

## Die Frühphase der Phosgenvergiftung im lichtmikroskopischen, elektronenmikroskopischen, röntgenologischen und klinischen Bild \* \*\*

W. DILLER, R. F. BILS, G. KIMMERLE und F. HUTH

Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. med. H. Meessen),  
der ärztlichen Abteilung der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen (Dr. med. H. Hoerlein) und  
Institut für Toxikologie der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld (Dr. med. D. Lorké)

Eingegangen am 12. August 1969

### *The Early Phases of Phosgene Poisoning in Light Microscopic, Electron-Microscopic and Roentgenological Studies*

**Summary.** The first changes in dog lungs occurring after short time inhalation of phosgene were examined by comparative x-ray studies and by light and electron microscopy.

The first changes were found in the alveolar wall  $1\frac{1}{2}$  hour after inhalation: The alveolar epithelium appeared intensively folded. The alveolar wall was edematous and the alveoli contained a cell-free exudate. The peripheral parts of the lung were emphysematous.

The edema increased during the first hours. After rupture of the alveolar walls the exudate contained fibrin and cellular debris. Alveolar phagocytes resembling the proliferated corner cells with numerous, mostly lamellar inclusions, increased in number.

Six to eight hours after phosgene inhalation a severe bronchiolitis had developed with some necroses. A lymphostasis occurred in the peribronchial interstitium.

Roentgenograms at four hours revealed only acute emphysema. Six hours after inhalation a lung edema was recognizable in the radiograms. In the further development the roentgenological and morphological findings corresponded.

Our results indicate severe morphological lesions while roentgenograms show only slight changes during the first hours after phosgene inhalation. Therapy should be instituted when the roentgenological alterations first become apparent.

**Zusammenfassung.** Vergleichende röntgenologische, licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen von Hundelungen nach kurzfristiger Phosgeninhalation sollten zu einer besseren Einschätzung der ersten Veränderungen im Röntgenbild führen.

Morphologische Veränderungen manifestieren sich bereits in den ersten  $1\frac{1}{2}$  Std nach der Einatmung des Phosgens an der Alveolarwand. Es kommt zu einer Fältelung des Alveolarepithels und zu ersten ödematösen Veränderungen am Alveolargerüst sowie zu einem acellulären Exsudat in den Alveolen. Der Lungenmantel ist zu diesem Zeitpunkt überbläht. Das Ödem nimmt während der ersten Stunden kontinuierlich zu. Nach Wandaufbrüchen der Alveolen wird das Exsudat auch mit Fibrin und Zelldetritus untermischt. Es treten vermehrt Alveolaphagocyten auf, die z.T. den proliferierten Nischenzellen mit ihren zahlreichen, teilweise lamellären Einschlüssen ähneln.

6—8 Std nach der Phosgeninhalation hat sich eine akute Bronchiolitis ausgebildet, die bis zu Nekrosen des Bronchusepithels führt. Peribronchial wird eine zunehmende Lymphostase faßbar. Die röntgenologischen Befunde beschränken sich während der ersten Stunden auf eine Lungenblähung mit Tiefertreten des Zwerchfells.

\* Herrn Prof. Dr. H. Meessen zum 60. Geburtstag gewidmet.

\*\* Den Herren Prof. Dr. E. Grundmann und Prof. Dr. H. Schulz danken wir für wertvolle Hinweise bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Nach 6 Std wird röntgenologisch ein eindeutiges Lungenödem sichtbar. In den weiteren Stunden stimmen die röntgenologischen und morphologischen Befunde weitgehend überein.

Die Untersuchungsbefunde legen nahe, schon in den ersten Stunden nach Phosgeninhalation geringe Veränderungen im Röntgenbild als Hinweis auf ernst zu nehmende Läsionen des Lungenparenchyms zu werten und eine entsprechende Therapie einzuleiten.

### Einleitung

Aus dem Einsatz des Phosgens als Kampfgas ergab sich eine umfangreiche Kasuistik mit zahlreichen pathologisch-anatomischen Befunden, die Schlüsse auf die Pathogenese der Vergiftungsfolgen zuließen (Roos, 1914; Aschoff, 1916; Winternitz, 1920; Groll, 1921; Flury, 1921; Adelheim, 1922/23; Wohlwill, 1928; Vedder, 1929). Roos konnte 1914 bereits ein Lungenödem mit herdförmiger Überblähung von Lungengewebe als wesentliche Todesursache nach Phosgenvergiftung feststellen. Daneben wurden immer wieder eine Bronchiolitis, ein interstitielles Ödem, eine Blutanschoppung und erweiterte Lymphgefäße beschrieben. Bei längerem Überleben beherrschen die Sekundärinfektionen in der Lunge mit Ausbildung einer Bronchopneumonie und einer obliterierenden Bronchiolitis das morphologische Bild. Über die Lungenbefunde hinaus sind auch Hirn- und Subarachnoidalblutungen, Ganglienzelldegenerationen, Herzmuskelnekrosen, subendokardiale Blutungen, Magen-Darmblutungen und Nebennierenblutungen beschrieben worden (Petri, 1930). Die massive Plasmaexsudation in die Lungen führt zu einer massiven Bluteindickung.

Fast gleichzeitig mit der Auswertung der autoptischen Befunde wurden auch experimentell phosgenvergiftete Tiere untersucht (Laqueur, 1920; Laqueur und Magnus, 1921; Rothlin, 1940). Phosgen ist wesentlich giftiger als z. B. Kohlenmonoxyd, 0,005—0,01 mg/l Luft (2—5 ppm) werden bereits als gefährlich angesehen, Mengen über 50 ppm sollen innerhalb von Minuten zum Tode führen (Moeschlin, 1959, 1964). Wirth (1936) konnte bei Katzen bereits bei einer Dosis von 0,5 mg/m<sup>3</sup> anatomische Lungenveränderungen nachweisen. Cameron und Courtice (1946) belegten, daß der Proteingehalt des Lungenödems dem des Blutplasmas entspricht. Durlacher und Bunting (1947), Coman u. Mitarb. (1947) sowie Clay und Rossing (1964) bestätigten frühere experimentelle Untersuchungsbefunde und führten Langzeitversuche durch, die Sekundärveränderungen ergaben, wie sie nach Spättodesfällen beschrieben wurden.

Auf den Zusammenhang zwischen pulmonalem Nervensystem und Lungenödem haben Ricker, Laqueur und Magnus (1920/21) hingewiesen. Gross u. Mitarb. (1965) betonen, daß die ersten Veränderungen an den Bronchioli respiratorii auftreten, daß pneumonitische Veränderungen aber auch bald die Ductus alveolares und die Alveolen erfassen.

Vor allem unter dem Einfluß von Flury (1930) wurde eine Säureschädigung der Luftwege durch die aus dem Phosgen freigesetzte Salzsäure angenommen. Nach neueren Untersuchungen wird die Giftwirkung des Phosgen auf seine acylierende Reaktion mit Aminosäuren, Proteinen und verschiedenen Enzymen zurückgeführt; auch die Lungen-Thrombokinase soll durch Phosgen zerstört werden (Moeschlin, 1959, 1964; Thiess, 1965, 1968). Spencer (1962) nimmt darüber hinaus auch eine Schädigung von Mitochondrien durch Phosgen an.

Henschler u. Mitarb. (1959, 1964), die sich mit der Prävention und Therapie des phosgen-induzierten Lungenödems befaßten, stellten u. a. fest, daß subletale Gasdosen durch Verlängerung des Diffusionsweges in den Alveolarsepten die Toleranz gegenüber nachfolgenden sehr hohen Gasdosen erheblich heraufsetzen.

Phosgen spielt auch heute noch als Erkrankungsursache eine bedeutende Rolle: Es wird in der chemischen Industrie häufig angewandt, zerstört dort infolge seiner Aggressivität

immer wieder Rohrleitungen, entweicht und führt dadurch zu den typischen Vergiftungen. Thiess hat 1968 Verlaufsbeobachtungen nach 109 Phosgenintoxikationen (in 12 Jahren) mitgeteilt.

Eine der Schwierigkeiten bei der Behandlung der Phosgenvergiftung liegt in der relativ langen Latenz der klinischen Erscheinungen: In den ersten 2—12 Std nach der Inhalation zeigen die Patienten ein täuschendes Wohlbefinden, bis dann ziemlich plötzlich das Lungenödem manifest wird. Eigene Untersuchungen (Diller und Kimmerle, 1969) haben ergeben, daß in der Latenzphase regelmäßig röntgenologische Veränderungen sehr frühzeitig dem beginnenden klinisch manifestierten Lungenödem vorausseilen.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war eine Korrelation zwischen diesen röntgenologischen Befunden und ihrem morphologischen Substrat.

### Material und Methodik<sup>1</sup>

Wir übersehen derzeit 42 Hundeversuche mit Phosgen (30 Beagle und 12 Bastarde). Die Hunde wurden jeweils 10 min in eine Inhalationskammer von 15 m<sup>3</sup> Inhalt eingebracht. Die Phosgenkonzentration in der Kammer betrug 94,5 bzw. 107,5 ppm. Vor der Phosgenexposition und anschließend wurden in mehrstündigen Abständen Röntgenaufnahmen des Thorax in a.p.-Strahlengang mit einem fahrbaren Vierventilgerät („Mobile 225“ der Firma Koch und Sterzel) mit 60 cm Focusfilmabstand 62—85 KV und 4 mAs angefertigt. Gleichzeitig wurden Puls und Atemfrequenz sowie der Allgemeinzustand kontrolliert.

Die Phosgenkonzentration im Inhalationsraum wurde analytisch bestimmt nach Fieldner u. Mitarb. (1919). Bei 6 Hunden wurden die röntgenologischen Kontrollen mit licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen aller Lungenlappen kombiniert. Die Versuchsdaten zu diesen Tieren gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle

| Hundeart  | Protokoll-<br>nummer | Gewicht<br>(kg) | Gewählte Über-<br>lebenszeit nach<br>Phosgen<br>(Std) |
|-----------|----------------------|-----------------|---|
| 1 Beagle  | 3808 C               | 9,7             | 1 <sup>1/2</sup>                                      |
| 2 Beagle  | 2921 A               | 11,7            | 6   |
| 3 Bastard | 1109 A               | 17,2            | 7 <sup>1/2</sup>                                      |
| 4 Bastard | 3176 C               | 23,0            | 7 <sup>1/2</sup>                                      |
| 5 Bastard | 1524 B               | 22,9            | 7 <sup>1/2</sup>                                      |
| 6 Beagle  | 90 B                 | 11,7            | 24  |

Die Hunde wurden durch intravenöse Injektion von Magnesiumsulfat in gesättigter Lösung getötet. Etwa 2—3 min nach Eröffnung des Thorax wurde der linke Lungenflügel über das Bronchialsystem langsam bis zu einem Wasserdruck von etwa 18 cm mit 6,25 % igem phosphatgepuffertem Glutaraldehyd aufgefüllt. Bei 3 Hunden verzichteten wir auf die Glutaraldehydfixierung eines Lungenflügels und brachten den nicht gefüllten Lungenflügel in 10 % igem neutralem Formalin ein. Die übrigen 3 Lungenflügel wurden mit neutralem Formalin aufgefüllt. Die Gefäße eines Lungenflügels wurden jeweils ligiert, um den Hauptbronchus wurde eine möglichst feste Schlinge gelegt, um den Abfluß der Lymphe aus der Lunge zu verhindern. Auf etwa 1 mm Kantenlänge zugeschnittene Lungengewebsbröckel wurden 2 Std in frischem Glutaraldehyd und anschließend 2 Std in 1 % igem gepuffertem Osmiumtetroxyd fixiert. Die Entwässerung erfolgte in der aufsteigenden Acetonereihe und die Einbettung in Durcupan. Die Dünnschnitte wurden mit Uranylacetat und Bleiacetat nach-

1 Für die ausgezeichnete Mithilfe bei der Durchführung der Untersuchungen danken wir Fr. Dipl.-Chem. A. Eben, Fr. M. Schmutter und Herrn F. Tepper.

kontrastiert. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden mit dem RCA-EMU-E-Mikroskop hergestellt. Für die lichtmikroskopische Untersuchung wurden von mehreren Lungenlappen Gefriergroßschnitte aus dem größten Durchmesser des Lappens angefertigt. Die Paraffinschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und Eisenhämatoxylin-Pikrofuchsin nach van Gieson, kombiniert mit Resorcin gefärbt. Die Aufnahmen der Lappengroßschnitte wurden mit dem Zeiss-Ultraphot (Luminar) angefertigt. Von den Lungenlappen getrennt wurden außerdem Querschnitte der Gefäßstiele aller Lungenflügel histologisch untersucht.

### Beobachtungen während der Versuche und röntgenologische Befunde

#### a) Versuchsbeobachtungen

$1\frac{1}{2}$  Std nach Einatmung von Phosgen (94,3 oder 107,5 ppm) sind Atmung und Puls der Hunde etwas beschleunigt. Erst allmählich setzt eine exspiratorische Dyspnoe mit verschärftem Exspirium ein. Nach etwa 8—12 Std sind gelegentlich leichte rauhe Rasselgeräusche zu hören. Nach etwa 24 Std sind Atmung und Puls beschleunigt, man hört feuchte Rasselgeräusche. Trachealrasseln fehlt. 1 Hund erbricht wässrigen Schleim. Die Injektion von gesättigtem Magnesiumsulfat führt innerhalb weniger Sekunden zum Tod der Tiere.

#### b) Röntgenologische Befunde

Die röntgenologischen Thoraxkontrollen vor den Versuchen ergaben bei allen Hunden normale Verhältnisse.

$1\frac{1}{2}$  Std nach der Phosgeninhaltung sind die Zwerchfellkuppeln etwas tiefer getreten. Die Lungenfelder erscheinen manchmal etwas heller. Die Lungenhili, die Gefäßzeichnung und die Herzschatten sind unauffällig.

Nach 6 Std stehen die Zwerchfellkuppeln im Vergleich mit der Kontrollaufnahme vor dem Versuch um einen Intercostalraum tiefer. Der sich aushängende Herzschatten ist verkleinert, der Pulmonalisbogen wird stärker prominent. Die Lungenfelder sind heller als auf der Kontrollaufnahme vor dem Versuch. Bei 3 Hunden wird neben der Aufhellung des Lungenmantels ein gut querfingerbreiter, nicht ganz homogener Trübungsstreifen deutlich, der sich dem Herz- und Gefäßband anlegt, parakardial-basal breiter wird und die Herz-Zwerchfell-Winkel ausfüllt. Die Hilusgefäße sind im Trübungsbezirk weitgehend verdämmt. Im Bereich der Mittelfelder reicht die Trübung am weitesten nach lateral (Abb. 1 a, b).

$7\frac{1}{2}$  Std nach der Inhalation ist die Trübung peripherwärts fortgeschritten und intensiver. In einzelnen Fällen kommt es zu fleckigen Verdichtungen. Stellenweise entsteht dadurch ein Bild miteinander konfluierender Knoten. Im Mittelgeschoß reicht die Trübung bis auf 0,5 cm an die laterale Thoraxwand heran. Die Zwerchfellkuppeln sind noch tiefer getreten. Die beschriebene grobfleckige Trübung ist dabei nicht regelmäßig bei allen Hunden ausgeprägt, sondern individuell verschieden (Abb. 2).

24 Std nach der Inhalation sind die Zwerchfellkuppeln noch um einen weiteren Intercostalraum tiefer getreten. Die Lungenfelder sind inhomogen getrübt. In den oberen Mittelfeldern reicht die Trübung bis an die laterale Thoraxwand, in den Unterfeldern bleibt lateralwärts subpleural noch ein etwa 0,5 cm breiter heller Lungenmantel frei. Die Lungengefäße sind durch die Trübung überdeckt (Abb. 3).

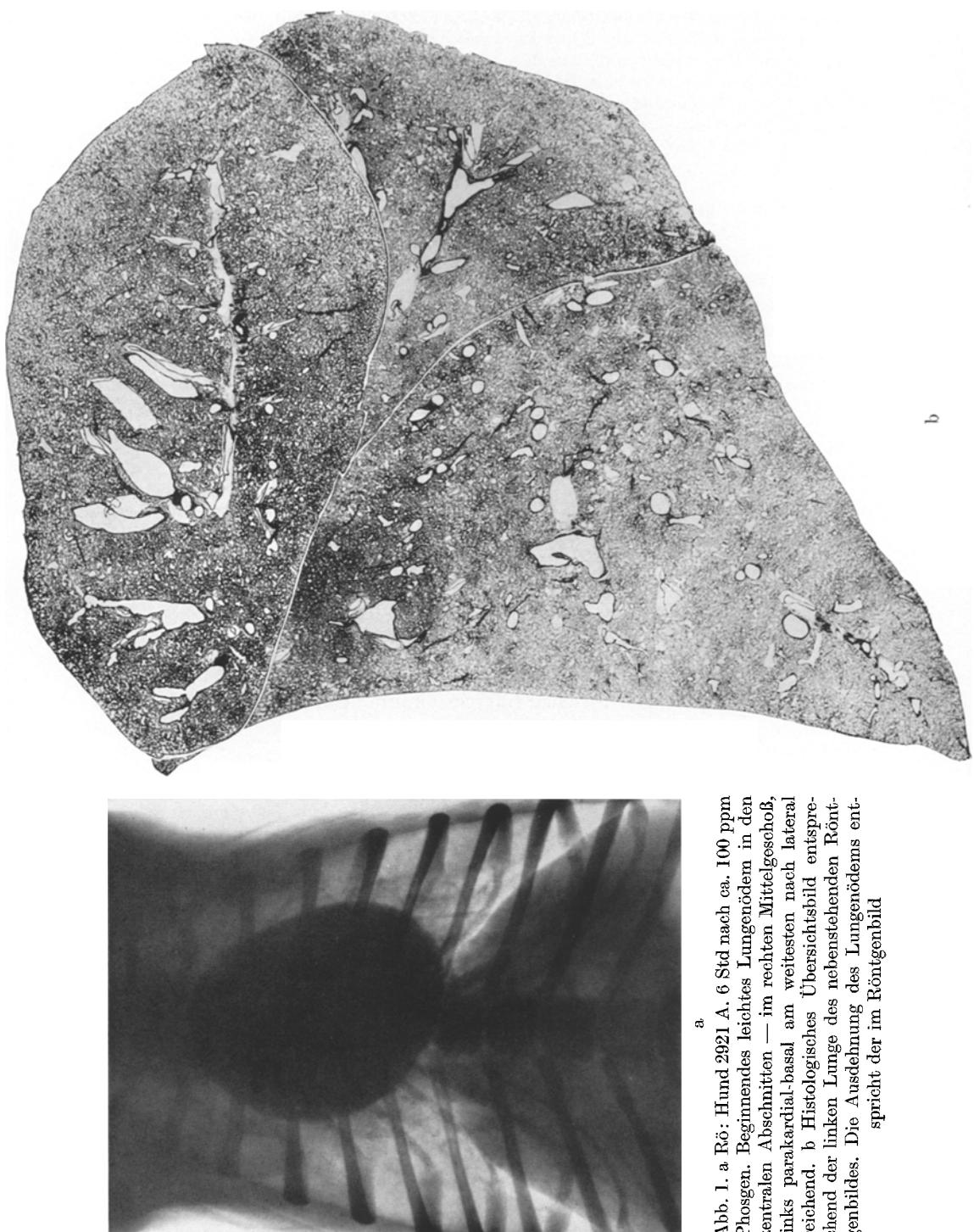


Abb. 1. a Rö: Hund 2921 A. 6 Std nach ca. 100 ppm Phosgen. Beginnendes leichtes Lungennödem in den zentralen Abschnitten — im rechten Mittelgeschoß, links parakardial-basal am weitesten nach lateral reichend. b Histologisches Überichtsbild entsprechend der linken Lunge des nebenstehenden Röntgenbildes. Die Ausdehnung des Lungennödems entspricht der im Röntgenbild

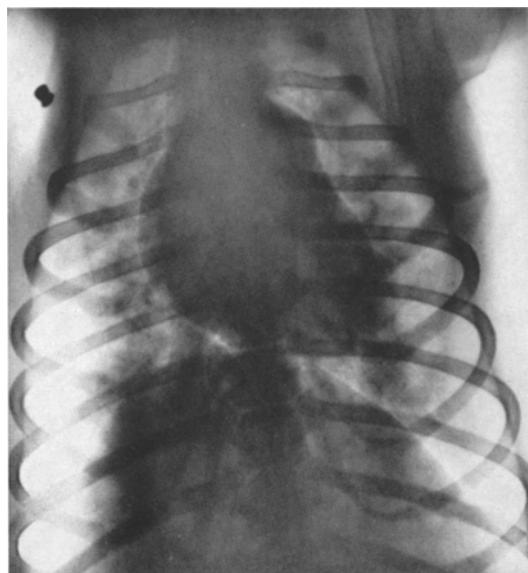


Abb. 2. Rö: Hund 3176 C, 7 $\frac{1}{2}$  Std nach ca. 100 ppm Phosgen. Mäßiges zentrales Lungenödem von inhomogenem Charakter. Deutliche Lungenüberblähung basolateral beiderseits

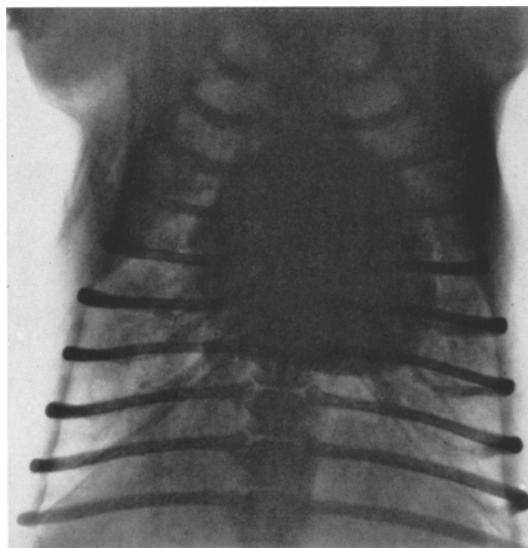


Abb. 3. Rö: Hund 90 B, 24 Std nach ca. 100 ppm Phosgen. Ausgeprägtes Ödem aller Lungenabschnitte

#### Lichtmikroskopische Befunde

1 $\frac{1}{2}$  Std nach Einatmung von Phosgen sind die Lufträume verschieden weit, ihre Septen sind hyperämisch. In den Lappen der rechten Lunge sind die Alveolen frei von Ödemflüssigkeit. Im linken Ober- und Unterlappen finden sich einzelne kleine Alveolargruppen mit mäßig eiweißreichem Ödempräcipitat. Die Bronchien

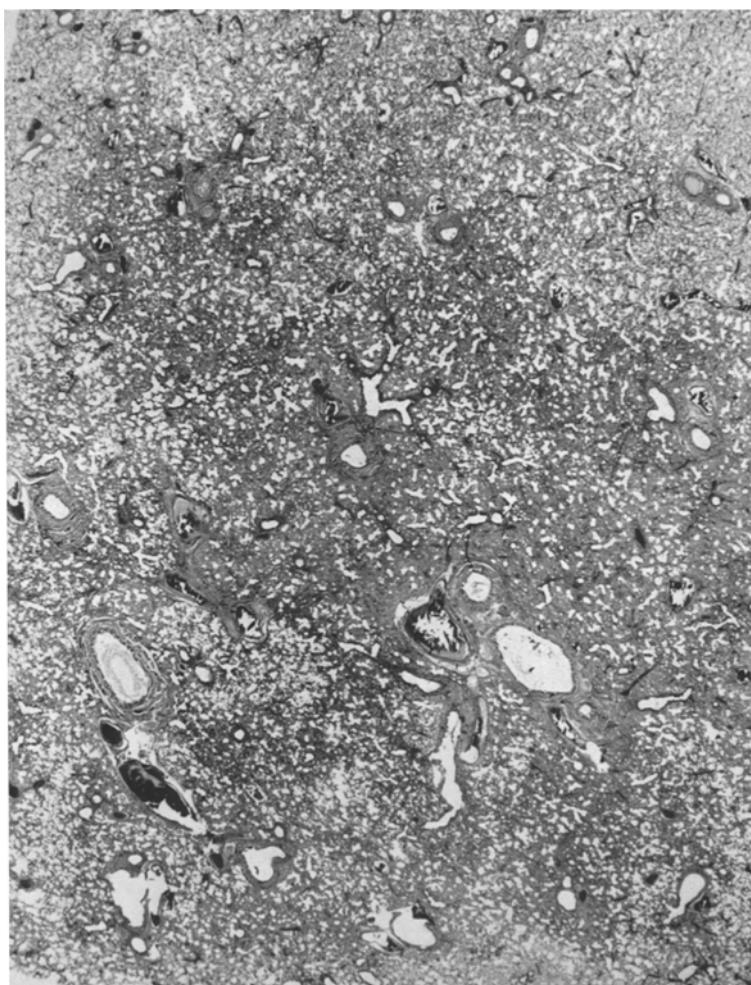


Abb. 4. Ausgeprägtes zentrales Lungenödem des linken Unterlappens  $7\frac{1}{2}$  Std nach 10 min langer Phosgeninhaltung. HE, 10×

sind weit und enthalten nur vereinzelt etwas Schleim. Peribronchial ist das Interstitium leicht ödematös auseinandergedrängt.

$7\frac{1}{2}$  Std nach Phosgeneinatmung finden sich neben partiell atelektatischen Lungenabschnitten solche mit herdförmiger Überblähung. Einzelne Alveolarsepten sind eingerissen (Abb. 4). Die Alveolarcapillaren sind hyperämisch. Die Verteilung des alveolären Ödems nimmt von cranial nach caudal zu, dergestalt, daß in den Oberlappen die Ödemfläche etwa 10—15 % der gesamten Lappenschnittfläche ausmacht; in den Zwischen- und Mittellappen wird das Ödem auf 40 % und in den Unterlappen auf 60 % eingeschätzt. Die ödematösen Alveolengruppen sind vornehmlich auf die zentralen Lappenabschnitte beschränkt.

Die Bronchuswände und insbesondere das peribronchiale Interstitium sind ödematös aufgelockert. In den Bronchien liegen oft Schleim und Leukocyten.

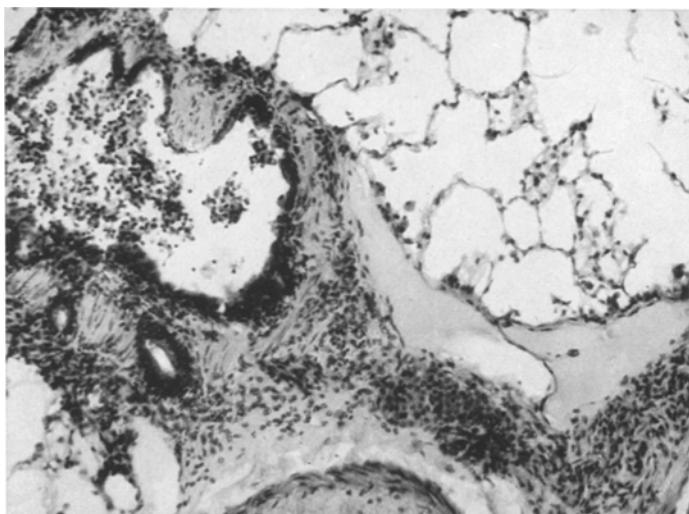


Abb. 5. Ausschnitt linker Lungenoberlappen mit partiell überblähtem Lungenparenchym, akuter leukocytärer Bronchitis und Lymphostase in einem klappenführenden peribronchialen Lymphgefäß  $7\frac{1}{2}$  Std nach Phosgeninhalaion. HE,  $125\times$

Leukocytäre Infiltrate durchsetzen auch dicht die Bronchuswand (Abb. 5). In den Lungenlappen, deren Stiel vor der Fixation abgebunden war, sind peribronchiale Lymphgefäße zu erkennen (Abb. 5).

24 Std nach Aufenthalt in der Phosgenkammer hat das alveolare Lungenödem zugenommen: In den Oberlappen macht die ödematöse Fläche etwa 30—40%, in den Unter- und Zwischenlappen 50—60% der Gesamtschnittfläche aus. Die großen Bronchien sind durch Ödemstreifen von dem Lungenparenchym abgesetzt. Subpleural werden schmale Ödemstreifen sichtbar, die selten mehr als 2 Alveolen nebeneinander erfassen.

Man erkennt einzelne entfaltete Pleuralymphgefäße. Im ödematösen peribronchialen Interstititium verlaufen Lymphgefäße, die durch eiweißreiche Lymphe entfaltet sind. Die Bronchuswandschichten sind noch dichter von Leukocyten infiltriert. Die akuten bronchitischen Veränderungen gehen dabei mit Nekrosen des Bronchusepithels einher. Stellenweise geht die leukocytäre Zellinfiltration auch auf das Lungenparenchym über, so daß einzelne Alveolengruppen neben Ödem auch reichlich zelligen Inhalt zeigen. Neben den Entzündungszellen liegen in den Alveolen auch schaumig geblähte, größere Zellen.

Allen untersuchten Lungenlappen ist gemeinsam, daß im Stielbereich keine wesentliche Bronchitis ausgebildet ist, sondern daß die Bronchitis erst in den peripheren Ästen beginnt.

#### Elektronenmikroskopische Befunde

Nach kurzer Versuchszeit ( $1\frac{1}{2}$  Std) sind die Alveolarzellen etwas ödematös geschwollen, sie zeigen dabei eine intensiv gefältelte Oberfläche (Abb. 6). Die Nischenzellen enthalten unter ihrer mikrovillären Oberfläche zahlreiche lamelläre

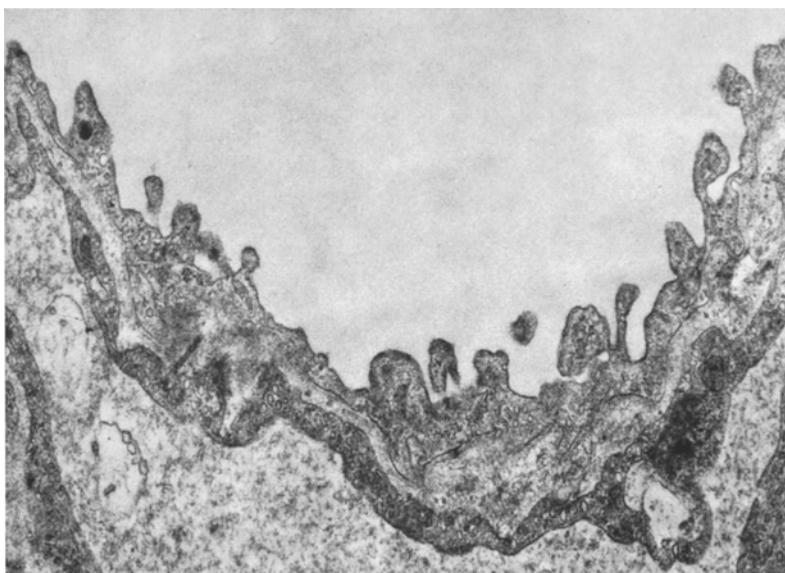


Abb. 6. Unregelmäßig gefälteltes Alveolarepithel  $1\frac{1}{2}$  Std nach Phosgeninhalaition. Elektronenmikr. 6000; Gesamtvergr. 22500

Einschlüsse (Abb. 8). Die lamellären Einschlüsse sind z. T. mit homogenen Lipoproteidkomplexen gekoppelt (Abb. 10 b, 11). Das Epithel der Ductus alveolares und das der Bronchien ist bis auf eine geringgradige Vacuolisierung der Zellen an der apikalen Seite nicht verändert.

Nach längerer Überlebenszeit ( $7\frac{1}{2}$  Std) sind die Veränderungen des Blut-Luft-Weges stärker ausgeprägt. Die Alveolarzellen sind stellenweise noch intensiver gefaltet. Das Interstitium ist ödematos aufgelockert, die kollagenen Fasern wie auch die Reticulumfasern sind auseinanderdrängt (Abb. 7 a, b), das hat stellenweise zu einer erheblichen Verbreiterung der Blut-Luft-Wege und zu einer Vergrößerung der Epitheloberfläche geführt (Abb. 7 b). Die Basalmenbran ist stellenweise aufgelockert. Die Endothelzellen zeigen vereinzelte Brüche ihrer Zellmembranen. Deutlich vermehrt finden sich neutrophile Leukocyten mit dichten Cytosomen. Einige Nischenzellen sind mit lamellären Einschlüssen vollgepackt (Abb. 8). Die Lamellen innerhalb der Zelleinschlüsse sind zumeist parallel angeordnet. Die Kerne der Nischenzellen zeigen unregelmäßige Umrissse (Abb. 8). Das interstitielle Ödem geht stellenweise auch mit einem Hydrops der interstitiellen Zellen einher. In den Alveolarräumen findet sich proteinreiches Material, das dem Inhalt der Blutcapillaren ähnlich ist und stellenweise von Zelldetritus untermischt ist (Abb. 7 a).

Die Cilien des Bronchiolarepithels sind fast vollständig bedeckt von einer Schicht aus Zelldetritus und proteinhaltigem Material. Einzelne Epithelzellen der Bronchiolen sind vacuolisiert, andere sind aufgebrochen.

Nach 24stündiger Überlebenszeit ist das Gewebe der Alveolarsepten stark ödematos verbreitert und stellenweise durchbrochen. Feines proteinreiches Material, Zellorganellen, lamelläre Körper- und Zelldetritus füllen die Alveolarräume

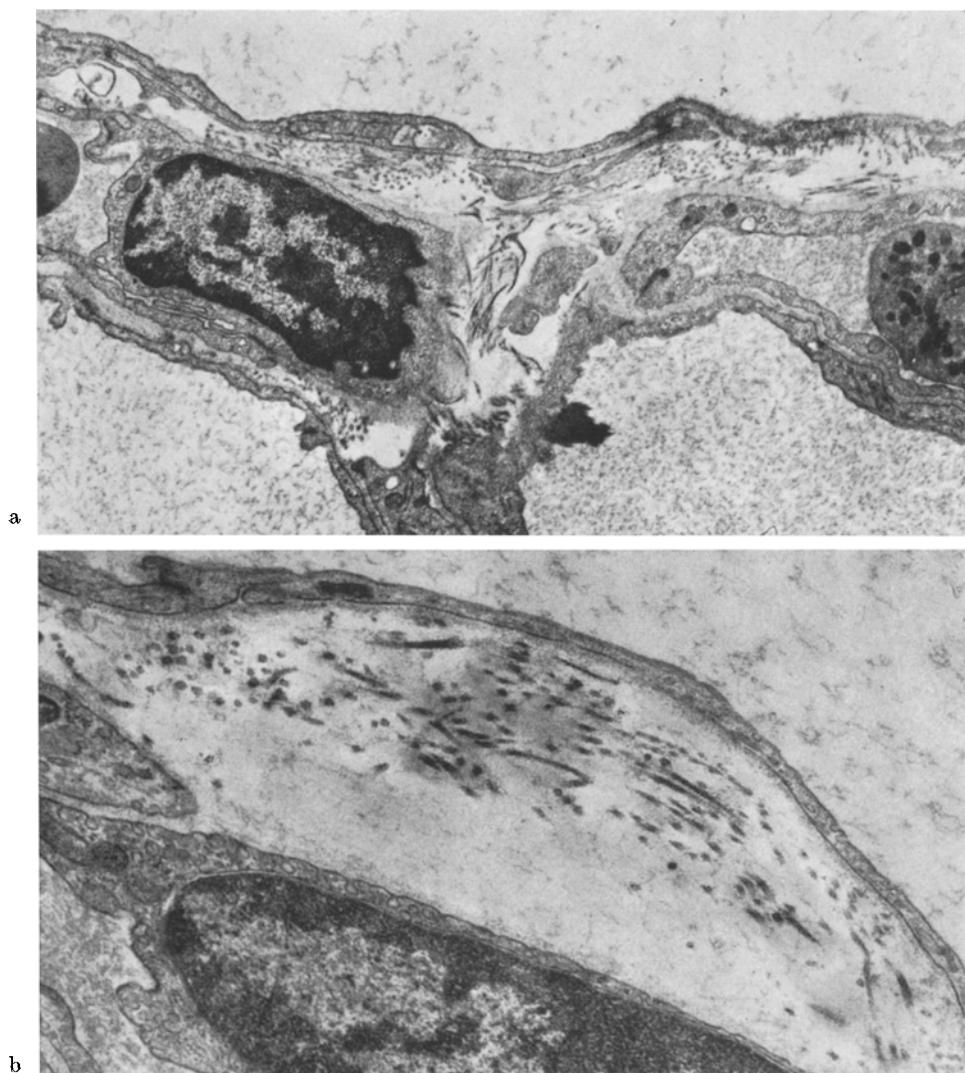


Abb. 7. a Alveolarwand mit ödematos geschwollenem Interstitium 6 Std nach Phosgenexposition. Elektronenmikr. 3800; Gesamtvergr. 14000. b Schweres Ödem der Alveolarwand 6 Std nach Phosgeninhalaion. Elektronenmikr. 8000; Gesamtvergr. 30000

aus (Abb. 9, 10a). Einzelne Membranen bilden Myelinfiguren (Abb. 9). Andere lamelläre Körper sind ähnlich den parallel lamellierten Einschlüssen in den Nischenzellen. In den einzelnen Alveolen werden auch Gitterstrukturen von mittlerer Dichte beobachtet (Abb. 9). Darüber hinaus erkennt man immer wieder feinfibrilläre Fibrinausschwitzungen in den Alveolarräumen (Abb. 10a, b). Das Fibrin liegt den Alveolardeckzellen oft eng an (Abb. 10b). In einzelnen Bezirken sind die Basalmembranen bis auf  $0,5-1 \mu$  verdickt (Abb. 10a, b).

Stellenweise liegen die Bindegewebsfasern des Interstitiums neben den Basalmembranen frei an der Alveolaroberfläche. Die Endothelzellen der Alveolar-

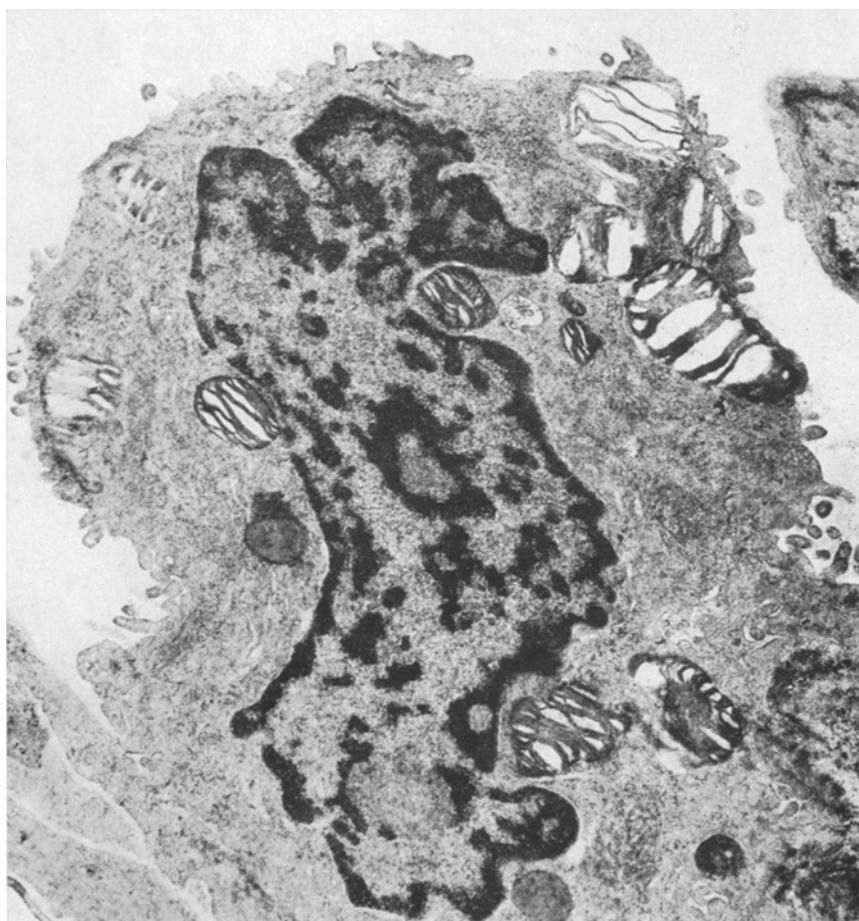


Abb. 8. Große Alveolarnischenzelle mit lamellären Einschlüssen unter der mikrovillären Oberfläche 6 Std nach Inhalation von Phosgen. Elektronenmikr. 6000; Gesamtvergr. 16500

capillaren sind mehrfach durchbrochen. Einige Capillaren sind mit dichtem feingranulärem Material und Zelldetritus ausgefüllt (Abb. 10a). In den Capillaren finden sich erneut zahlreiche neutrophile Leukocyten. Die Nischenzellen sind manchmal von lamellären Einschlüssen und Vacuolen ausgefüllt (Abb. 11, 12). Einige dieser Zellen sind auch aufgeplatzt. Neben den lamellären Einschlüssen enthalten sie homogene Lipoproteidkomplexe (Abb. 11). Die entzündlichen Veränderungen des Bronchiolarepithels haben gegenüber den Befunden nach  $7\frac{1}{2}$  Std erheblich zugenommen. Das Bronchusepithel ist jetzt vielfach zum Lumen hin aufgeplatzt oder abgeschert.

#### Erörterung der Befunde

Bei der Diskussion unserer Befunde sollen vor allem die Pathogenese der Frühveränderungen nach Phosgeninhalaion und anschließend die Relation der morphologischen und der röntgenologischen Befunde berücksichtigt werden. Die

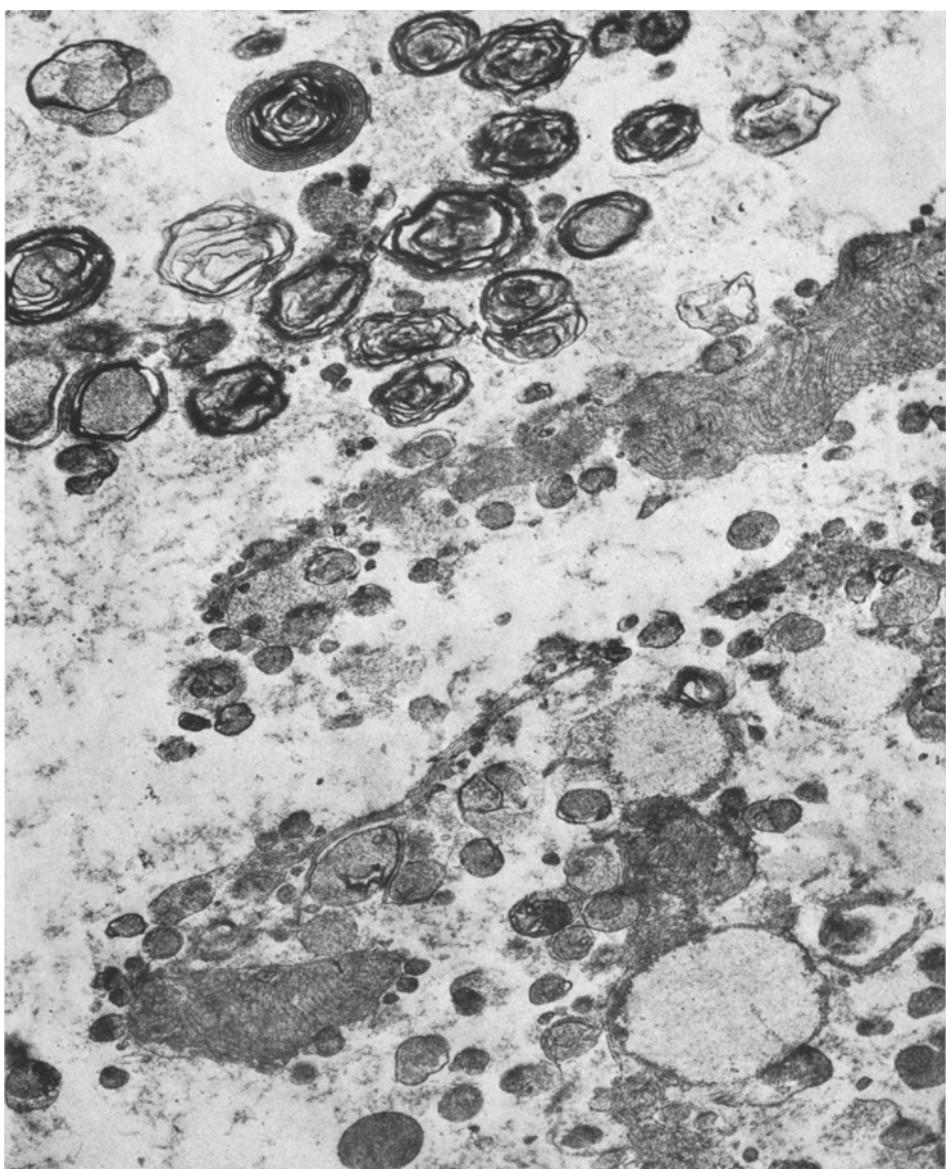


Abb. 9. Zelltrümmer in einer Lungenalveole 24 Std nach Phosgenexposition. Neben multi-lamellären Strukturen auch feine Gitterstrukturen. Elektronenmikr. 6000; Gesamtvergr. 22500

Theorie, nach der die Schädigung bei Phosgenintoxikation durch die aus dem Phosgen freigesetzte Salzsäure bedingt sei (Flury, 1920, 1930), kann heute nicht mehr aufrechterhalten werden. Die Theorie sollte sich auch nach früheren morphologischen Untersuchungen bald erschöpft haben, da die Veränderungen zuerst an den distalen Luftwegen manifest werden, eine eventuell freigesetzte Salzsäure hätte auch am proximalen Bronchusepithel gebildet werden und dort Schäden

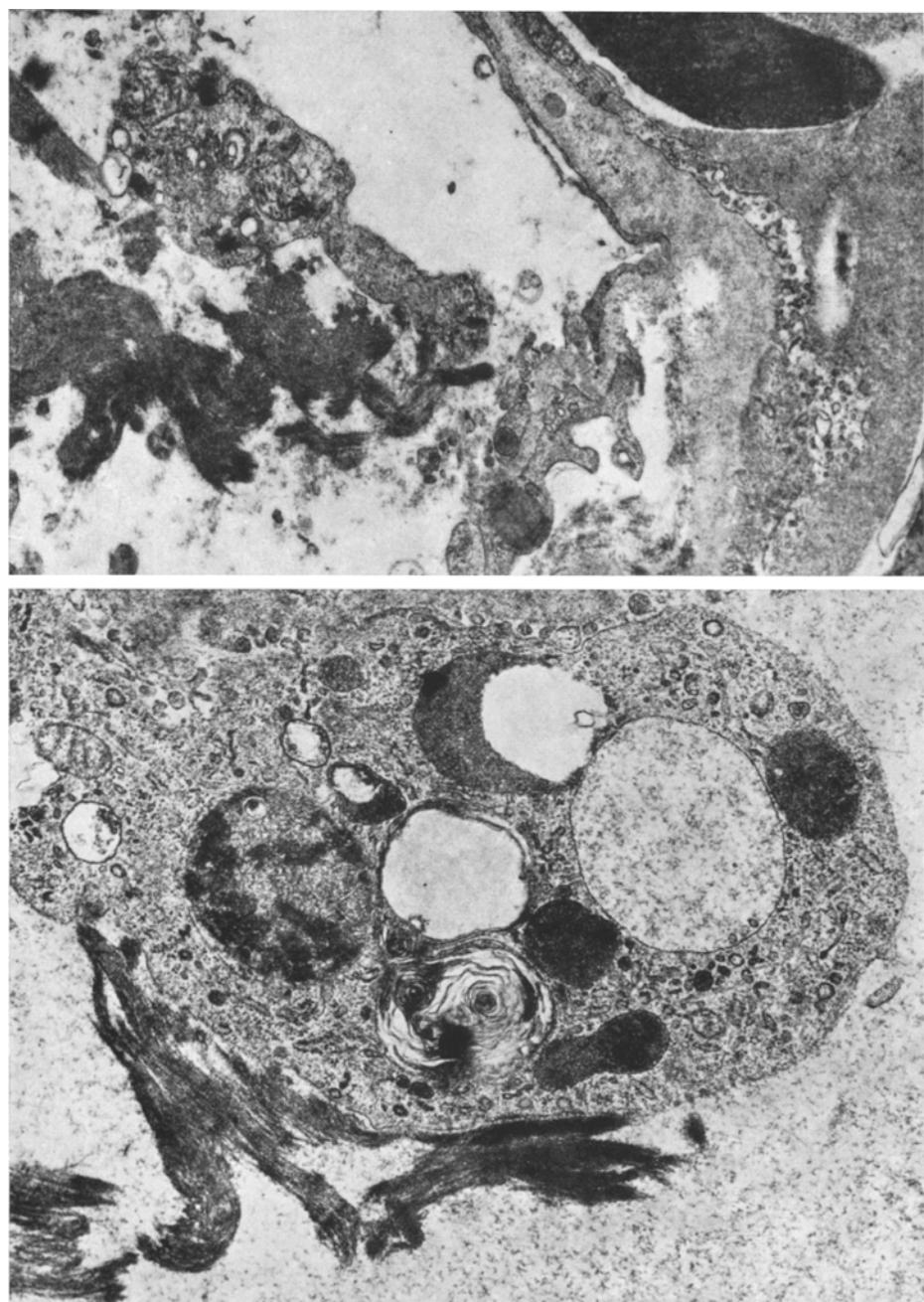


Abb. 10. a Fibrinfetzen mit dichter Beziehung zur geschwollenen Blut-Luft-Schranke 24 Std nach Einatmung von Phosgen. Elektronenmikr. 6000; Gesamtvergr. 22500. b Fibrin und Alveolarmakrophag mit dichten Cytosomen 24 Std nach Phosgeninhaltung. Elektronenmikr. 6000; Gesamtvergr. 22500

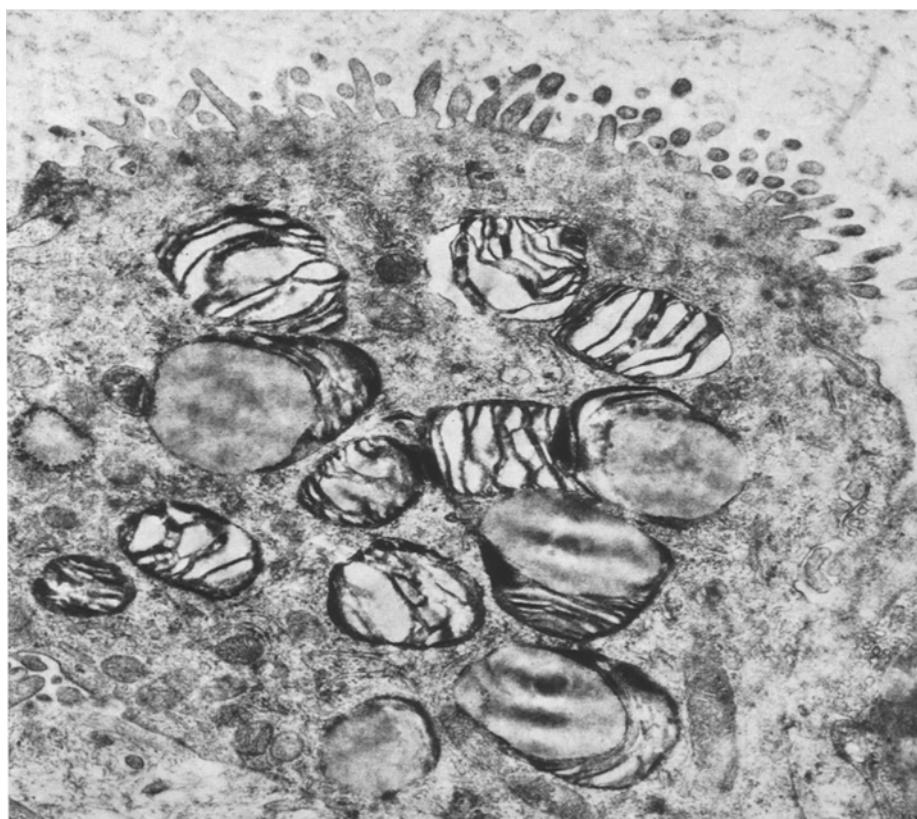


Abb. 11. Große alveoläre Nischenzelle mit mikrovillärer Oberfläche und teilweise lamellären lipidreichen Einschlüssen 24 Std nach Phosgeneinatmung. Elektronenmikr. 6000; Gesamtvergr. 22500

setzen können. Es dürfte die acylierende Wirkung des Phosgens sein, die schneller mit den vulnerablen Strukturen der Blut-Luft-Wege als mit dem schleimbedeckten Bronchusepithel reagiert.

Als primäre Läsion ergab sich ein interstitielles und alveoläres Ödem, das mit einer akuten Überblähung vor allem der peripheren Lungenpartien einherging. Bereits  $1\frac{1}{2}$  Std nach der Phosgeninhalaion zeigen die Alveolardeckzellen eine unregelmäßig gefältelte Oberfläche mit leichtem Hydrops ihres Cytoplasmas. Zu diesem Zeitpunkt werden sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch einzelne Alveolen mit Ödemflüssigkeit beobachtet. Diesem Ödem wie auch der ersten ödematösen Durchtränkung des Interstitiums können nicht immer Zellwandrupturen zugeordnet werden. Das erscheint für die pathogenetische Deutung des alveolären Ödems aber auch nicht notwendig, da den Zellaufbrüchen — wie auch an anderen Organen und unter anderen Schädigungsmechanismen — eine Phase erhöhter Permeabilität der Zellschranken vorausgehen kann. Die Bestimmung der Alveolarwand als erstem Manifestationsort der Phosgenschädigung stimmt

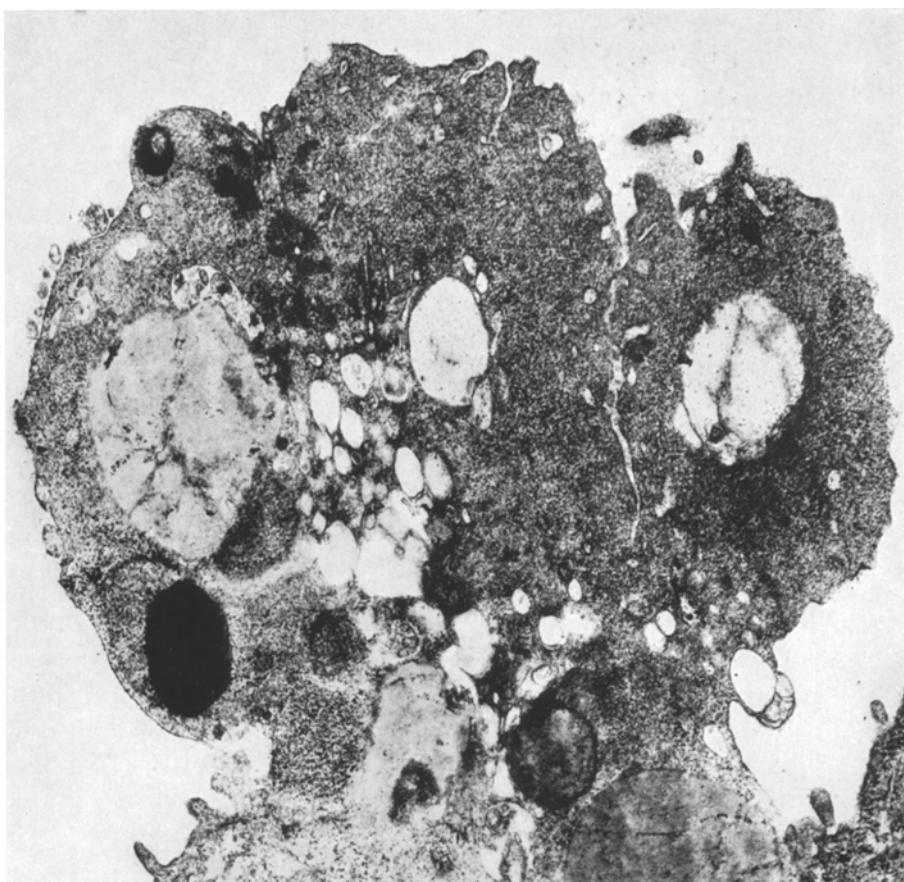


Abb. 12. Büschelförmige Zellproliferation von Alveolarepithel nahe dem Bronchiolus respiratorius 24 Std nach Phosgeninhalaion. Elektronenmikr. 6000; Gesamtvergr. 22500

mit den Ergebnissen neuerer Untersuchungen anderer Autoren überein (Gross et al., 1965).

Zusammen mit dem schnell aufschießenden, ausgedehnten interstitiellen Ödem, das sich u.a. entlang der Basalmembran ausdehnt, dürfte die Alveolarzellschädigung die Blutluftschanke erheblich verändert. Aus den Untersuchungen von Meessen (1947/48) und Schulz (1956—1959) wissen wir, daß allein durch das Ödem die Diffusionsstrecke für die Gase bis auf das Zehnfache verlängert sein kann. Während der ersten Versuchsphase bleibt das Endothel der Alveolarcapillaren noch intakt. Dieser Befund steht im Gegensatz zu Schädigungen, die nach Inhalation von Ozon oder photochemisch reagierendem Smog als initialer Effekt beobachtet wurden (Bils, 1966), danach kommt es nämlich bei intaktem Alveolarepithel zum Hydrops der Endothelzellen mit Bruch der Zellmembranen. Eine Verdickung des Blut-Luft-Weges durch Zell- und Bindegewebsvermehrung wurde auch nach Exposition von Affen in reinem Sauerstoff elektronenmikroskopisch belegt (Kaplan u. Mitarb., 1969).

Neben den Abschnitten mit verbreiterten Alveolarsepten sahen wir einzelne gestreckte Wandabschnitte mit Abflachung der Strukturen und schließlich einzelne Einrisse der Alveolarwand. Dabei dürfte das Einreißen der Alveolarwand durch die akute Überdehnung im Circulus vitiosus mit der zunehmenden Hypoxie durch Minderdurchblutung der überdehnten Alveolarkapillaren zustande kommen — ein Pathomechanismus, den Schulz (1959) erstmalig elektronenmikroskopisch dokumentieren konnte. Nach längerer Überlebenszeit fanden wir lamelläre Cytosomen, die der von Schulz (1956, 1959) beschriebenen lamellären Transformation der Mitochondrien entsprechen können.

Der ödematöse Alveolarinhalt kann während der verschiedenen Überlebenszeiten lichtmikroskopisch nicht differenziert werden, elektronenmikroskopisch wird jedoch deutlich, daß es sich bei dem ersten alveolären Ödem im wesentlichen um ein wäßriges Transsudat bei erhöhter Permeabilität der Alveolarwand mit geringem feinkörneligem Eiweißpräcipitat handelt, während der Eiweißgehalt des Ödems nach längerer Überlebenszeit mit corpuskulären Elementen untermischt wird. Spätestens 24 Std nach der Phosgeninhaltung ist der Blut-Luft-Weg so weit geschädigt, daß Zellen und Fibrin in die Alveolen austreten.

Mit der Überlebenszeit zahlenmäßig zunehmend finden sich in den Alveolarlumina auch Makrophagen, die z.T. ausgetretenes Fibrin phagocytieren und große dichte Cytoplasmaeinschlüsse bilden. Wenn die Schädigung die capilläre Blutsäule erreicht, kommt es zur intracapillären Ausfällung einer Fibrinvorstufe. Die feingranuläre Substanz scheint erst nach ihrem Durchsickern in den Alveolaraum längere Fibrinstreifen zu formen.

Auch die Nischenzellen der Lungenalveolen reagieren auf die Phosgenintoxikation. Die Aktivität dieser Zellen drückt sich u.a. in der Menge ihrer lamellären Einschlüsse unter ihrer Zellmembran aus. Ihre Kerne, die normalerweise runde bis ovale Umrisse aufweisen, sind zu unregelmäßigen Gebilden umgeformt.

Die verschiedenen membranösen Ausfällungen in den Alveolen, die wir insbesondere nach 24 Std beobachteten, können als Ausdruck des Unterganges von Nischenzellen und z.T. von Alveolarphagocyten angesehen werden. Ähnliche Substanzen wurden von Harrison und Weibel (1968) nach Inhalation von 100%igem Sauerstoff beschrieben.

Eindeutige Infiltrate von Leukocyten werden erst nach  $7\frac{1}{2}$  Std beobachtet. Die großen Bronchien sind auch nach 24 Std noch frei von entzündlichen Zellinfiltraten. Nach 24 Std beginnt an den kleineren Bronchusästen eine peribronchiale Zellinfiltration bis zu kleinen bronchopneumonischen Herden, die aus der Humanpathologie bekannt sind und mit der bereits früh beschriebenen obliterierenden Bronchiolitis einhergehen können (Roos, 1914; Aschoff, 1916; Winternitz, 1920; Adelheim, 1922).

Die sowohl röntgenologisch wie morphologisch schon nach  $1\frac{1}{2}$  Std faßbare akute Überblähung kann nicht nur durch direkte Schädigung der Alveolarwände erklärt werden, sie dürfte in ihrer Pathogenese auch durch die entzündliche Schwellung der Bronchialwände gefördert werden, indem es — eventuell noch verstärkt durch Spasmen der Bronchialwände — zur Erhöhung des Ausatmungswiderstandes kommt. Während der Versuche bemerkten wir bei den Hunden oft eine entsprechende Dyspnoe mit verlängertem und verschärftem Exspirium.

Für die Pathogenese von Lungenödemen jeglicher Genese wird das pulmonale Lymphgefäßsystem von einigen Autoren immer wieder in den Vordergrund der Betrachtung gestellt (Zusammenfassung bei Rusznyák et al., 1967). Die Manifestation des alveolären Lungenödems wird als Zeichen pulmonaler Lymphostase bei dynamischer Insuffizienz des Lymphgefäßsystems angesehen. Morphologische Untersuchungen allein werden kaum zu einer Entscheidung darüber führen, ob der Insuffizienz des Lymphgefäßsystems eine dominierende pathogenetische Rolle zukommt. Die Weite der Lymphgefäß und ähnliche Befunde sind von Bedingungen der Fixation und insbesondere der Entnahme des Lungengewebes abhängig. Lediglich einer unserer Befunde rechtfertigt den Hinweis auf eine eventuelle Insuffizienz des Lymphgefäßsystems: Nach 8—24 Std zeigen einzelne Lappen entfaltete Lymphgefäß der Pleura und einen schmalen subpleuralen Streifen alveolären Lungenödems, dieser Ödemstreifen könnte eher einer dynamischen Insuffizienz der Lymphgefäß als einer primären Phosgenenschädigung zugeschrieben werden.

Die Aufhellung der Lungenmäntel und das Tiefertreten der Zwerchfellflügel werden durch die relativ schnell eintretenden emphysematösen Lungenveränderungen erklärt. Ein eindeutiges Lungenödem wird röntgenologisch frühestens nach  $5\frac{1}{2}$  Std faßbar. Das Ödem nimmt dann kontinuierlich zu, wobei es von den hilusnahen Lungenabschnitten zur lateralen Thoraxwand hin abnimmt. Nach röntgenologisch anfangs homogen erscheinendem Ödem wird die Trübung nach mehr als 8 Std grobfleckig. Die Dichte der röntgenologisch erfaßbaren Trübung kommt durch verschiedene Faktoren zustande, von denen bei unseren Versuchen das alveoläre und das interstitielle Ödem, die Stase im Capillarsystem, die entzündlichen Zellinfiltrate, die Auffüllung der pulmonalen Lymphgefäß und — entgegengesetzt wirksam — die Überblähung genannt werden sollen. Dem alveolären Ödem dürfte dabei der größte Effekt zugemessen werden.

Die Konzentration des Ödems auf die zentralen Lungenpartien kann aus röntgenologischer Sicht nur zum Teil dadurch erklärt werden, daß bei der Röntgenaufnahme die ödematösen Abschnitte übereinander projiziert sind und erst in den zentralen Lungenpartien aufgefüllte Lymphgefäß so groß werden, daß sie zur Trübung des Bildes beitragen. Morphologisch könnten wir — insbesondere an Hand von Lappengroßschnitten — das Ödem ebenfalls vorwiegend auf die zentralen Lungenanteile lokalisieren. Aus der Atemphysiologie ist zwar bekannt, daß sich Reizgase schnell und diffus in der Lunge ausbreiten, es kann jedoch nicht überschien werden, daß das Phosgen zuerst über die kürzeren Wege des Bronchialsystems das zentraler gelegene Lungenparenchym erreicht. Die peripheren und besonders die basalen Lungenabschnitte sind außerdem weniger intensiv belüftet. Damit dürfte bei kurzfristiger Exposition und subletalen Dosen, wie bei unseren Versuchen, die Phosgenenschädigung zentral stärker sein, womit auch sie zentrale Betonung der röntgenologischen Trübung verständlich wird.

*Fassen wir zusammen*, so ergibt sich nach experimenteller Phosgenintoxikation bei Hunden als primäre Läsion eine Zerstörung der Alveolarwand. Sie geht mit einem schnell aufschießenden alveolären Ödem und einer akuten Überblähung der Lunge einher. Röntgenologisch ist während der ersten Stunden nur die Überblähung erkennbar, aber noch kein Ödem. Erst nach 6—8 Std beginnen die röntgenologischen Ödemzeichen. Eine von manchen Autoren (Altschule) postulierte Zwischenphase eines reinen interstitiellen Ödems könnten wir bei unseren Untersuchungen nicht beobachten. Unsere morphologen Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die röntgenologischen Zeichen der initialen Lungenblähung nach Phosgeninhaltung schon eine Alveolarwandschädigung und Reizung der Bronchialwände vermuten lassen. Die ersten röntgenologischen Ödemzeichen bedeuten bereits eine erhebliche Schädigung der Alveolarsepten und lassen — ohne ent-

sprechende Therapie — eine komplizierende Bronchiolitis sowie sekundäre Pneumonie befürchten.

Die Korrelation des Schweregrades morphologischer und röntgenologischer Befunde ist in der Frühphase nach der Gasinhalation nur bedingt möglich. Die Ergebnisse unserer kombinierten Untersuchungen legen aber nahe, schon geringe röntgenologische Veränderungen als ernst zu bewerten und mit einer entsprechenden Therapie unverzüglich zu beginnen.

### Literatur

- Adelheim, R.: Beiträge zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der Kampfegasvergiftung. *Virchows Arch. path. Anat.* **236**, 309—360 (1922).
- Altschule, M. D.: Acute pulmonary edema. New York: Grune & Stratton 1954.
- Aschoff, L.: Über anatomische und histologische Befunde bei „Gasvergiftung“. Kriegsminist. Druckvorschr. Berlin: Reichsdruckerei 1916.
- Bils, R. F.: Ultrastructural alterations of alveolar tissue of mice. I. Due to heavy Los Angeles smog. *Arch. environm. Hlth* **12**, 689—697 (1966).
- Borgström, K. E., Ising, U., Linder, E., Lunderquist, A.: Experimental pulmonary edema. *Acta radiol. (Stockh.)* **54**, 97—119 (1960).
- Cameron, G. R., Courtice, F. C.: The production and removal of edema fluid in the lung after exposure to carbonyl chloride (phosgene). *J. Physiol. (Lond.)* **105**, 175—185 (1948).
- Clay, J. R., Rossing, R. G.: Histopathology of exposure to phosgene. *Arch. Path.* **78**, 544—551 (1964).
- Coman, D. R., Bruner, H. D., Horn, R. C., Friedman, M., Boche, R. D., McCarthy, M. D., Gibbon, M. H., Schultz, J.: Studies on the experimental phosgene poisoning. I. *Amer. J. Pat.* **23**, 1037—1074 (1947).
- Diller, W. F., Kimmerle, G.: Hämatologische und röntgenologische Untersuchungen zur Früherkennbarkeit des Phosgen-Lungenödems. *Zbl. Arbeitsmed.* (Im Druck.)
- Durlacher, St. H., Bunting, H.: Pulmonary changes following exposure to phosgene. *Amer. J. Pat.* **23**, 679—694 (1947).
- Flury, F., Zernik, F.: Schädliche Gase. Berlin: Springer 1930.
- Groll, H.: Anatomische Befunde bei Vergiftungen mit Phosgen. *Virchows Arch. path. Anat.* **231**, 480—518 (1921).
- Gross, P., Rinehart, W. E., Hatch, Th.: Chronic pneumonitis caused by phosgene. *Arch. environm. Hlth* **10**, 768—775 (1965).
- Harrison, G. A., Weibel, J.: The membranous component of alveolar exsudate. *J. Ultrastruct. Res.* **24**, 334—342 (1968).
- Henschler, D.: Versuche zur Therapie von Reizgaslungenödemen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **236**, 197—199 (1959).
- Hahn, E., Heymann, H., Wunder, H.: Mechanismus einer Toleranzsteigerung bei wiederholter Einatmung von Lungenödem erzeugenden Gasen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharmakol.* **249**, 343—356 (1964).
- Kapancy, Y., Weibel, E. R., Kaplan, H. K., Robinson, F. R.: Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys. *Lab. Invest.* **20**, 101—118 (1969).
- Kaplan, K., Robinson, F. R., Kapancy, Y., Weibel, E. R.: Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys. *Lab. Invest.* **20**, 1, 94—100 (1969).
- Kimmerle, G., Diller, W. F.: Die Früherkennung eines toxischen Lungenödems bei Hunden. Vortrag: 10. Frühjahrstagung Dtsch. Pharmakol. Ges. Mainz 1969.
- Laqueur, E.: Einfluß der künstlichen Füllung der Lunge mit Flüssigkeit, im besonderen durch „osmotisches Ödem“, auf Atmung, Kreislauf und Blut. *Künstliches (osmotisches) Lungenödem*. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **184**, 104—133 (1920).
- Magnus, R.: Über Kampfegasvergiftung. *Z. ges. exp. Med.* **13**, 31—179 (1921).
- Meessen, H.: Organveränderungen nach experimenteller Kohlendioxydvergiftung. *Schweiz. med. Wschr.* **77**, 1135—1136 (1947).
- Chronic carbon dioxide poisoning. *Arch. Path.* **45**, 36—40 (1948).

- Meesen, H.: Die Pathomorphologie der Diffusion und Perfusion. Verh. dtsch. Ges. Path. **44**, 98—126 (1960).
- Miller, J. W.: Über die pathologische Anatomie des Spättodes nach Kampfgas (Perstoff)-Vergiftung. Beitr. path. Anat. **72**, 339—343 (1923/24).
- Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. S. 434—435. Stuttgart: Thieme 1959.
- Petri, E.: Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen. In: Henke-Lubarsch, Handbuch der Speziellen Pathologie, Bd. X. Berlin: Springer 1930.
- Ricker: Beiträge zur Kenntnis der toxischen Wirkung des Chlorkohlenoxyd gases. Sammlung Klin. Vorträge, Volkmann. Neue Folge 763/67.
- Roos, A.: Phosgenvergiftungen. Vjschr. gerichtl. Med. **48**, 67—101 (1914).
- Rothlin, E.: Experimenteller Beitrag zur Pathologie und Therapie der Spätfolgen des durch Phosgen erzeugten Lungenoedems. Schweiz. med. Wschr. **21**, 641—647 (1940).
- Rusznyak, I., Földi, M., Szabo, G.: Lymphatics and lymph circulation. Oxford: Pergamon Press 1967.
- Schulz, H.: Demonstration elektronenmikroskopischer Befunde an Alveolarepithelien. Klin. Wschr. **34**, 501 (1956).
- Die submikroskopische Pathologie der Cytosomen in den Alveolarnakrophagen der Lunge. Beitr. path. Anat. **119**, 71—91 (1958).
- Die submikroskopische Anatomie und Pathologie der Lunge. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- Spencer, H.: Pathology of the lung. Oxford-London-New York-Paris: Pergamon Press 1962.
- Thiess, A. M., Goldmann, P. J.: Ist die Phosgenvergiftung noch ein arbeitsmedizinisches Problem? Zbl. Arbeitsmed. **18**, 5, 132—141 (1968).
- Vedder, E. B.: The medical aspects of chemical warfare. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1925.
- Winternitz, W. C.: Collected studies on the pathology of war gas poisoning, p. 35—66. New Haven: Yale University Press 1920.
- Wirth, W.: Über die Wirkung kleinstter Phosgenmengen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **181**, 198—206 (1936).
- Wohlwill, F.: Über eine Massenvergiftung durch Phosgengas in Hamburg; zur pathologischen Anatomie der Phosgenvergiftung. Dtsch. med. Wschr. **54**, 1553—1557 (1928).

Priv.-Doz. Dr. med. F. Huth  
Pathologisches Institut der Universität  
4 Düsseldorf, Moorenstr. 5