

Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. WERTHEMANN).

Zur Pathologie des Asthma bronchiale*.

Von

FRITZ GLOOR.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Dezember 1953.)

Trotz der Häufigkeit des Bronchialasthmas und der zahlreichen Arbeiten, welche von klinischer und pathophysiologischer Seite erschienen sind, liegen nur relativ wenig pathologisch-histologische Untersuchungen über Asthmatiker vor. Dies wohl darum, weil der Asthmatiker meistens erst nach langer Krankheitsdauer an interkurrenten Erkrankungen und an Folgezuständen seines Asthma bronchiale stirbt. Diese Affektionen stehen dann klinisch im Vordergrund und nehmen auch bei der Autopsie das Interesse des Pathologen in Anspruch. Es läßt sich deshalb rechtfertigen, kurz über einige pathologisch-histologische Beobachtungen zu berichten. Dabei interessierte uns vor allem die Frage, ob ein für echtes allergisches Bronchialasthma typisches histologisches Bild existiert oder nicht. Noch 1932 läßt PAGEL in Übereinstimmung mit früheren Untersuchern (FRAENKEL, MARCHAND, MÖNCKEBERG) diese Frage offen. 1935 vertritt ALEXANDER in einer Diskussionsbemerkung die Ansicht, daß ein typisches pathologisch-anatomisches Asthmasubstrat existiere. Auch BRULÉ, HILLEMANN und DELARUE (1935), sowie JOERGENSEN (1936) skizzieren ein solches typisches histologisches Bild. PAGEL kommt 1939 vor allem auf Grund von experimentellen Arbeiten, die er zusammen mit KALLÒS ausführte, zum gleichen Schluß. Auch GEISER und WEGELIN vertreten diese Ansicht, wenigstens bezüglich der Todesfälle im akuten Asthmaanfall. Die zahlreichen bisher beschriebenen Todesfälle im schweren Asthmaanfall zeigen alle ein sehr ähnliches histologisches Bild. Für diese Fälle existiert also sicher ein charakteristisches, wenn auch vielleicht nicht pathognomonisches histologisches Substrat. Viel mehr diskutiert ist die Frage, wieweit sich bei nicht im Anfall gestorbenen Asthmatikern die Diagnose histologisch verifizieren läßt.

THIEME und SHELDON finden bei 10 Kranken mit klinisch typischem Asthma bronchiale, die an interkurrenten Erkrankungen gestorben sind,

* Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. C. ROULET, dem ich für die zahlreichen wertvollen Anregungen und Ratschläge herzlich danke. Herrn E. SUTTER, Präparator am Institut, bin ich für die technische Hilfe zu Dank verpflichtet.

in keinem Fall die charakteristischen histologischen Veränderungen. Sie ziehen daraus den Schluß, daß ein chronisches intermittierendes Asthma nicht die gleichen Veränderungen hervorrufe wie ein akuter tödlicher Anfall. Zum gleichen Schluß kommen WINER und Mitarbeiter. Sie konnten 13 Fälle von Tod im Asthmaanfall mit charakteristischem histologischem Bild beobachten. Bei einer 2. Gruppe von 16 Kranken hingegen, die an Asthmakomplikationen gestorben sind, finden sie keine typischen Veränderungen. Auch eine 3. Gruppe von 17 Asthmatikern mit interkurrenten Erkrankungen als Todesursache zeigt keine für Asthma spezifischen Befunde.

Im Gegensatz dazu findet WEGELIN bei einer 31jährigen Frau mit schwerem Bronchialasthma und Tod an Herzinsuffizienz charakteristische histologische Veränderungen. Auch GAY beschreibt einen Fall mit typischen Befunden, bei welchem eine akute Magen-Darmblutung die Todesursache bildete. In beiden Fällen ist allerdings die Dauer zwischen dem letzten Anfall und dem Eintritt des Todes nicht genau angegeben.

Im folgenden möchten wir unser Material in 3 Gruppen einteilen:

1. Gruppe: Tod im Asthmaanfall (7 Fälle).
2. Gruppe: Kranke mit zur Zeit des Todes noch manifestem Asthma bronchiale, welche an interkurrenten Erkrankungen gestorben sind (4 Fälle).
3. Gruppe: Kontrollgruppe von schwerer, schleimig-eitriger Bronchitis, zum Teil mit klinisch deutlicher „asthmoider“ Komponente (20 Fälle).

A. Tod im Asthmaanfall.

Eigentliche Asthmatodesfälle, worunter wir den Tod im Anfall oder im Status asthmaticus verstehen, sind nicht sehr häufig. Immerhin scheint die alte Faustregel von TROUSSEAU: „L'asthme n'est pas mortel“ nicht mehr zu Recht zu bestehen.

In den letzten Jahren häufen sich die Mitteilungen über tödliche Fälle. Während 1922 HUBER und KOESSLER nur 15 typische Fälle aus der Weltliteratur zusammenstellen können, denen sie 6 eigene beifügen, berichten MICHAEL und ROWE 1935 bereits über 49 Fälle. UNGER findet 1945 mit seinen eigenen bereits 140 Fälle beschrieben. RIVA und PROBST (1950) können noch 73 weitere Beobachtungen aus der Literatur beifügen. Seither sind weitere Fälle publiziert worden (WINER und Mitarbeiter, WALZER und Mitarbeiter, BULLEN u. a.).

Im Sektionsmaterial des Pathologisch-anatomischen Institutes der Universität Basel treffen wir jährlich an einem nicht ausgewählten Material, welches alle Altersgruppen umfaßt, bei 1300—1400 Autopsien 1—2 Fälle von Tod im Asthmaanfall. Das Bild ist also nicht so selten und hat für den Kliniker deshalb eine gewisse praktische Bedeutung. Ob es sich dabei um eine wirkliche Häufung von Asthmatodesfällen in den letzten Jahren handelt, oder ob nur mehr Fälle erfaßt und

beschrieben werden, wagen wir nicht zu entscheiden. Von verschiedenen französischen Autoren wird eine deutliche Zunahme von schweren und tödlichen Asthmafällen festgestellt (ANDRÉ, BLAMONTIER, CLAUDE, DEBIDOUR, MOULIS, VILLANOVA). Sie führen diese Tatsache auf Medikamentabusus zurück, vor allem auf den übertriebenen Gebrauch von Sympathicomimetica. Durch diese Mittel soll das trockene, vorwiegend bronchokonstriktorische Asthma in ein feuchtes, vorwiegend hypersekretorisches Asthma umgewandelt werden. Daß diese Medikamente, die oft vom Patienten selbst gespritzt werden, manchmal in enormen Mengen gebraucht werden, zeigte uns die Beobachtung einer 46jährigen Patientin, welche in den letzten 2 Monaten vor dem Tod 258 Ampullen Asthmolysin (= 206 mg Adrenalin) erhielt. Der Tod trat im Anfall unter Zeichen von Asphyxie ein. Bei der Sektion stand eine enorme Schleimbildung in den Bronchien im Vordergrund.

Vom Standpunkt des Pathologen aus läßt sich dazu sagen, daß bei tödlichen Asthmafällen, wie immer wieder beschrieben, der Hypersekretion eine überragende Bedeutung zukommt. Die bronchokonstriktorischen Fälle sind viel weniger gefährlich. Die Bedeutung dieser Tatsache für die Klinik haben RIVA und PROBST besonders hervorgehoben.

Wir selbst konnten 7 typische Asthmatodesfälle pathologisch-anatomisch untersuchen. Sie zeigten alle ungefähr das gleiche Bild. Als Beispiel diene kurz der Fall I unserer Serie:

Die 44jährige Frau M. B., geboren 1908, hat sich angeblich nie in ärztlicher Behandlung befunden. Anamnestische Angaben nur schwer erhältlich. Patientin gehörte zu einer Korbflickerfamilie, welche die ganze Schweiz durchwanderte. Sie habe schon seit vielen Jahren unter Asthmaanfällen gelitten. Seit 3 Tagen mehrere schwere Anfälle. Deshalb Spitaleinweisung (Krankenhaus Liestal, Chefarzt Dr. E. BERGER †).

Befund bei Spitaleintritt am 9. 8. 52. Schwerkranke Patientin mit starker in- und expiratorischer Dyspnoe. Orthopnoe mit Anspannung sämtlicher Atemhilfsmuskeln, blasse Cyanose, kalter Schweiß. Thorax in Inspirationsstellung, symmetrisch, seitengleich beatmet. Hypersonorer Klopfeschall, lautes Giemen und Pfeifen über beiden Lungen. Wenige feuchte Rasselgeräusche.

Herztöne nicht beurteilbar. Puls 100/min, Blutdruck 115/60. Temperatur axillär: 37,1. Urin: o. B. Hb 102%, Erythrocyten 4,66 Mill. FI: 1,1. Leukozyten 20700, davon 66% Segmentkernige, 3% Stabkernige, 16% Lymphocyten, 7% Monocyten und 8% Eosinophile. Sputum: auffallend wenig, zäh. Reichlich eosinophile Zellen darin, vereinzelte CURSCHMANNsche Spiralen.

Verlauf und Therapie. Es gelingt nicht, die Patientin aus dem Status asthmaticus herauszubekommen. Therapeutische Versuche mit Aleudrininhalationen, Asthmolysin, Panthesin intravenös, daneben Strophanthin und Stimulantien. 4mal 0,01 Morphinum hydrochloricum. Nach anfänglicher Besserung am 1. Tag treten am 2. Tag erneut schwere Anfälle auf. In der Nacht vom 10./11. 8. 52 hat Patientin 2 langdauernde schwere Anfälle, ein 3. Anfall um 3⁵⁵ Uhr des 11. 8. 52 führt unter den Zeichen der Asphyxie zum Tode.

Sektion am 11. 8. 52 14 Uhr.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (S.-N. 873/52). Leiche einer großen, kräftig gebauten, etwas abgemagerten Frau. Intensive Bräunung der Haut im Gesicht und an den Extremitäten. Sichtbare Schleimhäute leicht cyanotisch. Thorax stark gewölbt. Zwerchfell beiderseits auf Höhe des 5. ICR. Herz etwas kleiner als die Leichenfaust. Rechte Kammerwand im Bereich des Conus pulmonalis deutlich verdickt. Im rechten Herzen und in der Pulmonalis reichlich dunkel-rotes flüssiges Blut.

Lungen stark gebläht, berühren sich mit ihren vorderen Rändern in der Medianlinie. Linke Lunge total, rechte partiell mit der Pleura costalis verwachsen. Beide Lungen groß, Randteile stark gebläht. Von der Schnittfläche der Unterlappen fließt etwas blutig seröse Flüssigkeit ab. Kleinere und mittlere Bronchien zeigen auf Schnitt in allen Lappen zähe gummiartige gelbe Schleimpfröpfe, welche die Lichtung fast vollständig verlegen und fest an der Wand haften. In den größeren Bronchien und in der Trachea teils zäher, teils mehr flüssiger Schleim. Bronchialschleimhaut geschwellt und gerötet. Lymphatischer Rachenring nur schwach entwickelt. Bauchorgane zeigen eine starke Blutstauung; weiche Hirnhäute und Gehirn hyperämisch.

Histologischer Befund.

Myokard (linker Ventrikel). Fleckige Verfettung, ziemlich starke braune Entartung, vereinzelte kleine Rundzellinfiltrate.

Lungengewebe. Typisches Bild des Emphysems. Lungenbläschen herdweise erweitert, Alveolarsepten zwischen benachbarten Bläschen häufig eingerissen. Elastische Fasern in diesen eingerissenen Septen zusammengeschnürt. Erhaltene Alveolarsepten dünn, kernarm, sie zeigen nirgends eine Infiltration. Alveolen meist leer, gelegentlich enthalten sie eine bei Hämalaun-Eosinfärbung rötliche, strukturlöse Substanz (Ödemflüssigkeit? Fibrin? Schleim?). In den Bläschen ziemlich reichlich abgestoßene Alveolarepithelien, zum Teil mit gespeichertem Hämosiderin und anthrakotischem Pigment. Gegen das emphysematöse Lungengewebe heben sich Bezirke mit kollabierten Alveolen ab. Capillaren in diesen Atelektascherden weit. In den Alveolarsepten hier etwa Rundzellen und einzelne eosinophile Leukocyten.

Alveolargänge und Bronchioli respiratorii meist leer, oft erweitert. Hie und da enthalten sie schon strukturlöse Schleimmassen. Epithel desquamiert oder stark abgeplattet.

In den kleinsten *Bronchiolen* findet man bereits reichlichen Schleim. Dieser ist zellig durchsetzt, oft zeigt er schon hier Andeutungen von Wirbelbildungen. Bronchialepithel enthält ziemlich viele Becherzellen. Auch etwa Flimmerepithelien mit großen Schleimtropfen im Protoplasma (Schleimfärbung nach HOTCHKISS und mit Mucicarmin). Die Basalmembran ist als homogener Streifen deutlich erkennbar, sie hat eine Dicke von 2–3 μ . Im peribronchialen Gewebe liegen kleine Infiltrate von Lymphocyten, Plasmazellen und einzelnen Eosinophilen.

Die Hauptveränderungen finden sich in den *mittelgroßen Bronchien* von 1–4 mm Durchmesser. Sie zeigen:

1. *Inhalt.* Die Mehrzahl dieser Bronchien ist durch Schleimmassen vollständig oder fast vollständig verschlossen. Der Schleim ist strukturiert. Es finden sich klumpig verdickte Stellen, etwa auch typische CURSCHMANNsche Spiralen. Hie und da findet man Fäden vom Aussehen von behaarten Raupen, wie sie von MARCHAND und von WEGELIN beschrieben wurden. Ein Zentralfaden ist oft deutlich, er färbt sich mit Kernfarbstoff intensiv an. Dem Schleim sind ziemlich viele zellige Elemente beigemischt. Vor allem finden sich desquamierte Bronchialepithelien. Sie sind häufig geschweift und lang ausgezogen, ihre Kerne abgeplattet. Vielfach sind die Zelleiber von umgebendem Schleim nicht abzugrenzen. Neben den Bronchialepithelien finden sich zahlreiche eosinophile Leukocyten im Schleim. Sie haben meist 2lappige Kerne, etwa sind die Kerne auch oval. Diese ovalen

Kerne sind jedoch immer pyknotisch und klein (absterbende Zellen?). Die oxyphile Granulation ist meistens intensiv. Weiter trifft man neben Bronchialepithelien und Eosinophilen gelegentlich auch neutrophile Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen. Sie sind eher spärlich. CHARCOT-LEYDENSche Kristalle fehlen im vorliegenden Fall, während sie in einem unserer anderen Fälle deutlich zu sehen waren.

2. *Bronchialepithel.* Es ist zum Teil von der Basalmembran abgelöst. Einzelne Zellreihen ragen büschelartig in die Lichtung hinein, dies vor allem auf den Erhebungen der Schleimhautfalten. Zwischen den Flimmerzellen liegen zahlreiche Becherzellen. Bei Spezialfärbungen fällt die starke schleimige Umwandlung des ganzen Epithelbelages besonders auf. Sie ist nicht überall gleich intensiv. An einem Bronchus findet sich an Stelle des respiratorischen Epithels mehrschichtiges Plattenepithel.

3. *Basalmembran.* Sie ist stark verdickt und imponiert als ein nicht ganz homogenes gläsernes Band, welches alle Erhebungen und Vertiefungen der Schleimhaut auf das deutlichste wiedergibt. Ihre Dicke beträgt 16—24 μ . Die Abgrenzung gegen die Tunica propria ist unscharf. Es finden sich feine wellige Ausläufer, welche von der Basalmembran in die Tunica propria ausstrahlen. Ganz intakt ist das Gebilde nicht. Es wird hie und da von eosinophilen Leukocyten und einzelnen Fibroblasten durchsetzt.

4. *Tunica propria.* Das subepitheliale Gewebe wird von hämatogenen Entzündungszellen durchsetzt. Die Eosinophilen überwiegen, daneben trifft man Lymphocyten, Plasmazellen, vereinzelte Leukocyten und Mastzellen. Granulomartige Bildungen konnten wir nicht beobachten. Im ganzen erscheint das Gewebe etwas aufgelockert. Ein stärkeres Ödem der peribronchialen Zonen zeigen aber nur die größeren Bronchien.

5. *Gefäße.* Sie sind meistens erweitert und enthalten zahlreiche eosinophile Elemente.

6. *Herniöse Schleimhautausstülpungen* (MÖNCKEBERG). Sie sind häufig, nicht nur im Bereich der Drüsenausführungsgänge, sondern gewöhnlich auch an anderen Stellen der Wand, wo sie bruchsackartig zwischen den Muskelbündeln hindurch ins peribronchiale Gewebe eindringen.

7. *Muskulatur.* Die Ringmuskulatur zeigt erhebliche Dickenschwankungen. Einzelne Bronchien haben eine deutlich verdickte Muskulatur. In anderen Bronchien ist sie im Gegenteil auffallend dünn. Wir fanden einen Durchmesser der Muskelbündel von 10—100 μ bei Bronchien von 1—4 mm Lumendurchmesser. An einzelnen Stellen sind aufgelockerte Muskelbündel zu treffen, sie werden von Eosinophilen, Plasmazellen und Lymphocyten durchsetzt. Gelegentlich trifft man auch schollig zerfallende Muskelfasern mit Kernpyknosen.

8. *Elastisches Fasergerüst.* Es zeigt an einigen Stellen die von PAGEL beschriebenen subepithelial gelegenen Elasticapolster im Bereich der Schleimhauterhebungen. Sie sind in unserem Fall selten.

9. *Submuköse Schleimdrüsen.* In ihnen überwiegt der muköse Anteil bei weitem. Die Drüsen sind groß und erwecken den Eindruck gesteigerter Funktion. Im Stroma zwischen den Drüsenläppchen finden sich Lymphocyten und Eosinophile.

Die größeren aufgeschnittenen Bronchien, die Hauptbronchien und die Trachea weisen ein hohes, mehrschichtiges Flimmerepithel auf, dazwischen liegen zahlreiche Becherzellen. Die Veränderungen sind hier im großen und ganzen die gleichen wie in den mittleren Bronchien, jedoch sind sie lange nicht so ausgeprägt. Der Bronchialknorpel zeigt an einigen Stellen Vacuolenbildungen und Faserdegenerationen. Die Wand der mittleren und kleinen Arterien ist ziemlich dick, besonders die Media ist kräftig entwickelt. Entzündliche Veränderungen fehlen an den Gefäßen vollständig.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Asthma bronchiale. Tod im langdauernden asthmatischen Anfall. Lungenemphysem bei ausgedehnten Verwachsungen beider Lungen. Schwere schleimige Bronchitis und Bronchiolitis mit Verlegung der Bronchiallichtung durch zähe Schleimmassen. Leichte Hypertrophie der rechten Kammerwand. Passive Hyperämie der Leber, Nieren und Milz. Hyperämie des Gehirns. Status menstrualis (Abb. 1).

Soweit dieser sozusagen „klassische“ Fall von Tod im Asthmaanfall. Die anderen 6 Fälle dieser Art zeigen ein sehr ähnliches pathologisch-

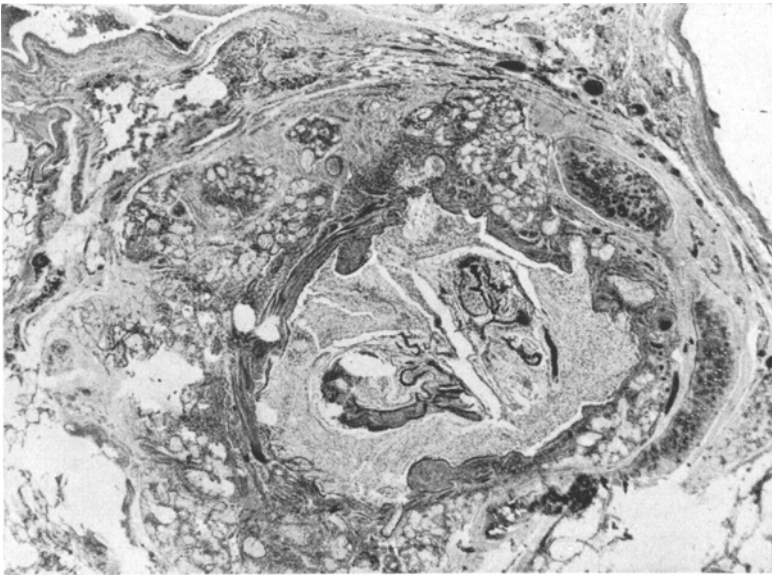


Abb. 1. S.-N. 873/52, 44, ♀. Typisches Asthma bronchiale, Erstickungstod im Anfall. Herniöse Ausstülpungen, CURSCHMANNsche Spiralen im dicken Schleim, starke Entwicklung der Schleimdrüsen (Vergr. 19mal).

anatomisches Bild. Die eigenen Beobachtungen decken sich mit der großen Mehrzahl der Beschreibungen in der Literatur. So ergibt sich aus dem bis jetzt vorliegenden Erfahrungsgut ein absolut charakteristisches Bild für den Tod im Asthmaanfall, welches schon von verschiedenen Beobachtern zusammenfassend dargestellt worden ist (GEISER, PAGEL, RIVÁ und PROBST, WEGELIN, WOLFER-BIANCHI u. v. a.). Etwas schematisiert lassen sich folgende Befunde erheben:

I. Makroskopisches Bild.

1. Hochgradiges Lungenemphysem, abwechselnd mit kleinen Atelektaseherden.
2. Verschuß der Bronchien und Bronchiolen durch zähe Schleimpfröpfe.
3. Zeichen des Erstickungstodes.

II. Mikroskopisches Bild.

Hauptsitz der histologischen Veränderungen ist der mittelgroße Bronchus von 1—4 mm Durchmesser. Er zeigt:

1. Verlegung der Bronchiallichtung durch zähe, oft spiralig gedrehte Schleimmassen. Im Schleim reichlich zellige Elemente, vor allem Bronchialepithelien und eosinophile Leukocyten.

2. Verschleimung des Bronchialepithels mit starker Becherzellbildung.

3. Durchsetzung der ganzen Bronchialwand mit zahlreichen eosinophilen Zellen. Daneben auch Lymphocyten und Plasmazellen. Capillaren weit und stark mit Blut gefüllt.

4. Starke Verbreiterung der Basalmembran (bis 25μ in Bronchien von 1—4 mm Durchmesser).

5. Hypersekretionszustand der Schleimdrüsen.

Diese histologischen Veränderungen können wir, wie dies schon GEISER getan hat, als Ausdruck einer allergischen Reaktion auffassen. Sie sind, wenn auch nicht im einzelnen, so doch in ihrer Gesamtheit, charakteristisch für die Antigen-Antikörperreaktion in der Bronchialwand. Wir werden auf diese Frage noch zurückkommen. Neben den beschriebenen Veränderungen lassen sich einige weitere mehr oder weniger konstante Befunde beim Bronchialasthma erheben.

Die Verdickung der *Ringmuskulatur* ist häufig, besonders in den größeren Bronchien. HUBER und KOESSLER konnten sie als erste durch Messungen quantitativ sicherstellen. KOUNTZ und ALEXANDER bestätigten diese Befunde. Die Verdickung ist wohl der Ausdruck des pathologisch-anatomisch sonst nicht faßbaren Bronchospasmus. Sie kann allerdings auch bei anderen Affektionen des Bronchialbaumes gefunden werden (FUKUSHI, MEYER und HART). Im Gegensatz dazu beschrieben einige eine Verdünnung der Bronchialmuskulatur beim Asthma (BRULÉ, HILLEMANN und DELARUE, RIOPELLE, WOLFER-BIANCHI).

Die Verdickung der *elastischen Längsfaserbündel* wurde schon von ASCHOFF bei verschiedenen Lungenaffektionen beobachtet. PAGEL beschrieb Elastikapolster, welche im Grunde der Bronchialschleimhauterhebungen gelegen sind und degenerierende Muskelbündel umgeben. Auch wir konnten diese Veränderung in einigen Fällen beobachten (vgl. Abb. 2).

Gefäßwandveränderungen, besonders im Bereich der Arteriolen, werden ebenfalls beschrieben. Ob es sich dabei um sekundäre degenerative Veränderungen handelt, oder um Prozesse, die mit der allergischen Entzündung in Zusammenhang stehen, können wir nicht entscheiden. Immerhin lokalisiert sich die allergische Entzündung gern in der Gefäßwand (BERBLINGER, PAGEL). Interessant sind in dieser Hinsicht drei

von RACKEMANN publizierte Fälle, bei denen sich ein schweres Asthma bronchiale mit Periarteriitis nodosa-artigen Veränderungen an den Lungenarterien kombinierte. Ähnliche Fälle beobachteten auch andere Autoren (HARKAVY, FAHRLÄNDER).

Die oft beschriebenen *Knorpelveränderungen* scheinen uns nicht von den üblichen degenerativen Altersveränderungen abzuweichen und haben wohl keinen Zusammenhang mit der allergischen Entzündung beim Asthma bronchiale.

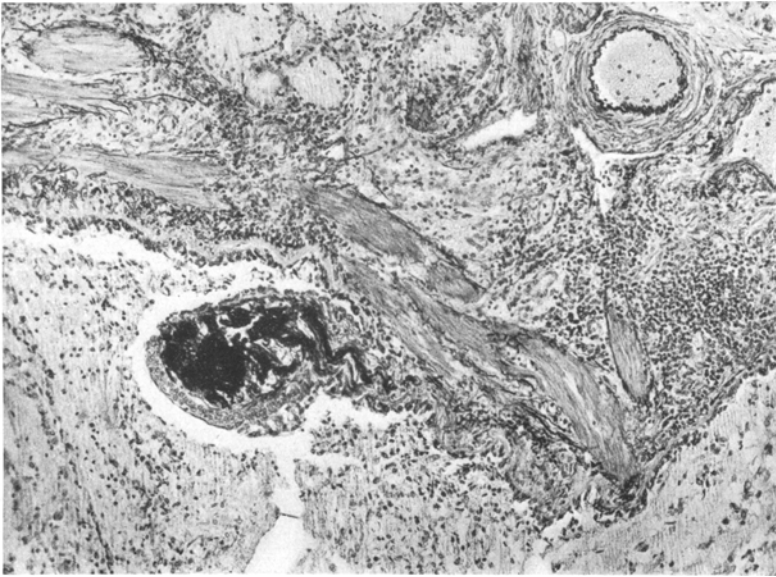


Abb. 2. S.-Nr. 873/52, 44, ♀. Asthma bronchiale, Elasticapolver in der Membrana propria (vgl. PAGEL) (Vergr. 60mal).

Als *Todesursache* im Asthmaanfall kann in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die *Asphyxie* durch Verlegung des Bronchialbaumes mit zähen Schleimpröpfen angenommen werden (vgl. Abb. 3). Bei der Autopsie finden sich ja auch meistens die Zeichen des Erstickungstodes (TARDIEUSche Trias).

Daneben werden aber immer wieder Fälle beschrieben, die nicht auf der Höhe des Anfalls, sondern einige Zeit später ganz unerwartet und plötzlich sterben (FACQUET, FOURESTIER, RIVA-PROBST, VILLANOVA, WOLFER-BIANCHI). Bei einem unserer Fälle (Fall 5) fand die Nachschwester die 69jährige Patientin 35 min nach Abklingen eines schweren Anfalls tot im Bett. Bei der Sektion lagen die typischen Zeichen des Todes im Asthmaanfall vor. Als Ursache für diesen *synkopalen Reflextod* wird eine chronische Hypoxämie von lebenswichtigen Bulbuszentren angenommen. (Exakte Untersuchungen darüber existieren unseres

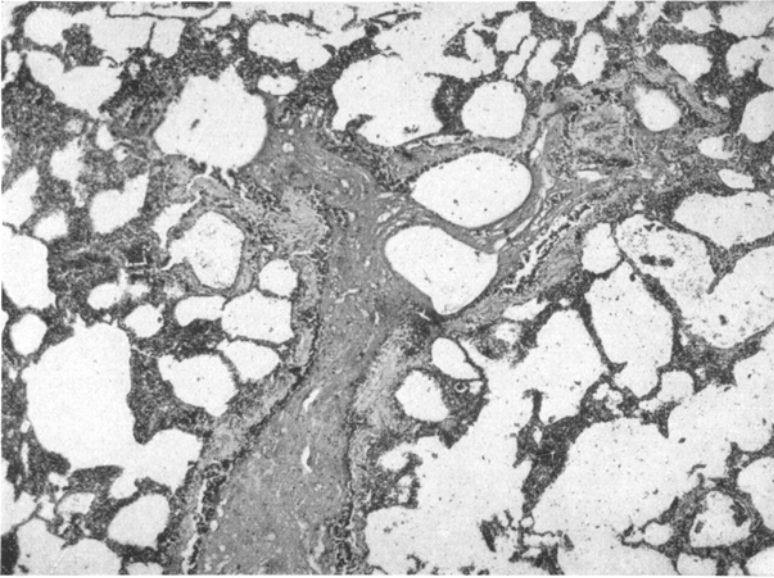


Abb. 3. S.-Nr. 37/36, 38, ♀. Asthma bronchiale, Erstickungstod im Anfall. Ausfüllung der Bronchioli respiratorii bis zum Infundibulum mit Schleim (Vergr. 50mal).

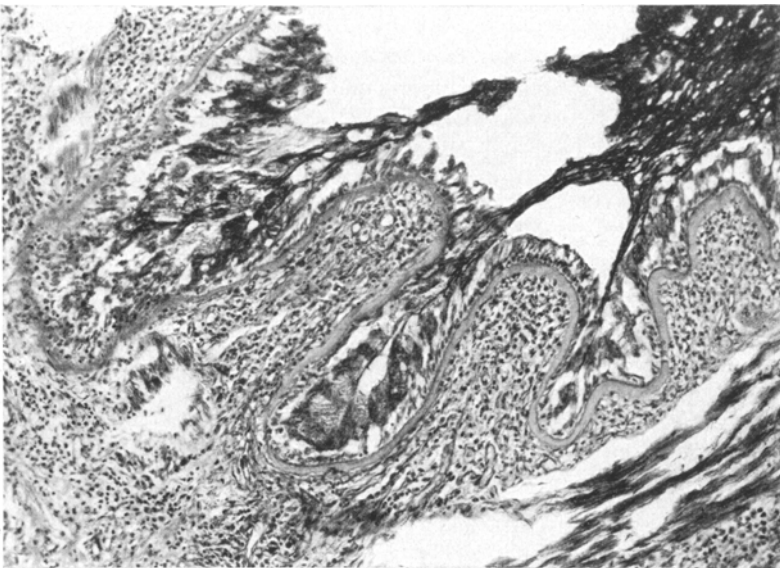


Abb. 4. S.-Nr. 191/53, 65, ♂. Entwicklung des Zentralfadens einer CURSCHMANNschen Spirale aus Schleimabsonderung des Bronchialepithels. Verdickte Basalmembran (Vergr. 100mal).

Wissens nicht.) HADORN vergleicht diesen Reflextod des Asthmikers mit den plötzlichen Todesfällen bei Kropfstenosen.

Ein *Herzversagen* im Anfall ist denkbar besonders bei einem bereits geschädigten Herzen. Verglichen mit der Häufigkeit des Asphyxietodes im Anfall ist dieses Vorkommen aber auffallend selten. Pathologisch-anatomisch sind die Befunde, die am Myokard von chronischen Asthmatikern erhoben werden können, meist gering und absolut unspezifisch (DEHNER, KOUNTZ und ALEXANDER, eigene Fälle).

Eine weitere seltene Möglichkeit des Todes im Anfall ist der „*allergische Schocktod*“, wie er in einigen Fällen nach Seruminjektionen beschrieben wurde (KLINGE, DEAN). Dieser zeigt aber ein anderes histologisches Bild. Im Vordergrund stehen in diesen Fällen Zirkulationsstörungen mit Hämorrhagien und starkem Ödem. Eosinophile Zellen, Verschleimung des Bronchialepithels und Verdickung der Basalmembran treten nicht auf. Sehr ähnliche Bilder fanden KALLÖS und PAGEL in den Lungen von Meerschweinchen nach Inhalation von Histamin- und Acetylcholinlösungen. Interessant sind in dieser Hinsicht die Beobachtungen von WALDBOTT, der bei 2 im Asthmaanfall gestorbenen Knaben von 3 und 6 Monaten keine typischen Asthmaveränderungen traf, hingegen die gleichen schweren Zirkulationsstörungen beobachten konnte, wie sie für den anaphylaktischen Schocktod beschrieben sind. In beiden Fällen dauerte das Asthma nur relativ kurze Zeit (3 bzw. 6 Wochen). Es ist denkbar, daß die Lunge des Säuglings qualitativ und quantitativ anders auf die Antigen-Antikörperreaktion anspricht als die Lunge von größeren Kindern und Erwachsenen. Weitere Beobachtungen über Asthmatodesfälle bei Säuglingen sind uns nicht bekannt. Die bei größeren Kindern gefunden Veränderungen decken sich mit den Beobachtungen bei Erwachsenen (DAHL, GEISER, HUBER und KOESSLER).

B. Tod an interkurrenten Erkrankungen oder Folgezuständen des Asthma bronchiale.

Wir möchten die 4 Fälle dieser Gruppe kurz gesondert besprechen und anschließend einen Vergleich ziehen zwischen den Befunden bei dieser Gruppe und den Todesfällen im Anfall.

Fall 1. E. M., geb. 1886, 66jähriger Mann, von Beruf Maler. Auszüge aus der Krankengeschichte der I. Med. Klinik (Prof. H. STAUB) und der II. Med. Klinik Bürgerspital Basel (Prof. H. LUDWIG):

1912 Urticaria nach Traubengenuß. 1938 Pb-Vergiftung. 1940 Laryngitis, Tracheitis und chronische asthmoide Bronchitis. 1950 Doppelseitige abdominale Grenzstrangresektion wegen Claudicatio intermittens. Bei Spitalaufenthalt nie Asthmaanfälle. Weihnachten 1951 angeblich nach starkem psychischem Trauma erster eigentlicher Anfall von Asthma bronchiale. Am 8. 1. 52 Hospitalisation wegen gehäufter schwerer Anfälle. Patient bleibt mit kurzen Unterbrüchen von 8—14 Tagen bis zu seinem Tode am 14. 10. 52 hospitalisiert. Täglich 2—3 Anfälle

von expiratorischer Dyspnoe. Starke psychische Komponente. Immer reichlich zäher schleimig-eitriger Auswurf. Im Sputum spärlich Eosinophile, selten CHARCOT-LEYDENSche Kristalle, nie CURSCHMANNsche Spiralen. Bakteriologisch Streptococcus viridans anhaemolyticus und Staphylococcus albus anhaemolyticus. Im Blutaussstrich einmal 10,7% eosinophile Leukocyten, sonst nie über 3%. Hautteste nicht ausgeführt. Anfänglich spricht Patient gut auf ACTH-Infusionen und Cortison-tabletten an. Allmählich werden die Infusionen jedoch unwirksam. Am 18. 8. deshalb abgesetzt. In der Folge relativ guter Allgemeinzustand. Nur noch selten Asthmaanfälle. Therapeutisch Atemgymnastik mit Elektrolunge nach Dr. HOFFMANN, Aleudrin-Penicillininhalationen. Spitalentlassung vorgesehen, als Patient am 14. 10. 52 morgens plötzlich in einen „läppischen“ Zustand kommt. Asthma nicht verschlimmert. Kreislauf gut. Gegen Mittag ist Patient nicht mehr ansprechbar, reflexlos, keine Herdsymptome. Zunehmend komatös. Exitus letalis am 14. 10. um 22⁵⁰ Uhr.

Die *Sektion* wurde am 15. 10. um 8¹⁵ Uhr ausgeführt (S.-N. 1095/52). Die *anatomische Diagnose* lautete: vollständiger thrombotischer Verschuß der rechten Arteria carotis interna durch zum Teil ältere rekanalisierte Thrombose auf arteriosklerotischer Grundlage. Teilweiser Verschuß der linken Arteria carotis interna durch frischere Thrombose. Sehr starke ödematöse Quellung des Gehirns. Ganz frische Encephalomalacie des Großhirns. Asthma bronchiale: starkes zum Teil bullöses Emphysem beider Lungen. Starke schleimige Bronchitis mit Verlegung der Bronchialäste durch zähe Schleimmassen. Hypertrophie des rechten Vorhofs und der rechten Kammerwand. Schwere nach unten zunehmende Atherosklerose der Aorta und der Arteriae iliacae. Status nach teilweiser Resektion der Arteria femoralis sin. und des abdominellen Sympathicusgrenzstranges. Hyperplasie der trachealen und bronchalen Lymphknoten bei rezidivierender Epitheloidzelltuberkulose.

Mikroskopischer Befund.

Lungengewebe. Ziemlich starkes Emphysem. Anthrakose. Starke Blutfüllung aller Capillaren. Alveolen meist leer, vereinzelt enthalten sie abgestoßene Alveolarepithelien. In den Alveolarsepten keine stärkere zellige Infiltration. Hie und da Erythrocyten, vereinzelt Rundzellen und Eosinophile. An einigen Stellen finden sich im Lungengewebe kleine Epitheloidzelltuberkel.

Die *Alveolargänge* und *Bronchioli respiratorii* sind leer. Ihr Epithel oft desquamiert, nicht verschleimt. Hauptveränderungen an den *mittelgroßen* gerade eben knorpelhaltigen *Bronchien*. Diese sind oft erweitert. Gelegentlich ist die Lichtung auch sternförmig, die Wand stark gefaltet. Herniöse Schleimhautausstülpungen sind nicht zu finden. Das Bronchialepithel ziemlich gut erhalten. Reichlich Becherzellen. An einzelnen Stellen bei Schleimfärbung deutliche Verschleimung der oberflächlichen Epithelschichten, an anderen Stellen fehlt eine solche. Im Lumen wechselnde Mengen von zum Teil spiralig gedrehtem Schleim mit abgestoßenen Bronchialepithelien und stellenweise reichlich eosinophilen Leukocyten. Lumen nirgends ganz durch Schleimpfropfe verschlossen. Die Basalmembran ist stellenweise hochgradig verdickt. Sie imponiert als unscharf begrenztes mehr oder weniger homogenes Band. In der Bronchialwand mittelstarke zellige Infiltration, vorwiegend Eosinophile mit doppeltem Kern und stark oxyphilen Granula, nicht selten in größeren Haufen. Dazwischen auch Plasmazellen und Lymphocyten. Die Bronchialwand im ganzen nicht sehr breit. Kein Ödem. An einer Stelle subepithelial kleines Epitheloidzellknötchen. Die Muskulatur ist eher dünn. Die Elastica ebenfalls nicht verdickt. Die Schleimdrüsen ziemlich groß, gemischt sero-mukös, ihr Stroma von Rundzellen und Eosinophilen durchsetzt. Einzelne Bronchien enthalten im Schleim auch neutrophile Leukocyten

in größerer Zahl. In diesen Bronchien auch in der Wand neben Eosinophilen und Rundzellen neutrophile Leukozyten. Gefäße zum Teil muskelkräftig.

In bronchalen *Lymphknoten*: Epitheloidzelltuberkel mit LANGHANSschen Riesenzellen. Keine Verkäsung. Nur vereinzelt Eosinophile. In den *größeren Bronchien* finden sich die gleichen Veränderungen, nur weniger ausgeprägt. Muskulatur kräftig.

Epikrise. 66jähriger Mann. Chronische asthmoide Bronchitis seit 12 Jahren. Eigentliches Asthma bronchiale mit Anfällen von Dyspnoe und leichter Bluteosinophilie seit 10 Monaten. Tod an Encephalomalacie bei thrombotischem Verschluß beider Arteriae carotides internae. Lungen bei Autopsie hochgradig gebläht. Verlegung der Bronchialäste durch zähe Schleimmassen. Histologisches Bild: zäher spiralig gedrehter Schleim. Stellenweise Verschleimung des Bronchialepithels. Starke Verdickung der Basalmembran. Hochgradige Eosinophilie in der Bronchialwand und im Lumen.

Fall 2. R. N., geb. 1914, 26jähriger Mann, Automechaniker. Auszug aus der Krankengeschichte der I. Med. Klinik Bürgerspital Basel (Prof. R. STAEHELIN †):

1919 im Anschluß an Pertussis erste Asthmaanfälle. Anfänglich alle 2—3 Monate ein Anfall. Mit der Zeit häufiger. 1922 und 1926 wegen Asthma bronchiale im Kinderspital Basel hospitalisiert. 1931 Höhenkur von 2 Monaten. 1936/37 Berufswechsel wegen zunehmender Beschwerden. Patient wird Zeitschriftenverträger. Hautteste auf Hausstaub und Milben positiv. Leichte Bluteosinophilie. Desensibilisierungsversuch ohne großen Erfolg. 1938 Spitalaufenthalt. Pyriferkur mit gutem Effekt. In der Folgezeit dauernd mehr oder weniger Beschwerden. 1940 Spitaleinweisung durch Hausarzt wegen Thrombophlebitis. Auf dem Transport stirbt Patient an fulminanter Lungenembolie am 12. 10. 40 um 19¹⁵ Uhr.

Sektion am 14. 10. 8³⁰ Uhr.

Anatomische Diagnose (S.-N. 967/40). Foudroyante Lungenembolie aus Thrombose der linken Vena femoralis bei Thrombophlebitis. Asthma bronchiale: hochgradiges Lungenemphysem. Schwere schleimige Bronchitis mit teilweiser Verlegung des Bronchialbaumes durch zähe Schleimpfropfe. Verwachsungen einzelner Lungenlappen untereinander. Akute Dilatation und leichte Hypertrophie des rechten Herzens.

Mikroskopischer Befund.

Lungengewebe: Emphysem. Starke Blutstauung. Alveolen enthalten zum Teil Ödemflüssigkeit. Alveolarsepten nicht infiltriert. *Bronchioli respiratorii* meist leer. Epithel desquamiert. *Kleinere* und *mittlere Bronchien* zeigen stellenweise deutlich verdickte Muskulatur. Bronchialwand gefaltet, gelegentlich herniöse Ausstülpungen. An einigen Stellen Bronchialepithel verschleimt. Viele Becherzellen. An anderen Stellen Epithel erhalten oder desquamiert. Im Lumen zellarmer, spiralig gedrehter Schleim, welcher Lichtung oft vollständig verlegt. In der mäßig infiltrierten Bronchialwand neben Rundzellen auch reichlich eosinophile Leukozyten. Basalmembran oft stark verdickt. Schleimdrüsen gemischt. Muköse Anteile überwiegen. *Elastica* nicht besonders stark ausgebildet. *Hauptbronchus* zeigt dieselben Veränderungen.

Nasenschleimhaut: starke, vorwiegend eosinophile Entzündung, außerdem lympho-histiocytaire Infiltrate, stellenweise starke Schleimproduktion. Basalmembran deutlich verdickt.

Knochenmark: leichte Hyperplasie, deutliche Vermehrung eosinophiler Elemente.

Milz: Hyperämie. Eosinophile nicht vermehrt.

Epikrise. 26jähriger Mann. Asthma bronchiale seit dem 5. Lebensjahr. Positive Hautteste auf Hausstaub und Milben. Leichte Bluteosinophilie. Zunehmende Beschwerden. Tod an fulminanter Lungenembolie bei Thrombophlebitis. Bei der *Autopsie* Lungen stark gebläht. Teilweise Verlegung der Bronchialäste durch zähe Schleimmassen. Histologisches Bild: ziemlich viel zäher spiralig gedrehter Schleim mit Bronchialepithelien und Eosinophilen. Stellenweise Verschleimung des Bronchialepithels. Starke Verdickung der Basalmembran. Eosinophilie in der Bronchialwand deutlich. Herniöse Schleimhautausstülpungen.

Fall 3. L. C., geb. 1888, 65jähriger Mann, Bauunternehmer. Auszug aus Krankengeschichte II. Chir. Klinik Bürgerspital Basel (Prof. H. HEUSSER):

Keine allergischen Krankheiten in der Familie. Die persönliche Anamnese ergibt keine Besonderheiten. Nach Angabe des Patienten Asthmaabeginn plötzlich mit einem schweren Anfall am 31. 12. 49 nachts auf der Straße. Seither wöchentlich 1—2 Anfälle von expiratorischer Dyspnoe. 1952 unklare Abdominalbeschwerden, hartnäckige Obstipation. Während Abdominalbeschwerden Asthma verstärkt. Abklärung im Kantonsspital Zürich ergibt keinen positiven Befund im Abdomen. Herbst 1952 auf der Allergieabteilung des Bürgerspitals Basel (P. D. Dr. R. SCHÜPPLI). Durch Hautteste eine Überempfindlichkeit auf eigene Colibacillen festgestellt. Bluteosinophilie von 10—15%. Versuch einer Darmsterilisation mit Chemotherapeutica ohne Erfolg, deshalb entschließt man sich zur Probelaparotomie.

Am 29. 1. 53 morgens *Operation*. Appendektomie, Lösen von Verwachsungen im rechten Unterbauch, Revision. Postoperativ in den ersten Stunden gut. Keine Asthmaanfälle. Kreislauf gut. Um 21⁰⁰ Uhr schwerer Anfall, Erregungszustand. Am 30. 1. morgens 4⁰⁰ Uhr erneut Asthmaanfall. Um 6⁰⁰, 22 Std post operationem, Exitus letalis unter den Zeichen des Kreislaufkollapses.

Sektion am 31. 1. 53 10⁰⁰ Uhr.

Anatomische Diagnose (S.-N. 119/53). Status nach frisch vorgenommener Appendektomie. Hypertrophische Gastritis. Leichte schleimige Enteritis und Colitis. Epitheloidzelltuberkulose in paratrachealen Lymphknoten. Asthma bronchiale: starkes, zum Teil interstitielles Lungenemphysem. Schwere schleimige Bronchitis, insbesondere in den feineren Bronchialästen. Leichte Hypertrophie und mäßige Dilatation der rechten Kammerwand.

Mikroskopischer Befund.

Lungengewebe: Bild des Emphysems. Alveolen meist leer, zum Teil mit Ödemflüssigkeit gefüllt. *Kleinere* und *mittlere Bronchien* hauptsächlich verändert. Bronchialwand gefaltet, hie und da herniöse Schleimhautausstülpungen. Muskulatur stellenweise sehr stark entwickelt. Im Bronchiallumen zum Teil viel zellarmer Schleim. Lumen oft vollständig verschlossen. Andere Bronchien enthalten nur wenig Schleim. Bronchialepithel oft desquamiert. Viele Becherzellen. In der Wand stellenweise reichlich eosinophile Leukocyten, daneben spärlich Lymphocyten und Plasmazellen. Basalmembran an einzelnen Stellen hochgradig verdickt. Schleimdrüsen groß, aktiv. Elastische Längsfaserbündel stellenweise kräftig. Hie und da sklerotische Pulmonalgefäße (vgl. Abb. 5 und 6).

Dünndarm: leichte unspezifische Entzündung. Keine Eosinophilie.

Appendix: Melanose der Schleimhaut. Leichte Eosinophilie. Einzelne Rundzellinfiltrate in der Submucosa und Muskelschicht.

Epikrise. 65jähriger Mann. Asthma bronchiale seit 3 Jahren. Unklare Abdominalbeschwerden. Chronische Obstipation. Positive Hautteste auf eigene Colibacillen. Bluteosinophilie von 10—15%. Exitus letalis 22 Std nach Appendektomie. Bei der *Autopsie* hochgradiges Emphysem. Schwere schleimige Bronchitis mit Verlegung vor allem der kleineren Bronchialäste. Histologischer Befund: reichlich spiralig gedrehter zellarmer Schleim, welcher Bronchiallichtung oft vollständig verlegt. Im Bronchialepithel viele Becherzellen. Schleimdrüsen groß und aktiv. Deutliche Eosinophilie in der Bronchialwand. Hochgradige Verdickung der Basalmembran. Ringmuskulatur und elastische Längsfaserbündel in den mittleren Bronchien kräftig entwickelt.

Fall 4. M. M., geb. 1878, 75jähriger Mann, Schneider. Auszug aus der Krankengeschichte I. Med. Klinik Bürgerspital Basel (Prof. H. STAUB):

1918 Grippe. 1948 Asthma bronchiale erstmals festgestellt. Typische Anfälle von expiratorischer Dyspnoe. Keine Bluteosinophilie. Hautteste nicht ausgeführt. Daneben besteht eine kompensierte Hypertonie. Es tritt allmählich eine kardiale Dekompensation auf, weshalb Patient im Frühjahr 1953 ins Spital eingewiesen wird. Klinische Diagnose: Asthma bronchiale mit chronischem Lungenemphysem. Dekompensiertes Hypertonieherz. Langsame Besserung des Zustandes unter Adrenalin-Penicillininhalationen und Strophosidinjektionen. Während Spitalaufenthalt tritt am 11. 5. 53 plötzlich eine massive Magen-Darmblutung auf. Pechstuhl. Hb-Abfall von 79% auf 34%. Trotz massiven Bluttransfusionen kommt Patient am 13. 5. 6⁰⁰ Uhr an akuter Herzinsuffizienz ad extim.

Sektion am 13. 5. 9³⁰ Uhr.

Anatomische Diagnose (S.-N. 565/53). Zweifrankenstückgroßes, callöses Ulcus pepticum im Korpussteil des Magens mit Arrosion einer kleineren Arterie. Massive Magen-Darmblutung. Asthma bronchiale: bullöses Lungenemphysem. Schleimige Bronchitis mit teilweiser Verlegung des Bronchialbaumes durch Schleimmassen. Starke Hypertrophie der rechten Kammerwand. Linksseitige hypertonische Herzhypertrophie. Verwachsungen der linken Lunge. Kleines schüsselförmiges Carcinom im Colon sigmoides. Keine Metastasen.

Mikroskopischer Befund. *Lungengewebe:* Emphysem. Starke Blutstauung. Erythrocyten in den Alveolen und interalveolär. In Alveolen viele Herzfehlerzellen. Alveolarepithelien mit anthrakotischem Pigment beladen. *Mittelgroße Bronchien:* Lumen sternförmig, oft durch zellarmen spiralig gedrehten Schleim verlegt. Im Schleim einige eosinophile Leukocyten, etwa Rundzellen, Erythrocyten und Bronchialepithelien. Bronchialepithel gut erhalten. Massenhaft Becherzellen. Oberste Zellage verschleimt. Drüsen nicht sehr groß, sero-mukös gemischt zu gleichen Teilen. In einem Bronchus Plattenepithelmetaplasie. Basalmembran stellenweise stark verdickt. In der Bronchialwand ziemlich reichlich Lymphocyten und Plasmazellen. Daneben auch mäßig viele Eosinophile. Hie und da neutrophile Leukocyten. An einigen Stellen peribronchial größere Lymphocytenansammlungen. Ringmuskulatur oft auffallend dick. Elastische Längsfaserbündel hie und da kräftig entwickelt. Kleine Arterien muskelkräftig. *Elastica interna* verdickt. Keine Sklerose. *Große Bronchien:* gleiche Veränderungen, weniger ausgeprägt. *Bronchale Lymphknoten* verschwielt. Starke Anthrakose. Keine Eosinophilie.

Epikrise. 75jähriger Mann. Asthma bronchiale seit 5 Jahren. Chronische Bronchitis. Keine Bluteosinophilie. Kardiale Dekompen-

sation bei Hypertonie. Tod an massiver Magen-Darmblutung aus *Ulcus pepticum ventriculi*.

Bei der *Autopsie* Lungen stark gebläht. Teilweise Verlegung der Bronchien durch Schleimmassen. Starke Rechtshypertrophie. Histologisch: reichlich spiralig gedrehter zellarmer Schleim in den mittelgroßen Bronchien. Viele Becherzellen im Bronchialepithel. Mäßig viele eosinophile Leukocyten in der Bronchialwand. Basalmembran zum Teil stark verdickt. Muskulatur der mittleren Bronchien kräftig. Einzelne Elasticapolster.

Ein Vergleich, der bei diesen 4 Fällen erhobenen Befunde mit dem makroskopischen und histologischen Bild, wie es eingangs als für Asthmadesfälle charakteristisch skizziert wurde, zeigt auffallend viele Übereinstimmungen (vgl. Abb. 1 und 5). Im Vordergrund des Befundes steht die Sekretionsstörung. Es handelt sich dabei nicht nur um eine Mehrproduktion von Schleim, eine Hyperkrinie, sondern auch, was wahrscheinlich viel wichtiger ist, um eine qualitative Störung in der Zusammensetzung des Schleims, eine Dyskrinie. Neben der gesteigerten Funktion der Bronchialdrüsen ist vor allem die Verschleimung des Bronchialepithels in den mittelgroßen Bronchien in allen unseren Fällen deutlich. Die Verschleimung erfolgt sowohl durch eine Bildung von Schleim in den Flimmerzellen, welche dann ihre Flimmerhaare abstoßen, wie auch durch eine Vermehrung der Becherzellen im Epithelbelag. Die Expektoratation wird durch die bekannte zähelastische Konsistenz des Sekretes außerordentlich erschwert. Dazu kommen Bronchospasmus und Schleimhautschwellung als weitere expektorationshemmende Faktoren, vor allem ist aber der Untergang der Flimmerepithelien und damit der Wegfall der Ciliarbewegung von entscheidendem Einfluß auf die Sekretretention im Bronchialbaum (HILDING). Im Gegensatz zur Kontrollgruppe trafen wir bei den Asthmafällen nur selten Plattenepithelmetaplasien in den Bronchien. Die Verschleimung steht ganz im Vordergrund.

Ein weiterer konstanter Befund bei unseren Fällen ist die starke Vermehrung der eosinophilen Leukocyten in der Bronchialwand und im Schleim. Wir fanden sie bei der Kontrollgruppe von nichtallergischen, chronisch-eitrigen Bronchitiden nie in solchem Ausmaß.

Auch die Verdickung der Basalmembran, die ebenfalls regelmäßig vorkommt, zeigt bei Asthma bronchiale ein Ausmaß wie es bei keiner anderen Affektion anzutreffen ist, worauf schon ROULET aufmerksam gemacht hat (vgl. Abb. 6). Es soll aber nicht bestritten werden, daß die Basalmembran auch bei anderen Erkrankungen bis zu einem gewissen Grade verdickt sein kann (THIEME und SHELDON, DILLIER u. a.). Bei der Beurteilung der Dicke ist allerdings Vorsicht geboten, da die Basalmembran in den großen Bronchien schon normalerweise eine Dicke

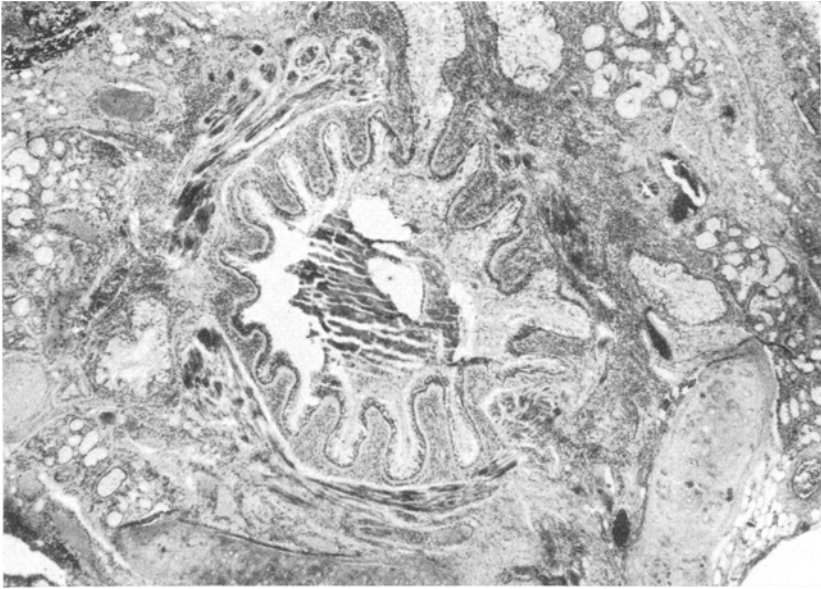


Abb. 5. S.-Nr. 119/53, 65, ♂. Asthma bronchiale, Tod an Kreislaufversagen nach Appendektomie (kein Asthmatod!); gleiche Veränderungen der Bronchialwand wie Abb. 1 (Vergr. 28mal).

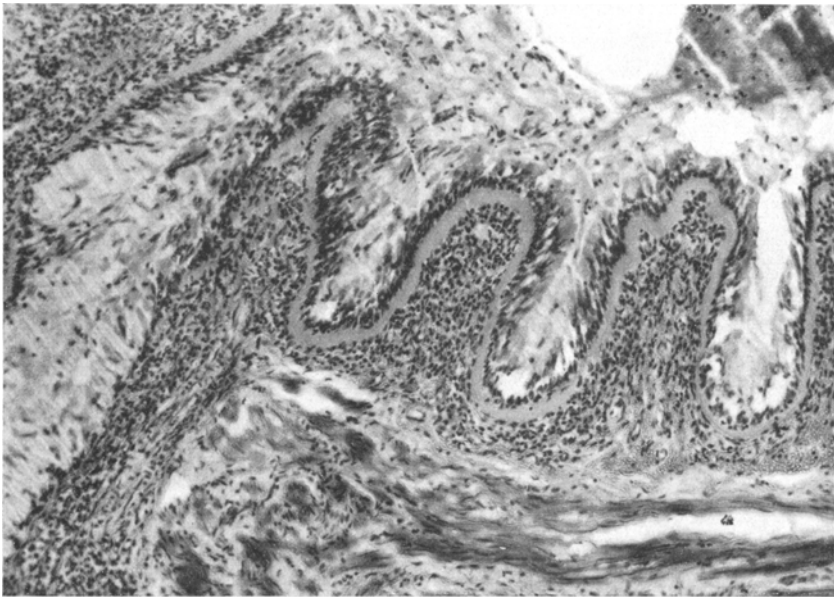


Abb. 6. S.-Nr. 119/53, 65, ♂. Detail von Abb. 5: Basalmembran stark verbreitert; die im Bild sichtbaren Infiltratzellen sind fast ausschließlich eosinophile Leukocyten (Vergr. 100mal).

von 5—11 μ aufweist (HEISS, v. EBNER, STÄUBLI). Eine so deutliche Basalmembran findet sich unseres Wissens nur unter dem respiratorischen Epithel. Die Trias: *Dyskrinie, Eosinophilie und Verdickung der Basalmembran* bildet unsere Ansicht nach den wichtigsten Befund für die histologische Diagnose „Asthma bronchiale“. Daneben trifft man mehr oder weniger häufig die erwähnten Veränderungen an der Muskulatur, am elastischen Fasergerüst der Bronchialwand und am Lung parenchym. Die Gesamtheit dieser Erscheinungen ist so charakteristisch, daß daraus wohl auch beim nicht im Anfall gestorbenen Asthmatiker die Diagnose gestellt werden darf.

C. Schwere schleimig-eitrige Bronchitis, zum Teil mit klinisch deutlicher asthmoider Komponente.

Zur Kontrolle wurden 20 Fälle dieser Gruppe auf histologische Asthmaveränderungen hin untersucht. Das Bild ist bei allen diesen Fällen absolut uncharakteristisch. Die zellige Infiltration der Bronchialwand ist meist bedeutend stärker als bei den Asthmafällen; in einigen Fällen ist sie vorwiegend rundzellig, wobei sich neben Lymphocyten oft zahlreiche Plasmazellen finden, etwa auch vermehrt histiocytäre Elemente. Eosinophile Leukocyten sind nur ganz vereinzelt zu treffen. In anderen Fällen ist die Entzündung vorwiegend leukocytär. Nicht selten wird die Bronchialwand an einzelnen Stellen durch die Entzündungsinfiltrate zerstört, eine Veränderung, die bei den Asthmafällen nicht auftritt. Gelegentlich greift die Infiltration vom Bronchus aus auf das umgebende Lungengewebe über, so daß pneumonische Herde zustande kommen. Die Basalmembran ist oft kaum sichtbar, hier und da etwas verdickt (höchstens bis 14 μ an Bronchien von 3—4 mm Durchmesser). Das Bronchialepithel ist vielfach abgestoßen, die Epithelverschleimung meistens nur sehr gering. Die Becherzellen sind selten stark vermehrt. Häufig treten Plattenepithelmetaplasien auf. Der Schleim ist fast immer sehr zellreich; oft finden sich neben Bronchialepithelien und Rundzellen viele neutrophile Leukocyten darin. Die Schleimdrüsen zeigen in keinem Falle erhöhte Aktivität, sie sind gewöhnlich ungefähr zu gleichen Teilen seromukös gemischt. Die Ringmuskulatur der Bronchien ist in einzelnen Fällen verdickt. Elasticapolster finden sich nicht.

Diskussion.

Wir haben versucht zu zeigen, daß nicht nur für den tödlichen Asthmaanfall, sondern auch für ein nichttödliches schweres Asthma bronchiale ein charakteristisches histologisches Bild besteht. Wieweit dieses Bild als pathognomonisch bezeichnet werden darf, wird sich erst aus einer größeren Zahl von Beobachtungen als sie bis jetzt vorliegt, entscheiden lassen.

Wir dürfen heute wohl mit Recht annehmen, daß die beschriebenen histologischen Veränderungen durch die Antigen-Antikörperreaktion in der Bronchialwand, im Sinne einer hyperergischen Entzündung, hervorgerufen werden (PAGEL, GEISER, UNGER, WEGELIN). KALLÒS und PAGEL konnten durch ihre bekannten Versuche an sensibilisierten Meerschweinchen nachweisen, daß Inhalation eines feinverteilten Antigens in den Bronchien der Versuchstiere histologisch die gleichen Veränderungen hervorruft, wie sie bei Asthmadesfällen des Menschen gefunden werden. Andererseits werden durch Inhalation von Histamin- und Acetylcholinlösungen wohl klinisch die gleichen Asthmaanfälle erzeugt wie bei Antigeninhalation, jedoch ohne entsprechende histologische Befunde: die mikroskopischen Bilder erinnern vielmehr an Befunde, wie sie beim anaphylaktischen Schocktod beschrieben werden (KLINGE).

Interessant ist die Beobachtung von THOMSEN, der bei einer 47jährigen im Asthmaanfall gestorbenen Frau neben den charakteristischen Veränderungen in den Lungen in einem Teratom des einen Ovars ein Stück Bronchialschleimhaut beschreibt, welches histologisch vermehrte Becherzellbildung, Verdickung der Basalmembran, reichlich eosinophile Zellen und einige CHARCOT-LEYDENSche Kristalle nachweisen läßt. Im gleichen histologischen Schnitt liegt auch ein Stück verhornendes Plattenepithel mit Talg- und Schweißdrüsen vor, welches keine Eosinophilie und keine Verdickung der Basalmembran aufweist. Es muß hier eine in ihren Ursachen noch ungeklärte Affinität des Antigens zur Bronchialschleimhaut angenommen werden. Diese Affinität der Asthmaanfälle auslösenden Antigene zum respiratorischen Epithel können wir ja auch in der Nasenschleimhaut vieler Asthmatiker feststellen. Auch hier trifft man, besonders in Nasenpolypen, starke Eosinophilie, Epithelverschleimung und Verdickung der Basalmembran (DELARUE, HASLHOFER, MAJER, RICCABONA).

Eine Bestätigung dafür, daß sich die Antigen-Antikörperreaktion, wenigstens beim Versuchstier, in der Bronchialwand abspielt, konnten WARREN und DIXON erbringen. Sie erzeugten bei sensibilisierten Meerschweinchen Asthmaanfälle durch Injektion von Antigenen, welche mit radioaktivem Jod markiert waren. Einzig in den Lungen findet sich dabei eine gegenüber den nichtsensibilisierten Kontrolltieren signifikante stärkere Anreicherung von Antigenen, und hier wiederum die stärkste Ablagerung im Bereich der mittelgroßen Bronchien, also gerade an denjenigen Orten, an denen die für das Bronchialasthma typischen histologischen Veränderungen am stärksten ausgeprägt sind.

PAGEL und GEISER haben darauf hingewiesen, daß sich Parallelen zwischen den histologischen Veränderungen in der Bronchialwand beim Asthma und anderen allergischen Entzündungen ziehen lassen. Sie ver-

gleichen die Befunde vor allem mit dem Arthusphänomen der Haut. Die Verdickung und Homogenisierung der Basalmembran soll dabei der fibrinoiden Verquellung der kollagenen Bündel in der Haut entsprechen. Nach den neuesten Untersuchungen von v. ALBERTINI, welcher beim Arthusphänomen an Kaninchen und Meerschweinchen keine fibrinoide Verquellung der Bindegewebsfasern nachweisen kann, scheint diese Auffassung wohl nicht mehr haltbar. Wieso es zur Verdickung der Basalmembran und zur Verschleimung des Bronchialepithels kommt, können wir also vorläufig nicht erklären. Das Ödem, welches für die Veränderungen beim Arthusphänomen eine so große Rolle spielt, ist in der Bronchialwand schwer faßbar (BERGER und LANG).

Über die *Bedeutung der Eosinophilen* für die allergische Entzündung ist schon viel diskutiert worden. Die Eosinophilie ist sicher als alleinige Veränderung nicht beweisend für Allergie. Sie kann bei typisch allergischen Affektionen fehlen (Ekzem, Tuberkulinreaktion) und bei nichtallergischen Veränderungen vorhanden sein (Histaminquaddel) (MIESCHER, JADASSOHN). Aber andererseits spricht doch eine starke Vermehrung von Eosinophilen im Gewebsbild sehr zugunsten eines allergischen Entstehungsmechanismus.

Indem wir die beim Bronchialasthma gefundenen histologischen Veränderungen als Ausdruck einer hyperergischen Entzündung auffassen, werden die oft negativen autoptischen Befunde bei Asthmatikern besser verständlich. Der allergische Organismus reagiert nicht nur qualitativ und quantitativ „anders“ als der Normergische, er unterscheidet sich auch im zeitlichen Ablauf des Entzündungsprozesses von ihm. Die allergischen Erscheinungen entstehen oft außerordentlich rasch, sie können aber auch ebenso rasch wieder verschwinden (BOHRD). Es wird deshalb verständlich, daß bei der Autopsie von schweren Asthmatikern oft keine typischen Veränderungen gefunden werden (THIEME und SHELDON, WINER und Mitarbeiter). Für die Möglichkeit der außerordentlich raschen Entstehung der Veränderungen spricht ein von RIVA und PROBST beschriebener Fall, bei welchem offenbar der erste und einzige Anfall den ganzen typischen Symptomenkomplex des Asthmatoles hervorgerufen hat. Auch in dem von JOERGENSEN mitgeteilten Fall müssen die Erscheinungen in kürzester Zeit aufgetreten sein. Es handelt sich um einen 27jährigen vollständig gesunden Mann, der Selbstmord mittels Gleichstrom (220 Volt) beging. Bei der Autopsie zeigten die Lungen typische Asthmaveränderungen. Die Annahme, daß es sich in diesem Fall um den ersten echten Asthmaanfall gehandelt hat, ist naheliegend, denn auch von anderen Autoren wird ein elektrischer Schlag als auslösende Ursache für einen Asthmaanfall beschrieben (DELARUE).

Wie rasch die durch die Antigen-Antikörperreaktion in der Bronchialwand hervorgerufenen Veränderungen wieder verschwinden können, wissen wir nicht. Nach BERGER und LANG ist die allergische Entzündung im allgemeinen dadurch ausgezeichnet, daß sie nur eine *geringe Neigung zur Gewebszerstörung* aufweist. Eine rasche Rückbildung der Erscheinungen ist deshalb wohl denkbar. Darin liegt der Unterschied der allergischen Bronchitis gegenüber der unspezifischen chronischen Bronchitis. Beim Asthma bronchiale ist der Umbau und die Zerstörung der Bronchialwand durch den Entzündungsprozeß gering, die zellige Infiltration in der Wand nicht sehr intensiv. Plattenepithelmetaplasien sind selten. Dies alles ganz im Gegensatz zum bekannten Bild der chronischen unspezifischen Bronchitis.

Andererseits ist zu bedenken, daß wahrscheinlich bei vielen nicht tödlich endenden Asthmafällen die Bronchoconstriction im Vordergrund steht, während die Hypersekretion eine untergeordnete Rolle spielt. Bei den vorwiegend bronchospastischen Fällen ist aber das histologische Bild weniger typisch, die Diagnose deshalb schwieriger (KOUNTZ und ALEXANDER, DEHNER, BARBIER, FAQUET).

Wieweit das nichtallergische „infektiöse Asthma“ für die atypischen histologischen Bilder verantwortlich ist, wird schwer zu entscheiden sein. Nicht nur die primäre, sondern auch die sekundäre Infektion kompliziert ja das histologische Bild. Gewisse Autoren (FINKE, BIVINGS) nehmen an, daß etwa die Hälfte aller echten Bronchialasthmafälle infektiöser und nicht allergischer Natur seien. Immerhin möchten wir die Behauptung FINKES, daß es sich bei den meisten im Anfall auftretenden Todesfälle um Fälle mit infektiösem Asthma handle, auf Grund unserer histologischen Befunde bezweifeln. Das immer wieder beschriebene Bild des Anfalltodes spricht, wie wir zu zeigen versuchten, sehr zugunsten der Annahme eines allergischen Entstehungsmechanismus.

RACKEMANN hat vom klinischen Standpunkt aus seine Asthmafälle in eine „extrinsic“ oder allergische Form und eine „intrinsic“ oder endogene Form eingeteilt. (Die bakterielle Allergie soll sowohl bei den Intrinsic-Fällen RACKEMANNs wie beim infektiösen Asthma FINKES eine geringe Rolle spielen.) Das Intrinsic-Asthma ist ausgezeichnet durch einen relativ späten Beginn (40.—50. Lebensjahr), einen negativen Ausfall der Hautteste, eine fehlende Bluteosinophilie und einen meist kurzen, aber nicht selten letalen Verlauf. Auch wir können auf Grund eigener Beobachtungen die Ansicht von der schlechten Prognose der Intrinsic-Fälle teilen. Sie verlaufen oft in wenigen Monaten bis Jahren tödlich (RACKEMANN, BULLEN, WALZER und FROST, FOURESTIER). Das histologische Bild allerdings zeigt, wie auch WALZER und FROST feststellen, keine Unterschiede zwischen dem allergischen und dem endogenen Asthma. Es dürften also wohl beide Formen allergischer

Natur sein, womit der klinische Wert von RACKEMANNs Einteilung in keiner Weise angezweifelt sei.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei positivem Befund pathologisch-histologisch die Diagnose auf echtes allergisches Bronchialasthma gestellt werden kann. Diese Fälle lassen sich von asthmoiden Krankheitsbildern bei Herzaffektionen, Pneumokoniosen, Tuberkulose, Bronchialcarcinom, Pulmonalsklerose usw. abgrenzen. Auf der anderen Seite allerdings ist bei negativem Befund wegen der Flüchtigkeit der Erscheinungen ein Asthma bronchiale histologisch nicht auszuschließen.

Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit versucht zu zeigen, daß das echte allergische Bronchialasthma charakteristische histologische Veränderungen zeigt, welche eine Diagnose post mortem erlauben. An Hand von eigenen Beobachtungen wird das bekannte histologische Bild der Bronchien bei Tod im schweren Asthmaanfall skizziert und im folgenden nachgewiesen, daß auch ein chronisches intermittierendes Asthma bronchiale mit Tod an interkurrenten Erkrankungen die gleichen Veränderungen aufweisen kann. Es wird dabei vermutet, daß die typischen histologischen Veränderungen, bei denen vor allem die Trias Dyskrie, Eosinophilie und Verdickung der Basalmembran im Vordergrund steht, direkt durch die Antigen-Antikörperreaktion in der Bronchialwand hervorgerufen werden. Bei einer Kontrollgruppe von 20 Fällen mit schwerer schleimig-eitriger Bronchitis zum Teil mit klinisch deutlicher „asthmoider“ Komponente fanden sich die charakteristischen Asthmaveränderungen nie. Hingegen ist die entzündliche Infiltration der Bronchialwand und die Gewebszerstörung bei den unspezifischen nichtallergischen Bronchitiden bedeutend stärker als beim Bronchialasthma.

Literatur.

- ALBERTINI, A. v.: Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. **9**, 157 (1953). — ALEXANDER, H. L.: Zit. bei MICHAEL u. ROWE. — ANDRÉ, M. J.: Acta clin. belg. **2**, 2 (1947). — ASCHOFF, L.: Med. Klin. **1941**, 433. — BERBLINGER, W.: Virchows Arch. **318**, 155 (1950). — BERGER, W., u. S. F. LANG: Beitr. path. Anat. **87**, 71 (1931). — BIVINGS, L.: J. Amer. Med. Assoc. **115**, 1434 (1940). — BLAMONTIER, P., et F. CLAUDE: Semaine Hôp. **25**, 3584 (1949). — BOHRD, M. G.: I. Internat. Allergiekongreß. Zürich: Karger 1951. — BRULÉ, M., J. DELARUE, P. HILLEMANT et A. NETTER: Ann. d'Anat. path. **12**, 769 (1935). — BUBERT, H. M., and C. G. WARNER: J. Amer. Med. Assoc. **104**, 1469 (1935). — BULLEN, St. S.: J. Allergy **23**, 193 (1952). — CLAUDE, F.: Presse méd. **32**, 468 (1943). — DAHL, A.: Klin. Wschr. **1937**, 491. — DEAN, A.: Zit. nach PAGEL. — DEBIDOUR, A.: Presse méd. **1943**, 366. — DEHNER, W.: Klin. Wschr. **1927**, 1412. — DELARUE, J.: Ann. d'Anat. path. **10**, 879 (1933). — DILLIER, R.: Inaug.-Diss. Basel 1943. — EBNER, B. v.: Zit. nach STÄUBLI. — ELLIS, A. G.: Amer. J. Med. Sci. **136**, 407 (1908). — FACQUET, J., et R. CLAISSE: Paris méd. **1939**, 113. — FAHRLÄNDER, H.: Schweiz. med. Wschr. **1953**, 575. — FINK, W.: Ann. Allergy **5**, 364 (1947). — FOURESTIER, M.:

Presse méd. 1943, 213. — FRAENKEL, W.: Dtsch. med. Wschr. 1900, 269. — FUKUSHI, W.: Virchows Arch. 217, 16 (1914). — GAY, L. N.: The diagnosis and treatment of bronchial asthma. Baltimore 1946. — GEISER, P.: Schweiz. Z. allg. Path. 2, 373 (1939). — HADORN, W.: Ges. Ärzte Zürich. Ref. Schweiz. med. Wschr. 1952, 1342. — HARKAVY, J.: Progress in allergy, Bd. III. Basel: Karger 1952. — HART, C., u. ED. MAYER: Henke-Lubarschs Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 3. Berlin: Springer 1928. — HASLHOFER, L.: Schweiz. Z. allg. Path. 13, 385 (1950). — HILDING, A. C.: Ann. of Otol. 52, 5 (1943). — HUBER, H. L., and K. K. KOESSLER: Arch. Int. Med. 30, 689 (1922). — JOERGENSEN, J. V.: Bibl. Laeg. (dän.) 128, 217 (1936). — Z. gerichtl. Med. 28, 408 (1937). — KALLÒS, P.: Fortschritt. Allergielehre, Bd. III. Basel: Karger 1952. — KALLÒS, P., u. W. PAGEL: Acta med. scand. (Stockh.) 91, 292 (1937). — KLINGE, F.: Virchows Arch. 313, 98 (1944). — KOUNTZ, W. B., and H. L. ALEXANDER: Arch. of Path. 5, 1003 (1928). — LAMSON, R. W., and E. M. BUTT: J. Amer. Med. Assoc. 108, 1843 (1937). — MAJER, E. H.: Pract. otol. etc. (Basel) 13, 38 (1951). — MARCHAND, F.: Beitr. path. Anat. 61, 251 (1916). — MICHAEL, P. P., and A. H. ROWE: J. Allergy 6, 150 (1935). — MIESCHER, G.: 1. Internat. Allergiekongreß. Basel: Karger 1951. — MÖNCKEBERG, J. G.: Verh. dtsch. path. Ges. 30 (1919). — MULLIS, A.: Med. et Chir. thorac. 4, 272 (1950). — PAGEL, W.: Virchows Arch. 286, 580 (1932). — In KALLÒS, Allergielehre, Bd. I. Basel: Karger 1939. — RACKEMANN, F. M.: J. Allergy 15, 249 (1944). — RICCABONA, A. V.: Mschr. Ohrenheilk. 81, 638 (1947). — RIOPELLE, J. L.: Ann. d'Anat. path. 10, 1179 (1933). — RIVA, G., u. R. PROBST: Schweiz. med. Wschr. 1950, 1325. — ROULET, F.: Erg. Path. 32, 1 (1937). — STÄUBLI, U.: Diss. Bern 1948. — THIEME, E. T., and J. M. SHELDON: J. Allergy 9, 246 (1938). — THOMSON, J. G.: J. of Path. 57, 213 (1945). — UNGER, L.: J. Amer. Med. Assoc. 129, 771 (1945). — In KALLÒS, Progress in allergy, Bd. III, S. 142. Basel: Karger 1952. — UNGER, L., and B. F. GORDON: Ann. Allergy 7, 397 (1949). — VILLANOVA, P.: Presse méd. 1948, 828. — WALDBOTT, G. L.: J. Allergy 7, 264 (1936). — In KALLÒS, Progress in allergy, Bd. 2. Basel: Karger 1952. — WALZER, J., and T. T. FROST: J. Allergy 23, 204 (1952). — WARREN, S., and F. J. DIXON: Amer. J. Med. Sci. 216, 136 (1948). — WEGELIN, C.: Schweiz. med. Wschr. 1944, 4. — WINER, B. M., J. F. BLAKEY and M. S. SEGAL: Ann. Int. Med. 33, 134 (1950). — WOLFER-BIANCHI, R.: Helvet. med. Acta 10, 101 (1943).

Dr. FRITZ GLOOR, Pathologisch-Anatomische Anstalt der Universität Basel.