHER veröffentlichten menschlichen Fällen handelt es sich nun allerdings nicht um Todesfälle, die durch Joduronschäden bedingt wurden, sondern nur um Zufallsbefunde am Leichenmaterial und an einigen operativ gewonnenen Lungen. Es sind also Nebenfunde, die an Bedeutung hinter der Haupterkrankung weit zurückstehen. VISCHER hat insgesamt 6 Fälle von Joduronschäden beim Menschen beobachtet, und zwar fanden sich diese Veränderungen sowohl kurz nach der Bronchographie als auch längere Zeit danach. Seine früheste Beobachtung betrifft einen Fall, bei welchem 6 Tage nach der Bronchographie die rechte Lunge wegen Lungenkrebs operativ entfernt wurde. Der letzte Fall von VISCHER kam 90 Tage nach der Bronchographie zur Beobachtung; es handelte sich hier um eine linke, operativ entfernte Lunge, in welcher sich ein Bronchialkrebs fand. In diesen beiden Fällen, ebenso in den übrigen 4 Fällen, handelte es sich also um kranke menschliche Lungen. Bei operativem Material ist dieses selbstverständlich, denn es wird ja nur eine kranke Lunge herausgenommen; bei Sektionsmaterial dürfte der Vergleich des Befundes der kranken und der gesunden Lunge von besonderem Interesse sein.

Die Joduronmengen, welche in den Fällen von VISCHER zur Verwendung kamen, schwankten zwischen 20 und 40 cm<sup>3</sup>.

Als Joduronschäden beschreibt VISCHER in der Umgebung des noch nachweisbaren Jodurons Riesenzellbildungen und chronisch-entzündliche Veränderungen. Da die von ihm beobachteten Joduronschäden nicht gleichmäßig in allen Fällen auftreten, gibt er zu, daß Joduronschäden nur bei einer entsprechenden „Disposition“ entstehen. VISCHER faßt als Ergebnis seiner Untersuchungen seine Meinung dahin zusammen, daß Bronchographien mit Joduron nicht als unschädliche Eingriffe anzusehen sind.

Knapp 6 Wochen nach Erscheinen der Arbeit von VISCHER veröffentlicht ZOLLINGER ganz entgegengesetzte Befunde, die er bei operativ entfernten Lungen erheben konnte. Seiner Mitteilung liegt ein Material von 25 bronchographierten Lungen zugrunde, dem er Kontrolluntersuchungen an 41 operierten Lungen und 4 Sektionsfälle an die Seite stellt.

Die bronchographierten Fälle waren sehr verschiedener Natur, am häufigsten waren in dem Material Bronchiektasen enthalten, danach Bronchialkrebs, ferner 1 Lungenabceß, 1 Fall von Krebsmetastase und 1 Fall von Spindelzellsarkom; zu diesen 25 Fällen operativ entfernter Lungen wird für die Untersuchung noch ein Sektionsfall beigezogen. ZOLLINGER gibt an, daß bereits 6 Tage nach der Jodurongabe in den Luftwegen, besonders in den Alveolen, Joduron nicht mehr nachweisbar ist. Infolgedessen kann seiner Meinung nach das Joduron keine Schädigungen nach sich ziehen.

ZOLLINGER weist darauf hin, daß die von VISCHER verwendete Färbemethode (FEYRTERS weinsteinsaures Thionin) nicht geeignet ist, mit Sicherheit auf das Vorhandensein von Joduron zu schließen, weil sie außer dem Joduron B noch andere Substanzen gleichartig färbt, z. B. den Schleim. Als Färbung wählt ZOLLINGER eine Perjodatfärbung nach HOTCHKISS. Diese färbt Schleim purpurrot, während Joduron ungefärbt bleibt. Auf diese Weise sucht ZOLLINGER die Schleimgranulome von den eventuell auftretenden Jodurongranulomen zu trennen.

Vergleicht man die Arbeiten von VISCHER und ZOLLINGER, so haben beide Untersucher sicher gleichartige Granulome gesehen; sie unterscheiden sich nur in der Deutung der Befunde.

VISCHER nimmt an, daß die Granulome eine Reaktion auf liegengebliebene Reste der bronchographischen Substanz sind. ZOLLINGER vertritt die Anschauung, daß sich die Granulome auf Grund der vor der Bronchographie vorhandenen krankhaften Lungenveränderungen ausgebildet haben und daher Folge einer abnormen Schleimabsonderung sind. Derartige Veränderungen fand ZOLLINGER auch in nicht bronchographierten Lungen. Wesentlich erscheint ihm, daß es zu einem Epitheldefekt im Bronchialbaum gekommen ist bei gleichzeitig bestehender Sekretstauung.

Bei unseren Lungenuntersuchungen, die sich zunächst mit verschiedenen morphologischen Fragen beschäftigten, waren uns die von VISCHER und ZOLLINGER beschriebenen Granulome noch nicht in dieser ausgedehnten Form aufgefallen. Allerdings waren an den Lungen keine entsprechenden Spezialfärbungen vorgenommen worden. Für den Kliniker ist es natürlich von der größten Wichtigkeit, zu wissen, ob ein so oft verwendetes Diagnosticum den Kranken schädigen kann. Infolgedessen haben wir auch unser Material neu bearbeitet und geprüft, unter welchen Bedingungen die Granulome auftreten. Selbstverständlich wurden hier beide Färbungen, die von VISCHER benutzte FEYRTERSche als auch die von ZOLLINGER angewandte HOTCHKISSsche Färbung zur Differentialdiagnose herangezogen.

Unser Material umfaßt bisher 72 Fälle. Davon wurden 47 bronchographiert. Die Untersuchung der übrigen 25 nichtbronchographierten Fälle diente zur Kontrolle. Sämtliche Fälle wurden nach einer Formalinfixation in Paraffin eingebettet.

Wie oben erwähnt, wurde sowohl die FEYRTERSche Färbung mit weinsteinsäurem Thionin als auch die Färbung nach HOTCHKISS mit Periodatsäure vorgenommen. Außerdem wurden die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson und Sudan gefärbt. Als Kontrollschleimfärbung wurde bei einzelnen Fällen noch Toluidinblau verwendet. Von jeder Lunge wurden von den verschiedensten Stellen Stückchen zur Untersuchung herausgeschnitten. Das Hauptmaterial wurde nicht krankhaft veränderten Lungenabschnitten entnommen unter besonderer Berücksichtigung der Randpartien. Die gewöhnlichen Schnitte durch den

Krankheitsherd, die aus diagnostischen Gründen seit langem angefertigt waren, dienten als Vergleichsobjekt.

Die Zeit, die zwischen Bronchographie und Operation der Lunge verstrich, schwankt zwischen 3—240 Tagen.

Bei den von uns untersuchten Lungen führten in 26 Fällen Bronchiektasen zur Operation. Bei 18 Fällen lag ein Bronchialkrebs als Haupterkrankung vor. In 14 Fällen war eine Lungentuberkulose vorhanden. Dazu kamen noch weitere 14 Fälle, bei denen verschiedene Ursachen die Entfernung der Lunge oder eines Lungenlappens notwendig machten. Darunter findet sich 1 Fall, bei welchem ein gutartiger kleiner Tumor die Bronchiallichtung verlegte (sog. Bronchom-Fibrochondrom). In der Mehrzahl lagen jedoch rezidivierende unspezifische Entzündungen vor.

Als Joduronablagerungen sehen wir solche Substanzen an, die mikroskopisch mit FEYRTERScher Färbung eine deutliche Rotfärbung zeigen, im Hotchkiss-Präparat aber ungefärbt bleiben. Im größten Teil unserer bisher untersuchten Lungen ist unter diesen Voraussetzungen Joduron nicht nachweisbar. In einer nicht ganz unbedeutenden Zahl finden wir jedoch Joduronreste herdförmig im Lungengewebe, und zwar an verschiedenen Stellen.

Zuweilen sieht man in den Lichtungen der Bronchen eigenartige Tropfen, die mit FEYRTERScher Färbung eine ausgesprochene Rotfärbung zeigen, nach HOTCHKISS aber ungefärbt bleiben und nur eben als durchscheinende Gebilde wahrnehmbar sind. Diese Tropfen sind demnach als Joduronrückstände anzusehen. Meist liegen sie inmitten der Bronchen, ohne irgendeine Reaktion auszulösen. Ab und zu sind am Rande oder auch in der Mitte dieser Tropfen Resorptionszellen zu erkennen, die mitunter auch Riesenzellcharakter haben. Eine stärkere Reaktion, insbesondere eine Reaktion des umliegenden Gewebes, haben wir hier nie beobachtet.

Die gleichen Jodurontropfen finden sich bei anderen Fällen in den peripheren Lungenpartien herdförmig in einer Gruppe von Lungenbläschen. Hier können wir nun 2 Ablagerungsarten unterscheiden: 1. Wie in den Bronchen liegen hier die Jodurontropfen völlig reaktionslos im Gewebe. Teilweise sieht man inmitten des Tropfens mit Joduron beladene Zellen (Abb. 15 und 16). 2. Dem gegenüber findet man in einzelnen Fällen reaktive Gewebsveränderungen, die als Granulombildungen bezeichnet werden können. In unseren Aufzeichnungen wird die erste Form als „reaktionsloses Joduronknötchen“ bezeichnet, die zweite als „Jodurongranulom“, entsprechend den Schweizer Autoren.

Die tabellarische Übersicht (Tabellen wurden wegen Raummangels nicht abgedruckt) gibt Aufschluß über die Häufigkeit und Form der Joduronablagerungen, außerdem bei welcher Erkrankung der Befund erhoben wurde. Aus der Tabelle geht hervor, daß wir zwischen dem

3. und 24. Tag nach der Bronchographie wiederholt Joduronablagerungen nachweisen konnten. Nur in 1 Fall, der 44 Tage vor der



Abb. 15. J.-Nr. 2343/51, 50jähriger Mann. Feyrter-Färbung. Joduronreste in den Alveolen ohne Reaktion nach FEYRTER gefärbt.

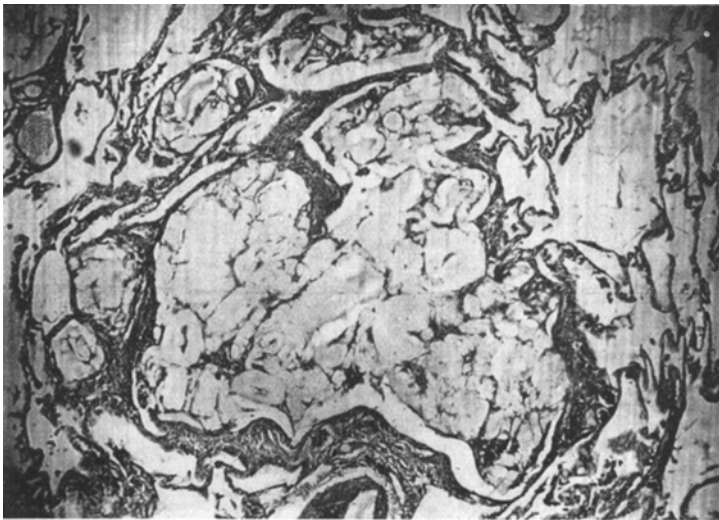


Abb. 16. J.-Nr. 2343/51, 50jähriger Mann. Hotchkiss-Färbung. Joduronreste in den Alveolen ohne Reaktion nach HOTCHKISS gefärbt.

Operation bronchographiert wurde, fanden wir auch zu diesem Zeitpunkt noch Joduronreste. Die meisten positiven Befunde sind 10—24 Tage nach der Bronchographie zu erheben.

In unserem Material hat es sich in keinem einzigen Fall von Joduron B-Ablagerung um einen Einzelherd gehandelt. Wenn überhaupt ein Joduronrückstand zu finden war, blieb diese Ablagerung nie auf eine Stelle beschränkt. Es ist dieses wichtig, denn wenn wir Joduron B-Reste nur an einer Stelle gefunden hätten, hätten wir die Lungen in einer Art Schnittserie untersuchen müssen, um in den joduronfreien Lungen jede Ablagerung ausschließen zu können. Nachdem wir nun sehen, daß Joduron, wenn überhaupt vorhanden, sich an zahlreichen Stellen nachweisen läßt, können wir wohl annehmen, daß bei der Art unserer Untersuchung uns wohl keine Joduronablagerungen entgangen sind.

Echte Granulome haben wir in 2 Fällen gefunden. — Begreiflicherweise wird man sich die Frage vorlegen, warum es einmal nur zu einer reaktionslosen Ablagerung, das andere Mal zu einer ausgesprochenen Granulombildung kommt? Betrachten wir daraufhin unsere Fälle mit Jodurongranulomen, so sehen wir die ausgesprochenste Granulombildung in einem besonderen Fall:

Ein 56jähriger Mann, der wegen Bronchiektasen im rechten Unter- und Mittellappen lobektomiert wurde. Aus seiner Vorgeschichte ist bedeutsam, daß er 1916 einen Kehlkopfschuß erlitt mit Verletzung der Speise- und Luftröhre; ferner kam es zu einem Teilverlust des Kehlkopfknorpels und zu einem gänzlichen Verlust der Stimmbänder. Kehlkopf und sichtbarer Teil der Luftröhre stenosierten narbig. In den letzten 3 Jahren vor der Krankenhausaufnahme traten wiederholt Erkältungen auf mit viel schleimig-eitrigem Auswurf. Im letzten Jahr zunehmende Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit. Operation 14 Tage nach der Bronchographie. — Bei der histologischen Untersuchung des gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosin- und van Gieson-Präparates fallen eigenartige pfpförmliche Bindegewebswucherungen in den kleinen Bronchen und Alveolen auf, die als organisierte entzündliche Exsudatmassen anzusprechen sind. Daneben finden sich riesenzellhaltige Granulome, welche in ihrer Mitte in einer Gruppe von Alveolen schleimartige Massen umschließen, die sich bei der differenzierten Färbung als Joduron erweisen.

In diesem 1. Fall von Jodurongranulomen handelt es sich — wie aus dem obigen hervorgeht — um Lungen mit einer besonderen Neigung zu Wucherungen. Wir finden neben den Jodurongranulomen organisierte Exsudatmassen in Bronchen und Alveolen, d. h. eine ausgesprochene Neigung zu Wucherungsvorgängen (Abb. 17). Diese Neigung ist auf die wiederholten Entzündungen zurückzuführen, die sich offensichtlich bei dem Kranken abgespielt haben. Wir können also sagen, daß der Patient zur Zeit der Bronchographie sich in einem besonderen Reaktionszustand befand und daß außerdem zahlreiche Bronchiolen und Alveolen verlegt waren.

In dem 2. Fall handelt es sich um einen 46jährigen Mann, der wegen eines Bronchialkrebses des linken Ober- und Mittellappens bronchographiert wurde. Die Operation fand 18 Tage nach der Bronchographie statt. — Der Tumor ging vom Oberlappenbronchus aus und führte zu einem vollkommenen Verschuß mit Schleimstauung. In dem

zugehörigen Lungengewebe finden sich Atelektasen, kleine pneumonische Herde und dazwischen emphysematöse Abschnitte. In diesem Fall ist die Granulombildung nicht so ausgesprochen wie in dem ersteren. Neben einem kleinen Jodurongranulom finden sich auch herdförmige Joduronablagerungen ohne jede Reaktion. Gemeinsam mit dem vorigen Fall kam es auch hier zu einer Verlegung der Bronchiallichtung, allerdings hier der Lichtung eines größeren Bronchus.

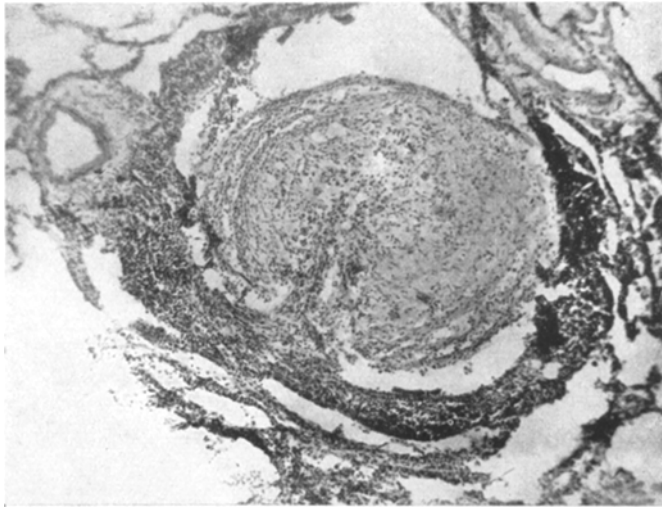


Abb. 17. J.-Nr. 2341/51, 56jähriger Mann. Besondere Reaktionsfähigkeit eines Kranken mit Jodurongranulomen. Organisiertes Exsudat in den Alveolen.

Bei beiden Fällen von Jodurongranulombildungen findet sich also eine Verlegung von Bronchiallichtungen, ferner durch vorhergegangene entzündliche Prozesse eine besondere Wucherungsbereitschaft. Diesen beiden Fällen von Jodurongranulomen möchte ich einen besonderen Fall von Joduronablagerung anschließen:

Es handelt sich um eine 34 Jahre alte Kranke, welche wegen einer entzündlichen Erkrankung des rechten Unterlappens mit Stenose des Bronchus und Absceßbildung zur Beobachtung kam. Die Operation fand bereits 6 Tage nach der Bronchographie statt. In diesem Fall sehen wir, fast gleichmäßig über sämtliche Alveolen eines Lungenabschnittes verstreut, große schleimähnliche Tropfen in den Alveolen und Bronchen liegen. Die Hotchkiss-Färbung ergibt, daß es sich hier um Joduron B handelt. Inmitten der abgelagerten Tropfen und auch am Rande finden sich massenhaft Resorptionsriesenzellen, eine Reaktion des anliegenden Gewebes ist aber noch nicht erfolgt. Es handelt sich hier um einen Fall 6 Tage nach der Bronchographie, die Joduron B-Granulome fanden wir

14 und 18 Tage nach der Bronchographie. Es ist naheliegend, anzunehmen, daß wir in diesem Fall ein Vorstadium des Granuloms zu erblicken haben. Große Mengen von nicht ausgeschiedenem Joduron B verursachen eine Riesenzellreaktion; die Zeit ist aber noch zu kurz, als daß es bereits zu reaktiven Gewebsveränderungen gekommen wäre. Es bleibt natürlich offen, ob die hier beobachtete Riesenzellreaktion mit Sicherheit zur Granulombildung führen müßte oder ob es sich auch zu diesem Zeitpunkt um einen reversiblen Vorgang handeln kann.

Wie oben schon erwähnt, bezeichnen wir als Jodurongranulome nur diejenigen Ablagerungen, in deren Umgebung es zu einer riesenzellhaltigen Reaktion kam. Wir trennen davon die Joduronknötchen ab, unter denen wir eine reaktionslose Ablagerung, gewöhnlich in eine Gruppe von Alveolen, verstehen. Derartige reaktionslose Rückstände fanden wir in 12 Fällen, also 6mal so häufig wie die Granulome. Sie verteilen sich auf den 3.—44. Tag nach der Bronchographie. Eine besondere Form von Lungenerkrankung wurde nicht bevorzugt, sondern wir haben Fälle von Lungenkrebs, Bronchiektasen, unspezifischer entzündlicher Erkrankung und von Tuberkulose darunter. Ein Vergleich dieser Fälle mit solchen, bei welchen eine Joduronablagerung nicht nachweisbar ist, läßt keine besonderen Bedingungen für das Auftreten dieser Joduronablagerungen erkennen. Handelt es sich hier um eine verlangsamte Aufnahme durch die Bronchialschleimhaut und ist dadurch die Möglichkeit des Eindringens in die Alveolen gegeben? Ist bei der Bronchographie verschieden vorgegangen worden? Wurde in dem einen Fall mehr Joduron gegeben als in dem anderen, oder wurde die Füllung der Bronchen unter einem anderen Druck vorgenommen? Alle diese Fragen können wir zunächst nicht entscheiden, sondern nur die Tatsache feststellen: Es gibt eine Reihe bronchographierter Patienten, bei denen sich bis zu einem Zeitraum von 44 Tagen noch Reste von Joduron im Lungengewebe nachweisen ließen, ohne daß es durch die Einlagerung des Jodurons zu beachtlichen Veränderungen des anliegenden Lungengewebes kam. Insgesamt haben wir derartige Ablagerungen etwa in einem Viertel der untersuchten Fälle gefunden.

Vergleichen wir diese Befunde mit denen der Schweizer Autoren, so unterscheiden sich unsere Ergebnisse sowohl von denen VISCHERS als auch von denen ZOLLINGERS. ZOLLINGER beschreibt in den von ihm untersuchten Fällen das häufige Vorhandensein von Schleimgranulomen bei bronchographierten wie nichtbronchographierten Lungen. Er weist nach, daß diese Schleimgranulome auf Läsionen des Epithels zurückzuführen sind, durch welche der Schleim austreten kann. Der in das Zwischengewebe eingetretene Schleim ruft dann die Bildung von Fremdkörpergranulomen hervor. — Wir haben nur in ganz vereinzelt Fällen Schleimgranulome gefunden. Wie ist dieses zu erklären?



Es ist anzunehmen, daß diese Verschiedenheit im Befund wohl auf die verschiedene Untersuchungstechnik zurückzuführen ist. ZOLLINGER legt Schnitte durch die ganze Lunge und untersucht die erkrankten Lungenpartien in gleicher Weise wie die vom eigentlichen Krankheitsprozeß noch nicht befallenen Partien. Wir haben absichtlich für die Untersuchung die Abschnitte der Lungen gewählt, die möglichst entfernt vom Krankheitsherd sind, um dann besser beobachten zu können, wie die Wirkung des Jodurons auf das Lungengewebe im allgemeinen ist. In diesen Lungenabschnitten fehlen die kleinen Schleimhautdefekte, welche ZOLLINGER als Vorbedingung für die Entstehung der Schleimgranulome beschreibt. Da diese Gegebenheit in unserem Material nur mitunter zutrifft, kann es auch nicht zu den Folgeerscheinungen, nämlich zur Entwicklung von Schleimgranulomen kommen. Unsere Ergebnisse unterscheiden sich aber noch weiter von den ZOLLINGERSchen Befunden. Wir haben zwar in den meisten Fällen kein Joduron in den Lungen gefunden, aber in einigen konnten wir doch Joduronreste nachweisen. Allerdings lag hier das Joduron in der Mehrzahl der Fälle reaktionslos im Gewebe. Auch diese Differenz der Befunde kann in der Mehrzahl der Fälle darauf zurückgeführt werden, daß unser Augenmerk vor allem auf die peripheren Lungenabschnitte gerichtet war. Vergleicht man in einzelnen Fällen die zentral schwer veränderten Partien der Lunge mit den peripheren, so sieht man zentral keine Joduronablagerungen, während sie peripher vorhanden sind. Die nachgewiesenen Joduronknötchen möchten wir als bedeutungslose Joduronreste auffassen, die keinerlei klinische Bedeutung haben. Hierin unterscheidet sich unsere Auffassung von der VISCHERS. Bei einem Teil der von VISCHER beschriebenen Jodurongranulome handelt es sich sicher ebenfalls um einfache Joduronrückstände. Sollten sie ein Vorstadium späterer Granulome sein, so daß sich an sie wiederum ausgedehnte entzündliche Lungenveränderungen anschließen würden, so müßten wir in unserem Material in den Fällen, bei denen zwischen Bronchographie und Operation ein längerer Zeitraum liegt, Granulome bzw. schwerere entzündliche Veränderungen der Lunge finden. Dies trifft aber nicht zu. In keinem einzigen Fall fanden wir Entzündungsvorgänge oder Narbenbildungen in den Lungen, die in irgendeinen Zusammenhang mit den Joduronablagerungen gebracht werden könnten. Von diesen Joduronrückständen unterscheiden sich nun die Jodurongranulome, die von VISCHER beschrieben worden sind. ZOLLINGER konnte diese Befunde nicht bestätigen. Er nahm an, daß es sich bei den Fällen von VISCHER um die gleichen Schleimgranulome handelt, die er bei bronchographierten und nichtbronchographierten Lungen sah. Auch wir fanden zunächst keine derartigen Granulome. Erst in unserer Schnittserie 100 waren derartige Granulome zu sehen: Ablagerungen von Joduron B, ähnlich den knötchenförmigen Joduronresten der vorher

untersuchten Schnitte, diesmal aber umgeben von einem Resorptionsgewebe mit Resorptionsriesenzellen. Wir stimmen also hierin mit VISCHER überein, daß derartige Granulome vorkommen können. Als Regel können wir sie aber nicht bezeichnen, denn in unseren 47 bronchographierten Fällen sehen wir sie nur zweimal, d. h., daß ein Verhältnis von 23,5:1 besteht.

Die unterschiedliche Bewertung dieser Granulome dürfte aus dem Zufall der kleinen Zahl zu erklären sein: VISCHER hat nur wenige Fälle untersucht und gerade in diesen fanden sich die Granulome, ZOLLINGER hat schon eine größere Zahl von Lungen untersucht und fand keine. Wenden wir auf die beiden Untersuchungsreihen von VISCHER und ZOLLINGER die von uns beobachtete Häufigkeit an, daß auf 23 untersuchte Fälle 1 Fall mit Granulomen fällt, so ist der Unterschied in den Befunden von ZOLLINGER und VISCHER wohl erklärlich. Es ist ein merkwürdiges Spiel des Zufalls, daß VISCHER in einer verhältnismäßig kleinen Zahl von Untersuchungen die Granulome fand.

Wann treten nun Granulome auf? Unsere Beobachtungen zeigen, daß die Granulombildung an besondere anatomische Verhältnisse geknüpft ist. Wir finden in beiden Fällen eine Sekretstauung in den Bronchen und eine erhöhte Reaktionsbereitschaft des Gewebes. Der oben beschriebene, am 6. Tag nach der Bronchographie beobachtete Fall, bei welchem große Joduron B-Rückstände mit Riesenzellreaktion vorhanden waren, zeigt unseres Erachtens deutlich, daß das Liegenbleiben des Joduron B zunächst auf die Sekretstauung zurückzuführen ist. Auch in diesem Fall war eine Bronchialstenose vorhanden. Das liegengebliebene Joduron B wird immer, wie jeder Fremdkörper, eine Riesenzellbildung auslösen, so auch hier. Es fehlt aber in diesem Fall jede Reaktion des anliegenden Gewebes. Ist der Zeitpunkt der Untersuchung ein zu früher, oder bleibt die Reaktion aus, weil keine erhöhte Reaktionsbereitschaft vorliegt? Es läßt sich dieses an dem einen Fall nicht entscheiden. Selbst wenn wir annehmen, daß im weiteren Verlauf in einem solchen Fall Granulome entstehen würden, ist damit nicht der Beweis erbracht, daß diese eine fortschreitende entzündliche Erkrankung darstellen. Allgemeinpathologisch können wir die beobachteten Granulome als ein riesenzellhaltiges Resorptionsgewebe betrachten, wir wissen, daß derartige Resorptionsvorgänge rückbildungsfähig sind. Das Vorhandensein derartiger Granulome zu einer bestimmten Zeit nach der Bronchographie mit Joduron B läßt noch nicht den Schluß zu, daß es sich hier um einen fortschreitenden Prozeß handelt, der schwere Gesundheitsschäden nach sich ziehen kann. Wäre dieses der Fall, so müßten wir das Fortschreiten des Prozesses bei der Untersuchung von Fällen nachweisen können, die in einem größeren Zeitabstand von der Bronchographie zur Untersuchung kamen. Wir haben dieses aber nicht

zu sehen bekommen. Lediglich in der Zeit zwischen 14 und 18 Tagen fanden wir Jodurongranulome, also etwa zur gleichen Zeit, zu der wir auch reaktionslose Joduron B-Rückstände in den Lungen fanden. Dies berechtigt zu der Annahme, daß es sich auch bei den Granulomen um Joduronrückstände handelt, die bei einer besonderen Reaktionsbereitschaft des Organismus nicht wie das übrige Joduron B reaktionslos ausgeschieden werden, sondern daß eine rückbildungsfähige Reaktion erfolgt. Wir möchten daher dem Jodurongranulom nicht die große klinische Bedeutung beimessen wie VISCHER.

Abschließend möchten wir als Ergebnis unserer vorläufigen Untersuchungen folgendes zusammenfassen:

Wir konnten wie ZOLLINGER feststellen, daß das bei der Bronchographie in die Bronchen eingebrachte Joduron B in den meisten Fällen in den ersten Tagen ausgeschieden wird, ohne irgendwelche anatomischen Veränderungen zu hinterlassen. In einer Reihe von Fällen, in unserem Material von 47 Fällen in 15, ist diese Ausscheidung verzögert. Bei der Verzögerung der Ausscheidung kann es sich lediglich um ein längeres Verweilen des Jodurons handeln, ohne daß eine Reaktion im Lungengewebe hervorgerufen wird. Dieses ist in der Mehrzahl der Fälle mit verzögerter Joduronausscheidung zu finden. In diesen Fällen sehen wir Joduronreste in den peripheren Lungenabschnitten in Gruppen von Alveolen liegen. Anscheinend erfolgt die verzögerte Ausscheidung in der gleichen Weise wie bei der normalen Ausscheidung ohne Hinterlassung irgendwelcher anatomischer Veränderungen des Lungengewebes.

In einem sehr kleinen Teil von Fällen (bei uns in 2 von 47 Fällen) kommt es bei einer erhöhten Reaktionsbereitschaft der Lungen zur Ausbildung eines riesenzellenhaltigen Resorptionsgewebes in der Umgebung der Joduronreste in den Alveolen. Derartige Granulome fanden wir nur in 2 Fällen, die auch sonst anatomische Besonderheiten darboten. Auch diese Granulome wurden nur in einem bestimmten Zeitraum gefunden. 50 Tage nach der Bronchographie haben wir in keinem einzigen Fall irgendwelche Veränderungen in den Lungen gefunden, welche in einen Zusammenhang mit der Joduron-Bronchographie gebracht werden können.

Wir schließen daraus, daß nicht nur die verzögerte Ausscheidung des Jodurons B keine dauernden Schäden nach sich zieht, sondern daß es sich auch bei der Granulombildung um einen vorübergehenden Resorptionsvorgang handelt, der zu keinen Spätfolgen führt.

Die unterschiedlichen Befunde der einzelnen Untersucher sind teils auf den Zufall der kleinen Zahl, teils auf Unterschiede in der Untersuchungstechnik zurückzuführen.

Nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen ist es abzulehnen, daß die Bronchographie mit Joduron B Gesundheitsschäden nach sich ziehen kann.

Es wird noch zu klären sein, unter welchen Bedingungen die Lunge eine erhöhte Reaktionsfähigkeit zeigt, so daß es zur Ausbildung von Jodurongranulomen kommt.

#### Literatur.

FISCHER u. MULLY: Schweiz. med. Wschr. **1948**, 1025, 1033; **1950**, 273. — HELLSTRÖM u. HOLMGREN: Acta radiol. (Stockh.) **32**, 471 (1949). — HOTCHKISS: Arch. of Biochem. **16**, 131 (1940). — MORALES u. HEIWINKEL: Acta radiol. (Stockh.) **30**, 257 (1948). — STILLER: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **1949**. — STUTZ: Fortschr. Röntgenstr. **72** (1950). — VISCHER: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 54; **1951**, 215. — ZOLLINGER: Rev. Haemat. **5**, 696 (1950). — Schweiz. Zbl. Path. **13**, 146 (1950).