

Zum Problem des sog. idiopathischen Spontanpneumothorax*

W. HÖFER

Pathologisches Institut der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend,
Berlin-Charlottenburg (Direktor: Prof. Dr. W. MASSHOFF)

Eingegangen am 6. November 1968

The Problem of the So-Called Idiopathic Spontaneous Pneumothorax

Summary. The pleural reaction caused by artificial pneumothorax was examined in 15 albino rats. The observations made over 4 days revealed sequential steps in the development of the inflammatory reaction which is interpreted as the response to the air in the pleural cavity. Within 12 hours the first alteration was to be seen: an epithel like transformation of the mesothelial cells; thereafter the mesothelial cells proliferated and differentiated into fibroblastic elements. Finally after 4 days (after re-injection of air into the pleural cavity at regular intervals) delicate membranes developed consisting of argyrophilic fibres, fibroblasts and capillaries.

These findings are compared with similar changes occurring in spontaneous pneumothorax of man.

Zusammenfassung. Bei 15 Albinoratten wurden die Veränderungen der visceralen Pleura bei künstlichem Pneumothorax untersucht. Die einen Zeitraum von 4 Tagen umfassenden Beobachtungen lassen einen stadienartigen Ablauf der entzündlichen Reaktion erkennen, die als Antwort auf die im Pleuraraum aufgetretene Luft gedeutet wird. Nach 12 Std bestehen bereits die ersten Veränderungen mit einer epithelähnlichen Umwandlung der Pleuradeckzellen. Danach kommt es zu einer Proliferation der mesothelialen Zellen mit Differenzierung zu bindegewebbildenden Elementen und schließlich nach 4 Tagen (bei in regelmäßigen Abständen wiederholter Luftzufuhr) treten aus zarten Fasern und capillären Gefäßen bestehende epipleurale Membranen auf. Die Beziehungen zu den Befunden beim sog. spontanen Pneumothorax des Menschen wurden erörtert.

Seit der ersten Beschreibung des Pneumothorax aus klinischer Sicht durch Laennec und der pathologisch-anatomisch von v. Rokitsky vertretenen Auffassung, daß es sich bei der „Gasbrust“ um die Komplikation eines mit Parenchymdestruktion einhergehenden intrapulmonalen — meist tuberkulösen — Prozesses handele, hat die Frage nach Ätiologie und Pathogenese des Pneumothorax Pathologen und Kliniker immer wieder beschäftigt. Dies gilt im besonderen für den sog. idiopathischen Spontanpneumothorax. Die Therapie dieser Pneumothoraxform hat sich in den letzten Jahren entscheidend insofern gewandelt, als die konservative Behandlung gegenüber dem operativen Vorgehen zunehmend in den Hintergrund getreten ist (DERRA und REITTER, 1963; UNGEHEUER, 1963; SCHEEL, 1968; HUZLY, 1968). Damit haben sich auch Möglichkeiten für ein pathomorphologisches Studium eröffnet.

An einem umfangreichen Operationsmaterial (aus der Chirurgischen Abteilung des Sanatoriums Schillerhöhe, Chefarzt Dr. HUZLY) haben wir zeigen können, daß

* Herrn Prof. Dr. med. WILHELM MASSHOFF zum 28. Mai 1968 in Dankbarkeit gewidmet.

dem „idiopathischen Spontanpneumothorax“ ein charakteristisches gestaltliches Erscheinungsbild zugrunde liegt, daß er als Komplikation einer vorbestehenden Veränderung des Lungengewebes und der Pleura zu gelten hat und somit in die Gruppe der symptomatischen Formen gehört.

Veränderungen am lufthaltigen und luftführenden System, an Gerüstgewebe und Pleura des Lungenmantels vor allem in den Oberlappenspitzen (interstitielle und/oder intraalveoläre Fibrosen bzw. Fibroelastosen sowie umschriebener Parenchymbau) führen zu einer respiratorisch bedingten Desintegration im Parenchym (restriktives Emphysem) und in der Pleura mit perforativem Luftdurchtritt durch ein „Pleurostoma“ in den Pleuraspalt. Die in den Pleuraraum gelangte Luft ist „fehlortig“ und wirkt wie ein Fremdkörper, sie verursacht bei ihrem allmählichen Durchtritt eine proliferierende Entzündung in der Pleura, wobei umschriebene „Neomembranen“ und epipleurale luftgefüllte Räume, von uns als „Pneumatisationskammern“ bezeichnet, als Reaktionsprodukt entstehen (MASSHOFF und HÖFER, 1968 a, b).

Die aus dem Operationsmaterial abgeleitete Deutung der Entstehung von Bindegewebsmembranen als Ergebnis der „fehlortig“ (d.h. im Pleuraraum) auftretenden Luft sollte vor allem in formalgenetischer Hinsicht im Tierversuch überprüft werden.

Methodik

Bei 15 Albinoratten beiderlei Geschlechts (Gewicht durchschnittlich 250 g) wurde in Äthernarkose durch rechtsseitige Phrenotomie ein Pneumothorax erzeugt und dieser mit Hilfe eines Drains und täglich mehrfach wiederholter Zufuhr von jeweils 1–2 ml Luft über 4 Tage aufrechterhalten. Dieses Vorgehen wurde nach Vorversuchen gewählt, bei denen ein Pneumothorax durch transthorakale Lufteinbringung erzeugt worden war. Die transthorakale Luftfüllung verursacht jedoch insbesondere wegen der Notwendigkeit des mehrfachen Eingehens zuviel Artefakte. Je 3 Tiere wurden nach 12, 24, 48, 72 und 96 Std getötet. Ausgewertet wurden wegen der möglichen mechanischen Alteration der Unterlappen jeweils nur die Oberlappen und diese nach Fixierung lamelliert und vollständig nach Paraffineinbettung aufgearbeitet, die Unterlappen wurden in mehreren Schnittebenen kontrolliert (Färbungen: H. E., van Gieson-Elastica, Gomöri).

Ergebnisse

Makroskopisch zeigen die Oberlappen eine ungleichmäßige Entfaltung mit lobulären Dystelektasen und Atelektasen sowie entsprechenden Farbunterschieden im Mantel. Mit dem Lupenmikroskop sind in einigen Fällen auf der Pleura zarte matte fibrinartige Schleier zu erkennen. Die Pleura der Unterlappen weist regelmäßig einen deutlich erkennbaren fibrinösen Belag auf, der besonders an der Unterlappenbasis im Bereich der Phrenotomie und des Drainlagers ausgeprägt ist.

Histologisch sind bereits nach 12 Std erste Reaktionen seitens der Pleuradeckzellen nachzuweisen. Der geschlossene pleurale Deckzellenbelag ist aufgehoben, die einzelnen Zellen sind aufgerichtet und zeigen eine zum Teil erhebliche Volumenzunahme, an der besonders die Kerne beteiligt sind (Abb. 1b; 1a normale Pleura). Diese epithelähnliche Umwandlung, die der Pleura ein gezähneltes Aussehen verleiht, ist nach 24 Std deutlicher und außerdem von einer Aufquellung der Basalmembran begleitet, die oft nur unscharf abzugrenzen ist (Abb. 1c). Nach 48 Std sind die epipleuralen Zellagen mehrschichtig. Nunmehr bestehen die proliferierten Deckzellen überwiegend aus spindeligen und ovalären Zellen und lassen

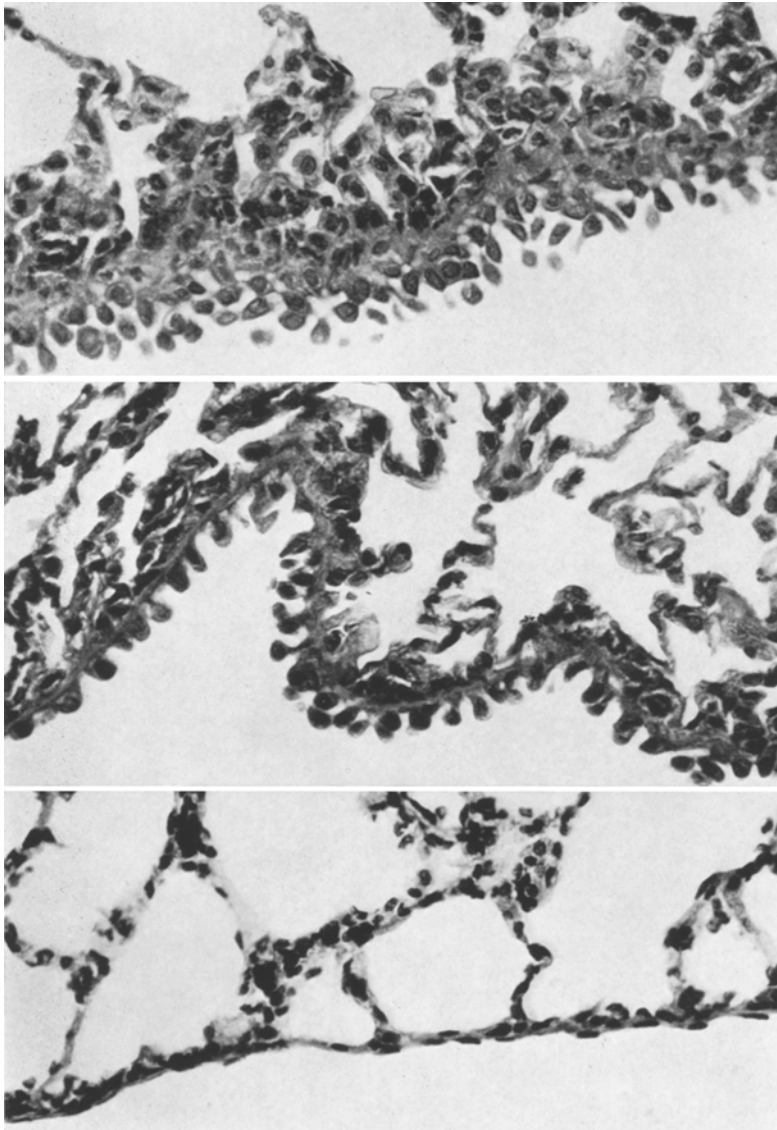


Abb. 1. a Normale Pleura visceralis einer Ratte (Kontrolltier); b Aufrichtung des Mesothels der visceralen Pleura und epithelähnliche Umwandlung 12 Std nach künstlichem Pneumothorax. c Verstärkte mesotheliale Reaktion und Mesothelproliferation nach 24 Std

eine Differenzierungstendenz zu Fibroblasten erkennen. Zu diesem Zeitpunkt ist die Mitoserate in den Zellproliferaten am höchsten. Außerdem treten vermehrt pleomorphkernige und auch polynukleäre Zellen auf. In diesem Stadium sind die pleuranahen alveolären Septen gering zellig infiltriert (Lymphocyten, Plasmazellen, Leukocyten), die subpleuralen Bindegewebszellen zeigen mit einer Vergrößerung und Vermehrung eine beginnende Aktivierung.

Nach 72 und 96 Std sind epipleural Membranen entstanden, die aus sehr locker gefügten Fibroblasten mit zarten Fasern bestehen und bereits neugebildete Capillaren enthalten. Diese Bindegewebelemente — ähnlich einer Fibroblastenkultur —

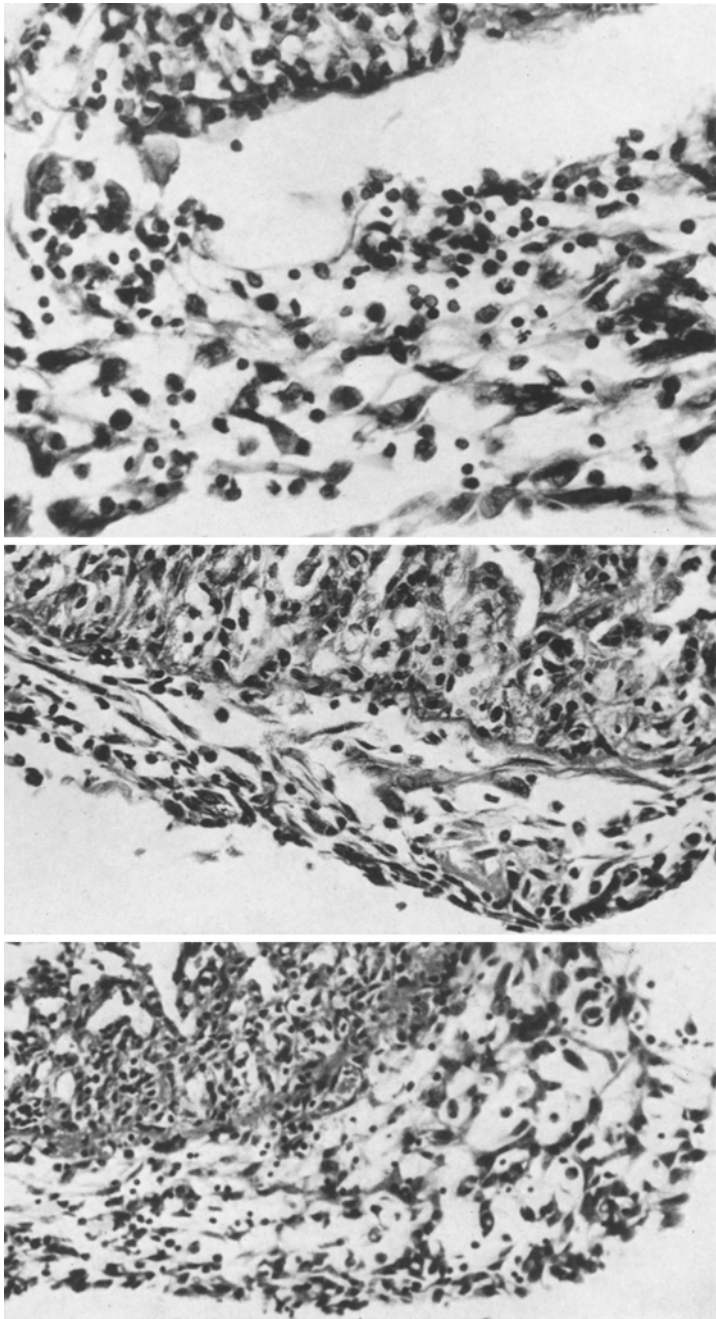


Abb. 2a—c. Epipleurale Neomembranen (nach 72 und 96 Std)

sind in einer amorphen flüssigkeitsreichen Grundsubstanz eingebettet, zwischen ihnen erscheinen vereinzelt freie Zellen vorwiegend vom Lymphocyten-typ (Abb. 2a—c). Dieser Befund ist mit den von uns beim Menschen beschriebenen jungen Neomembranen weitgehend identisch. Bei Tieren dieser Gruppe finden

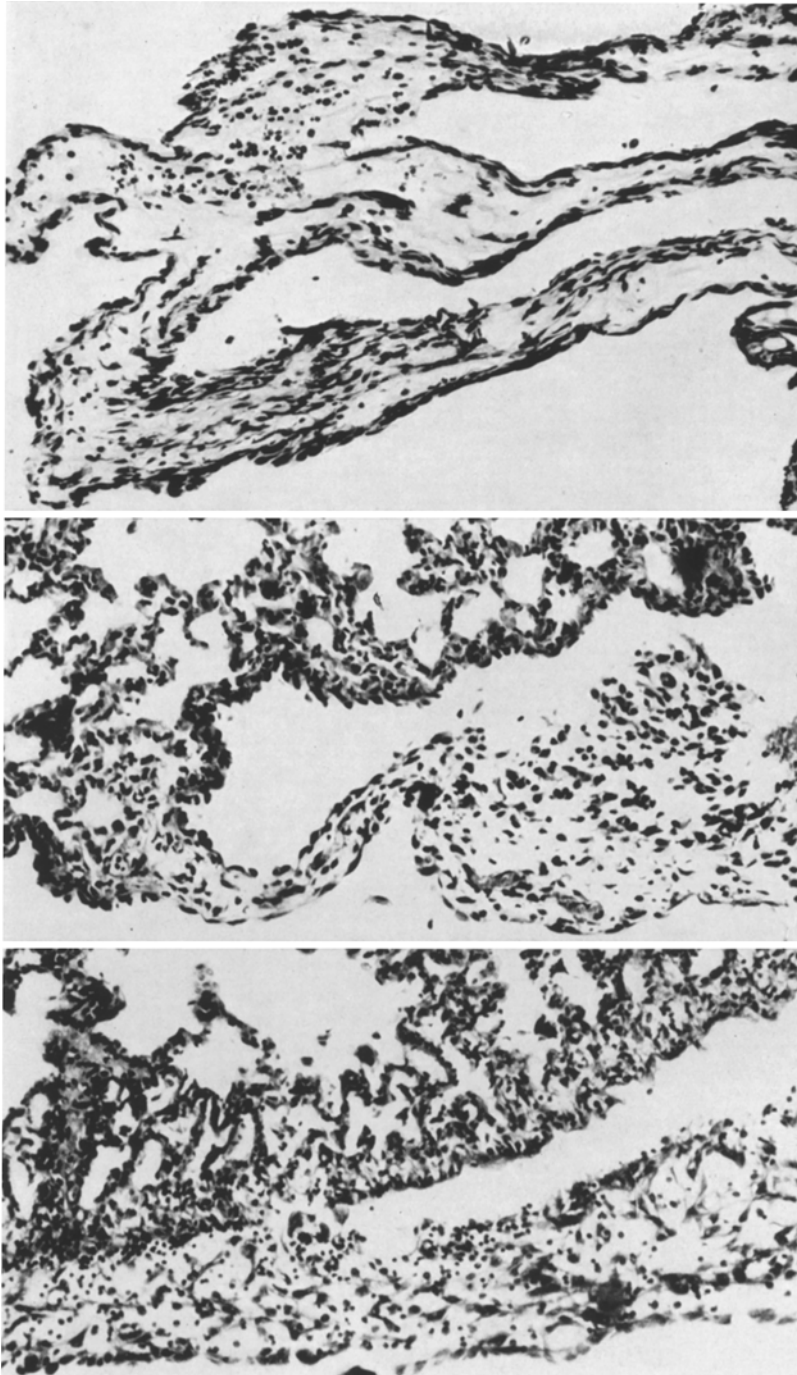


Abb. 3. a u. b Spalträume überdachende epipleurale Neomembranen bei der Ratte 96 Std nach künstlichem Pneumothorax. c Gekammerte epipleurale Neomembranen bei der Ratte (nach 96 Std)

sich nicht nur die genannten Membranen, sondern in der Umgebung und neben völlig normalen Pleurabezirken solche mit frühen mesothelialen Veränderungen oder mit Deckzellenproliferaten. Das umschriebene und diskontinuierliche Auftreten dieser Befunde erscheint bemerkenswert.

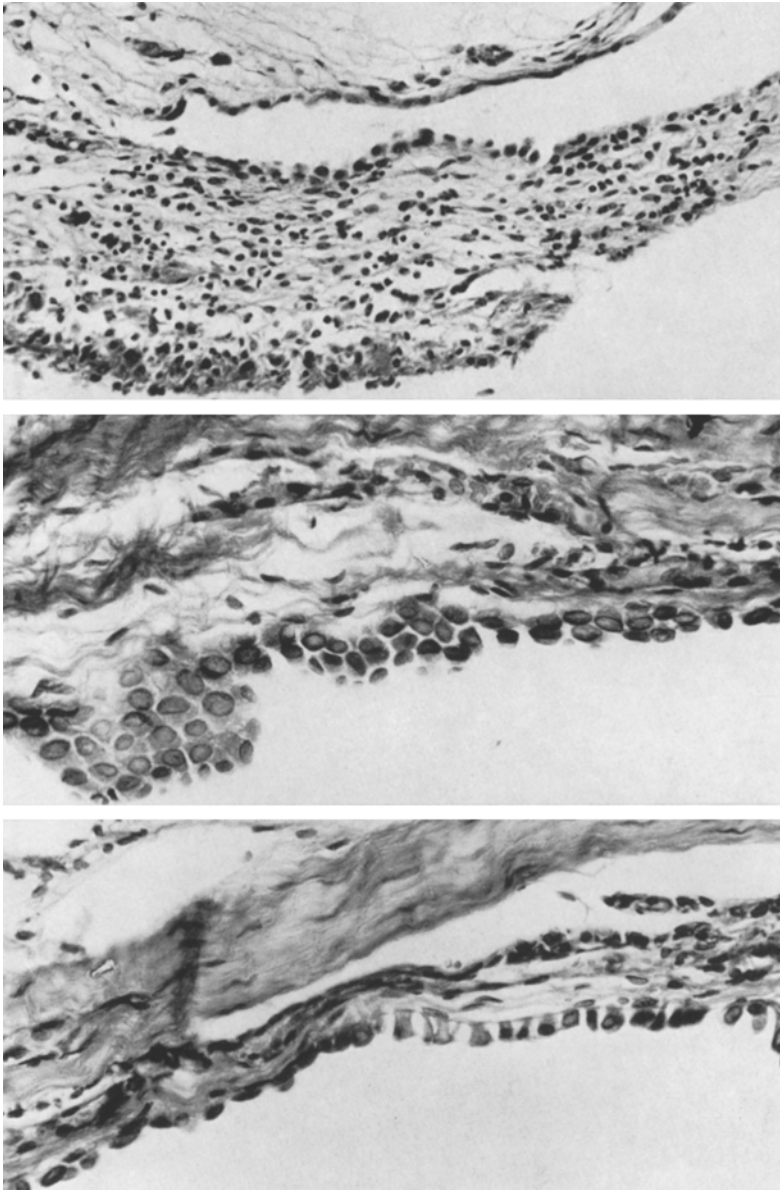


Abb. 4 a—c. Pleura costalis beim sog. Spontanpneumothorax des Menschen (Vergleichspräparate)

Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß die neugebildeten, an der Oberfläche der Pleura entstandenen Membranen mit dieser nicht in Zusammenhang bleiben, sondern manchmal Spalträume aufweisen und diese förmlich begrenzen (Abb. 3 a und b), außerdem kommt es gelegentlich innerhalb von 96 Stunden auch zu einer Art von Kammerung (Abb. 3 c), wobei die einzelnen Räume von epithelartigen, aus Bindegewebszellen entstandenen Elementen ausgekleidet erscheinen.

Bei einem Vergleich mit dem Operationsmaterial läßt sich für jedes der geschilderten Stadien ein analoger Befund erheben, wie die Abbildungen 4a—c verdeutlichen sollen. Dazu ist zu bemerken, daß die zeitliche Zuordnung nur an Hand des Vergleiches mit den experimentellen Befunden erfolgen kann, da ein genauer zeitlicher Bezug aus klinischen Daten verständlicherweise nicht möglich ist.

Eine stärkere fibrinöse Exsudation mit nachfolgender Organisation hat sich bei unseren Versuchen nur in einem Falle nachweisen lassen.

Diskussion

Die im Experiment erhobenen Befunde können u.E. beweisen, daß wie auch immer in den Pleuraspalt gelangte Luft einen Reiz auf die Pleura ausübt, der von dieser mit einer Zell- und Gewebsneubildung beantwortet wird. Die an Hand der Resektate aus Lungen und parietaler Pleura beim sog. Spontanpneumothorax als typisch herausgestellten Neomembranen sind — wie beim experimentellen Pneumothorax gezeigt werden kann — das Ergebnis einer entzündlichen Reaktion und fremdkörperbedingt. Daß der SELYE'sche „Luftbeutel“ zu einer vergleichbaren Reaktion führt, sei nur am Rande vermerkt.

Die geschilderten Befunde werden durch die Untersuchungen von LAGUCEV (1953) und THORSRUUD (1965) im wesentlichen bestätigt. Beide Autoren studierten die pleurale Reaktion auf transthorakal zugeführte Luft. THORSRUUD berichtete außerdem über die Wirkung weiterer (über längere Zeit applizierter) Reizstoffe auf die Pleura, wobei er eine prinzipiell gleichartige Reaktion mit typischem Ablauf beobachten konnte. Bezüglich der frühen Stadien finden sich in seiner Monographie unseren Befunden völlig entsprechende Bilder. Im Gegensatz zu LAGUCEV und in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen erwähnt auch THORSRUUD nur gelegentlich eine nennenswerte fibrinöse Exsudation. Offenbar spielen dabei Unterschiede im technischen Vorgehen eine Rolle.

Die durch das Experiment gegebene Möglichkeit, die einzelnen Veränderungen ziemlich genau zeitlich einzuordnen, erscheint auch für klinische Belange von einer gewissen Bedeutung. Andererseits geben die erhobenen Befunde neue Probleme auf. In erster Linie stellt sich die Frage nach der Matrix der cellulären und geweblichen Proliferation. Nach den Befunden im Experiment ist die Auffassung berechtigt, daß in den frühen Stadien die Reaktion nahezu ausschließlich vom Mesothel getragen wird, dessen Proliferationsfähigkeit und Pluripotenz aus der Pathologie, vor allem der Tumoren (MISGELD, 1967; HAUPT und ANGERHÖFER, 1968) und insbesondere aus der Gewebekultur (STOUT und MURRAY, 1942; CHLOPIN, 1936; LEWIS, 1923, u.a.) gut bekannt ist. In diesem Zusammenhang sei auch auf die eingehende morphologische Studie über die „Multipotenz des Mesothels“ von BRANDENBURG (1953) verwiesen.

Für die Reaktionsfähigkeit des pleuralen Mesothels sprechen in unserem Versuch insbesondere die in den Abb. 1 b und 2 wiedergegebenen Verhältnisse. Die mit lebhafter Mitoseätätigkeit einhergehendem esotheliale Reaktion läßt zunächst „identische“ Zellen entstehen, sehr bald erfolgt aber eine ständig zunehmende Abwandlung dieser Zellen mit Differenzierungsneigung zu bindegewebsbildenden Elementen. Daß das Mesothel der Reaktionsträger ist, wird auch durch die Befunde von THORSRUUD gestützt, die eindeutig ergeben haben, daß die subpleuralen Bindegewebslager erst mit Beginn der zweiten Versuchswoche eine stärkere Fibroplasie erkennen lassen.

Eine Erklärung dafür, daß die neugebildeten epipleuralen Membranen auch unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen nicht immer mit der Pleura in

Verbindung bleiben, sondern abgehoben werden und offensichtlich Spalträume bedecken sowie in einigen Fällen sogar eine Kammerung erfahren können (siehe Abb. 3c), ist nicht ohne weiteres zu geben. Möglicherweise handelt es sich dabei um Effekte, die durch die ständige Bewegung des zugehörigen Lungengewebes bei der Atmung hervorgerufen worden sind. Allerdings erscheint es auch möglich, daß die spaltförmigen Räume Luft enthalten. Diese Annahme wird durch die epithelartige Auskleidung der Hohlräume nahegelegt (s. Abb. 3a—c). Zutreffendenfalls würde dies bedeuten, daß sich die über die Versuchsdauer (4 Tage) zugeführte Luft in den lockeren Membranen „verfangen“ haben könnte. Die epithelartige Auskleidung ist im übrigen von den von uns genannten Pneumatisationskammern des Operationsmaterials gut bekannt. Auch beim sog. spontanen Pneumothorax des Menschen ist — wie im Experiment — das Nebeneinander früher und fortgeschrittener Veränderungen keineswegs selten, was wir auf das Nachströmen von Luft aus der Lunge und auf das Einreißen junger Membranen bezogen haben. Die räumlich getrennte Entstehung der pleuralen Veränderungen in unserem Experiment scheint dafür zu sprechen, daß die zugeführte Luft lokalisiert werden kann. Dieser Punkt ist von gewissem Interesse.

Die beim Menschen vor allem im Falle des Rezidivierens des sog. Spontanpneumothorax häufig nachweisbare Vielzahl von „Pneumatisationskammern“ hat nämlich die Frage aufwerfen lassen, ob sich nicht etwa ein umschriebener (kleiner) Pneumothorax bilden und die angesammelte Luft durch ein mesotheliales Reaktionsprodukt abgegrenzt werden könne.

Ausgehend von der Annahme, daß sich die in den unversehrten Pleuraraum eindringende Luft gleichmäßig verteilt, wäre eine diffuse pleurale Reaktion zu erwarten. Dies ist aber nach biptischen und experimentellen Befunden nicht der Fall. Beim sog. Spontanpneumothorax des Menschen bleibt in der Regel die ausgetretene Luft zunächst auf den Bereich des geschädigten Lungenteils (gewöhnlich die Oberlappenspitze) beschränkt, selten ist bei der ersten Attacke der „große“ Pneumothorax mit einem mehr oder weniger ausgedehnten Kollaps des Lungenflügels. Der im Tierversuch mit kleinen Luftmengen erzeugte Pneumothorax tritt nach den erwiesenen pleuralen Reaktionen bevorzugt in der Pleurakuppel auf; dies zeigt besonders das Nebeneinander der verschiedenen Stadien der pleuralen Veränderungen nach der wiederholten Luftzufuhr. Den begrenzt bleibenden Pneumothorax halten wir nach Beobachtungen beim Menschen wie beim Tier für durchaus möglich. In den Pleuraspalt gelangte Luft führt offenbar nicht zwingend zu einem Kollaps des ganzen Lungenflügels, vielmehr kann es in gewisser Abhängigkeit von der eingedrungenen bzw. eingeführten Luftmenge nur zu einem begrenzten Kollaps kommen. Es ist also zu unterscheiden zwischen Pneumothorax im eigentlichen Wortsinne und konsekutivem Kollabieren von Lungengewebe.

In diesem Zusammenhang interessieren Untersuchungen von NAGASAWA (1953) und von REITTER (1955), die gezeigt haben, daß aufgrund der Strukturverhältnisse eines Lungensegmentes mit bis zu einem gewissen Grade von einander unabhängigen Läppchengruppen im Mantel und in den tieferen Schichten bei einem Pneumothorax (z.B. nach einer pleuralen Dehiszenz) zunächst nur die oberflächliche Schicht kollabiert. Die korrespondierenden Ductus alveolares sollen durch die geblähten Alveolargruppen der umgebenden Lobuli komprimiert werden. Die Dehiszenz soll dadurch einen Verschuß erfahren und der Lungenkollaps umschrieben bleiben können.

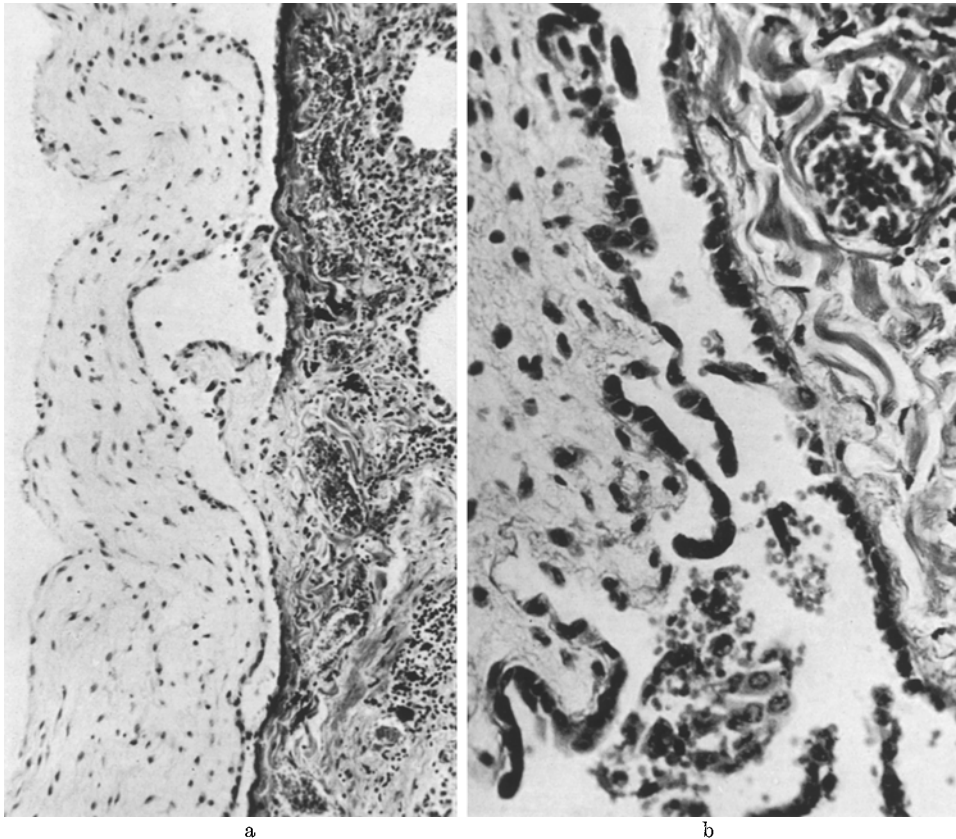


Abb. 5a u. b. Neomembranen auf der visceralen Pleura als Nebenbefund bei der Obduktion eines 27jährigen Mannes

Dem umschriebenen Kollaps bzw. dem „kleinen“ Pneumothorax kann in einem derartigen Falle eine ungleichmäßige Exposition der Pleura folgen und dadurch u.U. sich auch das Nebeneinander verschiedener Reaktionsformen und das Auftreten von Reaktionen an verschiedenen Stellen erklären lassen. Im Experiment dürften die Verhältnisse wegen der Abhängigkeit von der zugeführten Luftmenge und der relativ schnellen Wiederentfaltung zwischen den Auffüllungen ähnlich liegen. Eine dem Spannungspneumothorax entsprechende Füllung haben wir vermieden, weshalb ein totaler Kollaps des Lungenflügels auch nicht erzielt wurde.

Die experimentellen sowie die an Operationspräparaten erhobenen Befunde werden ergänzt durch eine erst kürzlich gemachte und bisher einmalige Beobachtung aus dem Sektionsgut unseres Institutes. Die Abb. 5a und b zeigen Neomembranen als Nebenbefund bei der Obduktion eines 27jährigen durch ausgedehnte Verbrennungen tödlich verunglückten Mannes. Die von den Membranen bedeckte Oberlappenspitze weist die charakteristischen Veränderungen im Parenchym auf, ein Kollaps der Lunge hat nicht bestanden, ein autopsisch nachweisbarer Pneumothorax ebenfalls nicht vorgelegen. Die eingehend erhobene Vorgeschichte ergibt keinen Hinweis auf eine pulmonale Komplikation bei dem körperlich schwer tätig gewesenen Manne. Nach dem morphologischen Bild der Neomembranen dürfte es sich um einen „kleinen“ und offenbar erst kurze Zeit vor dem Tode eingetretenen Pneumothorax gehandelt haben.

Literatur

- BRANDENBURG, W.: Die Multipotenz des Mesothels. Veröff. a. d. morpholog. Path., Bd. IX. Jena: Gustav Fischer 1953.
- CHLOPIN, N.G.: Über Regenerationsprozesse im Mesothel und die Bedeutung der Serosadeckzellen. Beitr. path. Anat. **98**, 35 (1936).
- DERRA, E., u. H. REITTER: Klinische und therapeutische Probleme beim sogenannten Spontanpneumothorax. Dtsch. med. Wschr. **1963**, 737.
- HAUPT, R., u. K.D. ANGERHÖFER: Das diffuse Pleuramesotheliom und seine Differentialdiagnose. Zbl. allg. Path. path. Anat. **111**, 214 (1968).
- HUZLY, A.: Klinik und Therapie des Spontanpneumothorax. Berl. Med. **19**, 4—12, 267 (1968).
- LAGUCEV, S.: Reaktive Veränderungen der Pleurablätter bei experimentellem künstlichem Pneumothorax. Arch. Anat. (Moskau) **30**, 67 (1953).
- LEWIS, W.H.: Mesenchyme and Mesothelium. J. exp. Med. **38**, 257 (1923).
- MASSHOFF, W., u. W. HÖFER: Zur Pathomorphologie des sogenannten idiopathischen Spontanpneumothorax. Berl. Med. **19**, 4—12, 257 (1968).
- — Die selbständigen blasigen Lungenerkrankungen — Pathologische Anatomie. In: Tuberkulose-Bücherei. Kongreßbd. 13. Kongr. der Süddtsch. Ges. für Tuberkulose und Lungenerkrankheiten. Heilbronn 1967. Stuttgart: Georg Thieme 1968.
- MISGELD, V.: Das Mesotheliom. Med. Mschr. **6**, 256 (1967).
- NAGASAWA: Zit. nach E. DERRA u. H. REITTER.
- REITTER, H.: Morphologie der Kollapslung unter der Sicht der Resektionsbehandlung. Langenbecks Arch. klin. Chir. **281**, 273 (1955).
- SCHEEL, W.: Zur Ätiologie und Therapie des Spontanpneumothorax. Thoraxchir., Vasc. Chir. **16**, 135 (1968).
- STOUT, A.P., and M.R. MURRAY: Localized pleural mesothelioma; investigation on its characteristics and histogenesis by the method of tissue culture. Arch. Path. **34**, 951 (1942).
- THORSRUD, G.K.: Pleural reactions to irritants. Acta chir. scand., Suppl. 355 (1965).

Dr. W. HÖFER

Pathologisches Institut der Freien Universität

1 Berlin-Charlottenburg 9, Spandauer Damm 130