

# Kapitel 6 Atemwege und Lungen

W. Hartung

## Inhaltsverzeichnis

Weiterführende Literatur	525	Maligne Melanome	543
<b>Obere Luftwege</b>	526	Maligne Lymphome	543
<b>Anatomische und physiologische Vorbemerkungen</b>	526	Epitheliale Tumoren	543
<b>Fehlbildungen</b>	526	Papillome	543
<b>Kreislaufstörungen</b>	527	Sonstige benigne epitheliale Tumoren	543
Ödem, Hyperämie, Anämie	527	Kehlkopfkarzinome	544
Nasenbluten (Epistaxis)	527	Präkancerosen	544
<b>Rhinitis</b>	527	Metastasen im Kehlkopf	545
Unspezifische Rhinitis	527	Literatur	545
Spezifische Rhinitis	529	<b>Tiefe Luftwege und Lungen</b>	547
<b>Sinusitis</b>	530	<b>Anatomische und physiologische Vorbemerkungen</b>	547
<b>Gewerbliche Schäden der Nase und Nebenhöhlen</b>	532	Anatomie	547
<b>Tumoren</b>	532	Respiratorische Funktion	548
Mesenchymale Tumoren	532	Lungeninsuffizienz	550
Benigne mesenchymale Tumoren	532	Die Azinusstruktur, Lungenelastizität	551
Juveniles Nasen-Rachen-Fibrom	532	Surfactant	551
Sarkome	533	Das Abwehrsystem der Atemwege und der Lunge	552
Maligne Lymphome	534	Literatur	554
Epitheliale Tumoren	534	<b>Fehlbildungen von Trachea, Bronchien und Lungen</b>	555
Papillome	534	Lungenentwicklung	555
Sonstige benigne epitheliale Tumoren	534	Fehlbildungen	556
Karzinome	534	Unterentwicklung	556
Sonstige Tumoren	535	Akzessorische Bronchien, Nebenlungen,	556
Malignes Melanom	535	Lungensequestration	557
Ästhesioneuroepitheliom	536	Atresie, Stenosen, Ektasie	557
Metastasen	536	Intrapulmonale Fehlbildungen	558
Literatur	536	Solitäre Zysten	558
<b>Kehlkopf</b>	538	Multiple Zysten, polyzystischer Umbau	558
<b>Anatomische und physiologische Vorbemerkungen</b>	538	Fehlbildungen der Lungengefäße	559
<b>Fehlbildungen</b>	538	Literatur	560
<b>Trauma, Fremdkörper</b>	539	<b>Bronchitis, Asthma, Emphysem, Atelektase</b>	560
<b>Kreislaufstörungen</b>	539	Akute Atemwegsentzündungen	561
Hyperämie und Anämie	539	Akute Tracheobronchitis	561
Blutungen	539	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	563
Larynxödem	540	Chronische Bronchitis	564
<b>Laryngitis</b>	540	Spezifische Bronchitiden	569
Unspezifische Laryngitis	540	Tuberkulose (Bronchitis tuberculosa)	569
Akute Laryngitis	540	Sarkoidose	569
Chronische Laryngitis	541	Lues (Bronchitis luica)	569
Spezifische Laryngitis	541	Panchondritis rheumatica	569
<b>Tumoren</b>	542	Bronchiolitis	569
Mesenchymale Tumoren	542	Bronchiektasen	572
Benigne mesenchymale Tumoren	542	Mukoviszidose (zystische Fibrose)	575
Sarkome	543	Asthma bronchiale	575
		Lungenemphysem	578
		Atelektase	589
		Literatur	591
		<b>Stoffwechselstörungen</b>	596
		Proteinablagerungen	597
		Lungenamyloidose	597
		Myxödem	597
		Corpora amylacea	597

“Pulmonary blue bodies” . . . . .	597	Strahlenpneumonie und Strahlenfibrose . . . . .	638
Alveolarproteinose . . . . .	597	Endstadien der Lungenfibrose . . . . .	640
Verkalkungen, Verknocherung . . . . .	598	Vorwiegend immunologisch bestimmte	
Dystrophische Verkalkung . . . . .	598	Entzündungen . . . . .	641
Metastatische Lungenkalzinose . . . . .	598	Pneumonien bei Immundefizienz . . . . .	641
Pulmonale Mikrolithiasis . . . . .	598	Pneumozystis-Pneumonie . . . . .	641
Lungenverknocherungen . . . . .	600	Pulmonale Zytomegalie . . . . .	642
Lungenverfettungen . . . . .	600	Transplantationslunge . . . . .	642
Exogene Lipidpneumonie und Ölgranulome . . . . .	600	Angiitiden und Granulomatosen . . . . .	643
Poststenotische (obstruktive) Schaumzellpneumonie . . . . .	600	Exogen-allergische Alveolitis . . . . .	647
Idiopathische Cholesterinpneumonie . . . . .	600	Medikamentös bedingte Lungenschäden . . . . .	648
Morbus Whipple . . . . .	601	Pulmonale Eosinophilie . . . . .	648
Lungenbeteiligung bei angeborenen Stoffwech-		Pulmonales eosinophiles Granulom	
selstörungen . . . . .	601	(Histiozytosis X, Langerhans-Granulomato-	649
Lipidosen . . . . .	601	se) . . . . .	649
Glykogen- und Polysaccharidspeicherungen . . . . .	601	Pneumomykosen, Pneumozoonosen . . . . .	649
Literatur . . . . .	602	Pneumomykosen . . . . .	649
<b>Kreislaufstörungen</b> . . . . .	602	Candidiasis (Soormykose) . . . . .	650
Anatomie . . . . .	602	Aspergillose . . . . .	650
Änderungen des Blutgehaltes . . . . .	603	Kryptokokkose (“europäische” Blastomykose,	
Anämie . . . . .	604	Torulose) Myzetome . . . . .	651
Hyperämie . . . . .	604	Sog. falsche Lungenmykosen . . . . .	651
Stauungslunge . . . . .	604	Aktinomykose . . . . .	651
Akute Lungenstauung . . . . .	604	Nokardiose . . . . .	651
Chronische Stauungslunge (Pulmo cardialis) . . . . .	604	Thermophile Aktinomyzeten . . . . .	651
Lungenblutungen . . . . .	606	“Außereuropäische” Lungenmykosen . . . . .	651
Systemische Lungenblutungen . . . . .	606	Histoplasmose . . . . .	652
Sonstige Formen von Lungenblutungen . . . . .	607	Kokzidioidomykose	
Lungengefäßerkrankungen . . . . .	607	(Talfeber, San-Joaquin-Fieber) . . . . .	652
Altersveränderungen . . . . .	607	Nordamerikanische Blastomykose . . . . .	653
Entzündliche Gefäßerkrankungen . . . . .	607	Südamerikanische Blastomykose	
Gefäßveränderungen bei pulmonaler Hypertonie . . . . .	607	(Parakokzidioidomykose) . . . . .	653
Embolie und Infarkt . . . . .	608	Pneumozoonosen . . . . .	653
Thromboembolie . . . . .	608	Protozoonosen . . . . .	653
Lungeninfarkte . . . . .	609	Helminthosen . . . . .	653
Sonstige Embolien . . . . .	610	Echinokokkose . . . . .	654
Pulmonale Hypertonie . . . . .	611	Askariasis . . . . .	654
Primäre pulmonale Hypertonie . . . . .	611	Strongyloidose . . . . .	654
Sekundäre pulmonale Hypertonieformen . . . . .	612	Sarkoidose . . . . .	654
Cor pulmonale . . . . .	613	Literatur . . . . .	656
Chronisches Cor pulmonale . . . . .	613	<b>Lungentuberkulose</b> . . . . .	660
Akutes Cor pulmonale . . . . .	613	Allgemeines . . . . .	660
Literatur . . . . .	613	Primärinfektionsperiode . . . . .	662
<b>Lungenödem, Atemnotsyndrome</b> . . . . .	615	Primärinfektion . . . . .	662
Lungenödem . . . . .	625	Progrediente Primärtuberkulose . . . . .	662
Atemnotsyndrome . . . . .	616	HämatoGene Generalisation . . . . .	664
Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS) . . . . .	617	Formen der hämatogenen Generalisation . . . . .	665
Akuter massiver Lungenkollaps . . . . .	618	HämatoGene Lungentuberkulose . . . . .	665
Mendelson-Syndrom . . . . .	619	Lungenphthise . . . . .	666
Atemnotsyndrom der Neu- und Frühgeborenen		Frühe phthisische Entwicklung . . . . .	666
(IRDS) . . . . .	619	Tuberkulöse Rundherde . . . . .	667
Literatur . . . . .	619	Isolierte Bronchustuberkulose . . . . .	667
<b>Lungenentzündungen</b> . . . . .	621	Die späteren Stadien progressiver Lungenphthisen . . . . .	667
Allgemeine Vorbemerkungen . . . . .	621	Posttuberkulöse Residuen und Defektzustände . . . . .	669
Klassifikation der Pneumonien im engeren Sinne . . . . .	621	Literatur . . . . .	670
Alveoläre Pneumonien . . . . .	622	<b>Berufserkrankungen der Lungen und Atemwege</b> . . . . .	671
Lobärpneumonie . . . . .	623	Allgemeines . . . . .	671
Herdpneumonien . . . . .	624	Pneumokoniosen . . . . .	671
Chronische alveoläre Pneumonie . . . . .	628	Die anorganischen progredienten	
Lungenabszeß . . . . .	628	Pneumokoniosen . . . . .	672
Lungengangrän . . . . .	629	Reine Silikose . . . . .	672
Interstitielle Pneumonien und Fibrosen . . . . .	629	Akute Silikose . . . . .	674
Akute interstitielle Pneumonien,		Mischstaubpneumokoniosen . . . . .	674
sog. atypische Pneumonien . . . . .	629	Komplikationen der Silikose . . . . .	675
Viruspneumonien . . . . .	631	Klassifikation und Begutachtung der Silikose . . . . .	676
Chronische interstitielle Pneumonien . . . . .	634	Silikotuberkulose . . . . .	677
Lungenbeteiligung bei Systemkrankheiten . . . . .	637	Silikose und Karzinom . . . . .	677
		Silikatosen . . . . .	678

Asbestose . . . . .	678
Faserförmige Asbestersatzstoffe . . . . .	678
Talkose . . . . .	679
Andere anorganische mineralische Pneumokoniosen . . . . .	679
Anthrakose . . . . .	679
Graphitlunge . . . . .	679
Zahntechnikerlunge . . . . .	679
Aluminose . . . . .	679
Berylliose . . . . .	679
Siderose . . . . .	679
Hartmetallunge . . . . .	679
Erkrankungen durch organische Stäube . . . . .	680
Schädigungen der Atemwege . . . . .	680
Literatur . . . . .	680
<b>Tumoren . . . . .</b>	<b>682</b>
Allgemeines . . . . .	682
Mesenchymale Tumoren . . . . .	683
Gutartige epitheliale Tumoren . . . . .	688
Dysplasien, Carcinoma in situ, Mikrokarzinom . . . . .	689
Bösartige epitheliale Tumoren . . . . .	691
Bronchialkarzinom . . . . .	691
Karzinoidtumoren . . . . .	702
Bronchialdrüsenkarzinom . . . . .	703
Verschiedenartige und unklassifizierte Tumoren . . . . .	704
Benigne Tumoren . . . . .	705
Maligne Tumoren . . . . .	705
Lymphomatosen und maligne Lymphome . . . . .	705
Maligne Lymphome, M. Hodgkin . . . . .	707
Sekundärer Lungenbefall bei Lymphomen und Leukämien . . . . .	709
Sonstige lymphoproliferative Veränderungen . . . . .	710
Metastasen in der Lunge . . . . .	710
Tumorähnliche Läsionen . . . . .	711
Literatur . . . . .	711

## Weiterführende Literatur

1. Bolck F, Wohanka N (Hrsg) (1992) Krankheiten der Lunge, der Trachea, Pleura und des Mediastinums. G Fischer, Jena
2. Dail DH, Hammar SP (eds) (1988) Pulmonary pathology. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
3. Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) (1983) Lungenpathologie. Spezielle pathologische Anatomie, Bd 16, I+II. Springer, Berlin Heidelberg New York
4. Dunnill MS (1982) Pulmonary pathology. Churchill Livingstone, Edinburgh
5. Ferlinz R (Hrsg) (1994) Pneumologie in Praxis und Klinik. Thieme, Stuttgart
6. Giese W (1961) Die allgemeine Pathologie der äußeren Atmung. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd V/1. Springer, Berlin
7. Giese W (1974) Atemwege und Lungen. In: Doerr W (Hrsg) Organpathologie, Bd 1. Thieme, Stuttgart
8. Hayek H v (1970) Die menschliche Lunge, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
9. Katzenstein A-L A, Askin FB (1990) Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. In: Bennington JC (ed) Major problems in pathology, 2nd edn, vol 13. Saunders, Baltimore
10. Spencer H (1977) Pathology of the lung, 3rd edn, vol 1+2. Pergamon Press, Oxford
11. Thurlbeck WM, Churg AM (eds) (1995) Pathology of the lung, 2nd edn. Thieme, Stuttgart
12. Ulmer WT, Reichel G, Nolte D, Islam WS (1991) Die Lungenfunktion. Physiologie und Pathophysiologie, Methodik, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart

**Danksagung.** Für Hilfe bei der Bebilderung danke ich Herrn Prof. Dr. K.-M. Müller, Bochum (Abb. 6.16 a, c; 6.24; 6.26 b, f; 6.28; 6.31; 6.35 b, d; 6.36 e, f; 6.39 e; 6.40 a, b, c; 6.41; 6.42 b; 6.43 e; 6.44 e, f; 6.45 e, f; 6.50 e; 6.62 b, c, d).

# Obere Luftwege

## Anatomisch-physiologische Vorbemerkungen

Die *Nasenhaupthöhle*, die ihr angeschlossenen *Nebenhöhlen* und der *Rachen (Nasopharynx)* werden zu den *oberen Luftwegen* gerechnet<sup>41</sup>. Sie dienen der Grobreinigung der Atemluft<sup>37</sup>, v.a. aber ihrer Anfeuchtung und Erwärmung. Die Luftströmung in der Nasenhöhle ist turbulent, die Nebenhöhlen werden im Nebenstrom belüftet. Bei Erhöhung des normalen 0,5–2 cm H<sub>2</sub>O/l/s betragenden Strömungswiderstandes, z.B. durch Schleimhautschwellung und Sekretverstopfung, oder auch bei Septumfehlstellungen und dgl. wird die normale Nasenatmung durch Übergang zur Mundatmung umgangen; der Grenzwiderstandswert liegt bei etwa 5 cm H<sub>2</sub>O/l/s. Die Schutzwirkung der Nase für die tieferen Luftwege wird damit weitgehend aufgehoben.

## Nasenhaupthöhle

Sie ist durch das mediane *Septum* geteilt und wird in beiden Hälften durch die *Nasenumscheln* in *drei Nasengänge* gegliedert, in deren unteren der *Tränennasenkana*l mündet. Drei Regionen mit unterschiedlicher Schleimhautausstattung werden unterschieden<sup>35</sup>:

- die *Regio vestibularis* bildet den unteren vorderen Teil, der von Plattenepithel ausgekleidet wird und die Vibrissen und Talgdrüsen enthält,
- die *Regio respiratoria* als Hauptteil mit respiratorischem Epithel (▷ S. 552), seromukösen Drüsen, einem sehr stark entwickelten Gefäßplexus z.T. mit Schwellkörperfunktion und lymphatischem Gewebe besonders im Bereich der Choanen; auch die Nasennebenhöhlen gehören zu dieser Region und haben gleichen Schleimhautaufbau.
- die *Regio olfactoria* ist auf die Schleimhaut der oberen Muschel, des oberen Septumanteiles und des Nasendaches begrenzt; hier enden die Fasern des *N. olfactorius* in den bipolaren Riechzellen, die zwischen Stützzellen eingebettet sind und ihre Fortsätze in eine von den tubulären *Bowman-Drüsen* gebildete Sekretschicht tauchen.
- Im *Nasopharynx* wird in unterschiedlichen Anteilen Plattenepithel neben dem mehrreihigen Flimmerepithel gefunden. Die Schleimhaut ist reich mit *lymphatischem Gewebe* ausgestattet, das wie die Rachen tonsille zu dem *Waldeyer-Rachenring* gerechnet wird.

## Nasennebenhöhlen

Sie entstehen, beginnend mit den Kieferhöhlen, im 2.—3. Fetalmonat durch Aussprossung des Epithels der Nasenhöhle in das Mesenchym<sup>47</sup>. Die unterschiedliche Intensität dieses als *Pneumatisation* bezeichneten Vorganges führt zu individuell stark wechselnder Höhlenentwicklung.

- *Kieferhöhlen*: Sie sind die größten Höhlen von je ca. 15 cm<sup>3</sup> Volumen, ihre Mündung erfolgt in den mittleren Nasengang.
- *Stirnhöhlen*: Sie entwickeln sich am spätesten und zeigen die stärksten individuellen Variationen, sie münden über den *Canalis nasofrontalis* ebenfalls in den mittleren Nasengang.
- Die zwischen Nase und Orbita entwickelten *Siebbeinzellen* bestehen aus ungleich großen kommunizierenden Hohlräumen. Sie münden teils in den mittleren, teils in den oberen Nasengang.
- *Keilbeinhöhlen*: Sie bilden einen abgetrennten Teil der Hinterwand und der Nasenhaupthöhle und münden in den oberen Nasengang.

Von praktischer Bedeutung ist die nur schmale Verbindung zu der Nasenhaupthöhle<sup>43</sup>, so daß es, zumal bei entzündlicher Schleimhautschwellung, zu einem weitgehenden Abschluß mit *Sekretstagnation* und *Empyembildung* kommen kann. Die Komplikationen entzündlicher Prozesse werden durch die Nachbarschaftsbeziehungen (*Orbita, Subduralraum, Oberkieferzähne*) bestimmt.

Die *Lymphgefäße* vereinigen sich im Choanalbereich. Die Lymphe wird den retropharyngealen und oberen zervikalen Lymphknoten zugeführt. Von Bedeutung sind weiterhin die über die perineuralen Scheiden des *N. olfactorius* bestehenden *Lymphverbindungen zum Subarachnoidalraum*.

Mit der von Gräff angegebenen Technik der sog. *großen Halssektion* läßt sich eine Übersicht über die oberen Luftwege gewinnen<sup>28</sup>.

## Fehlbildungen

- *Schwere Mißbildungen der Nase* gehen oft mit Entwicklungsstörungen des Gehirns einher<sup>48</sup>. Bei Siebbeindefekten kommt es zur *intranasalen Enzephalozele*, bei der meist zugleich die Nasenwurzel verbrei-

tert ist. Bei der *Arhinenzephalie* fehlen die Nn. olfactorii, Riechhirn und Nase sind fehlgebildet<sup>35</sup>. Bei der *Aprosopie* fehlen Nase und Riechhirn völlig.

- Eine weitere Fehlbildungsursache sind Störungen bei der Entwicklung und Vereinigung von Stirn- und Oberkieferfortsätzen. Hier kann es zur Bildung von medianen oder lateralen *Nasenspalten*, *Nasenfisteln* und *Zysten* kommen, die Flimmer- oder Plattenepithel tragen<sup>18</sup>. Hierzu gehören auch die *Nasoalveolarzysten*, die sich zum Nasenvorhof oder mundwärts ausdehnen<sup>34</sup>. Schwere Störungen können zu Nasenverdopplung oder zu doppel- oder einseitigen rüsselartigen Deformationen (*Proboscis*) führen.
- *Deformationen des vorderen Septumanteiles (Deviation septi)* sind sehr häufig, gewöhnlich aber ohne funktionelle Bedeutung. Die Anlage der Nebenhöhlen unterliegt starken individuellen Variationen. Pneumatisationshemmungen führen zur *Hypoplasie* und *Aplasie*, bei überstarker Pneumatisation können sich die Höhlen bis in die laterale Orbitalwand, die Keilbeinflügel oder das Nasenbein vorschieben<sup>60</sup>.

Als weitere wichtige Fehlbildung ist

- die *Choanalatresie* zu nennen, die in ihrer typischen Form öfter mit anderweitigen Fehlbildungen des Gesichtsschädels, besonders auch mit Arrhinenzephalie, verbunden ist<sup>24,35</sup>. Der meist doppelseitige, oft vollständige Verschluss ist angeboren, öfter familiär-erblich. Die Verschlussplatten sind meist bindegewebig-knöchern. Die sehr viel selteneren *atypischen Choanalatresien* sowie endonasale und anteriore *Nasentresien* und *Synechien* sind durchweg bindegewebig und beruhen auf erworbener narbiger Grundlage.
- *Atresien des Tränennasenganges*, der normalerweise im 8. Fetalmonat durchgängig wird, können sich durch eine blasige Vorwölbung in den unteren Nasengang bemerkbar machen und Ursache einer angeborenen Tränensackentzündung sein<sup>35</sup>.

## Kreislaufstörungen

### Ödem, Hyperämie, Anämie

Ödeme der Nasenschleimhaut treten v.a. bei *entzündlichen Prozessen* auf. Eine Kongestionierung (*passive Hyperämie*) kommt v.a. bei Herzinsuffizienz vor. Eine *Anämie* findet sich bei örtlicher Kälteeinwirkung oder vasokonstriktiver Medikation sowie bei allgemeiner Anämie. Schwellungszustände der Schleimhäute werden vielfach durch *regulative aktive Hyperämien* herbeigeführt. Ganz allgemein unterliegt die Schleimhautdurchblutung zahlreichen regulativen neuralen und hormonalen Einflüssen. Der Blutzufluss erfolgt von Ästen der Aa. carotis interna und externa, der

Abfluß erfolgt über V. facialis, V. ophthalmica und Vv. maxillares<sup>46</sup>.

## Nasenbluten (Epistaxis)

Nasenbluten ist die *häufigste Kreislaufstörung*. Es kann vereinzelt lebensgefährliches Ausmaß annehmen. Bei etwa 90% aller Fälle handelt es sich um eine *Arrosionsblutung* mehr oder weniger banaler Ursache aus dem *Locus Kiesselbachii* (Abb. 6.1), einem dichten Kapillargeflecht am vorderen unteren Septum (auch als *Little-Stelle* bezeichnet); in manchen Fällen kann es Hinweis auf Tumoren oder innere Erkrankungen sein. Nach der Ursache sind zu unterscheiden<sup>35</sup>:

- *Nasenbluten aus lokaler Ursache* wie Trauma, Polypen, Tumoren, Teleangiectasien u.ä.,
- *symptomatisches Nasenbluten* bei fieberhaften Erkrankungen, insbesondere Infektionen mit Alteration der Nasenschleimhaut, Nierenkrankheiten, Arteriosklerose und Hypertonie, Bluterkrankungen, Diabetes u.a., aber auch bei Menstruation und hormonalen Störungen,
- *essentielles Nasenbluten* bei dem M. Rendu-Osler (Teleangiectasia haemorrhagica), bei dem es schon in der Kindheit, oft jahreszeitlich an Frühjahr und Herbst gebunden, noch vor der sichtbar in Erscheinung tretenden Angiomatose beobachtet wird. In der Nasenschleimhaut sind dann zahlreiche ektatische Gefäßräume in z. T. knäuelartiger Verdichtung sowie Wandveränderungen an den größeren Gefäßen und entzündliche Begleitreaktionen zu finden<sup>16</sup>.

## Rhinitis

### Unspezifische Rhinitis

**Pathogenese.** Entzündliche Reize sowie Antigen-Antikörperreaktionen setzen *Entzündungsmediatoren*

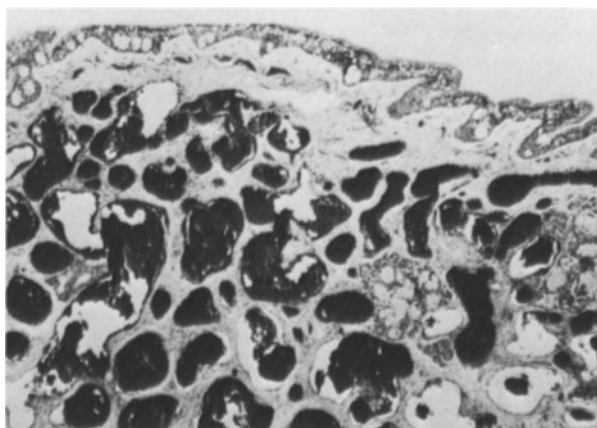


Abb. 6.1. Locus Kiesselbachii. Dichtes Gefäßgeflecht im vorderen unteren Septumbereich. H.E. 30:1

(Histamin, Bradykinin, Leukotriene) und über die Reizung terminaler sensorischer Rezeptoren Neuropeptide (z.B. Substanz P) frei, die zu *vaskulären Reaktionen* mit Kongestion, Transsudation und Ödembildung sowie *Stimulation der Schleimdrüsen* mit verstärkter Schleimsekretion führen<sup>61</sup>. Die dadurch bedingte Schleimhautschwellung und Sekretverlegungen führen zur *Blockade der Nasenatmung*. Zytologische Präparationen von Abstrichen der Nasenschleimhaut ermöglichen eine Differenzierung verschiedener Entzündungsformen<sup>14</sup>. Über zentralnervöse Reflexe können Zirkulations- und Sekretionsstörungen auch in den tieferen Luftwegen ausgelöst werden<sup>61</sup>.

### Akute Rhinitis

- *Rhinitis catarrhalis*: Sie beginnt mit einer *Zirkulationsstörung* und *starken Schleimhautschwellung*, der alsbald die reichliche Absonderung eines serös-schleimigen Sekrets folgt, die der Erkrankung den Namen gegeben hat. Oft folgt ein schleimig-eitriges Stadium.

*Ursache* können *Infektionen, allergische Reaktionen* oder auch *chemische* oder *physikalische Schleimhautreize* sein. Etwa 90% der Fälle beruhen auf *Virusinfektionen*, die oft mehrfach im Jahr auftreten und insgesamt fast 2/3 aller Erkrankungen ausmachen<sup>27,35,50,56</sup>.

- *Infektiöser Schnupfen (Koryza)*: Er beruht auf einer *Virusinfektion*, v.a. durch Rhinoviren, daneben durch Influenza- und Parainfluenzaviren, Adenoviren, Coxsackie A 21, RS-Virus.

Innerhalb der ersten Tage wird das Flimmerepithel der Regio respiratoria weitgehend zerstört; im Sekret werden abgestoßene Epithelien, teilweise mit Einschlußkörperchen, nachweisbar. Damit wird einer *sekundären bakteriellen Besiedlung* der Weg bereitet, wobei Pneumokokken, Strepto- und Staphylokokken sowie *H. influenzae* am häufigsten vorkommen<sup>15</sup>. Mit der bakteriellen Superinfektion wird das Sekret eitrig. Die Infektion pflegt nach etwa 1 Woche unter Regeneration des Epithels abzuklingen.

Wichtigste *Komplikation* ist die *Ausbreitung der Infektion auf die Nebenhöhlen*. Schwere Läsionen können auch die Riechzellen der Regio olfactoria zerstören.

Wenn auch die Virusinfektion das entscheidende Ereignis darstellt, so scheint zu ihrer Haftung sehr häufig ein Feuchtigkeits- oder Kältereiz beizutragen, der reflektorische Zirkulationsstörungen in der Schleimhaut zur Folge hat. Dieser Zusammenhang kommt in der Bezeichnung Erkältungskrankheit oder „common cold“ zum Ausdruck<sup>35</sup>.

- *Schnupfen als Begleiterscheinung* tritt – ähnlich wie die sog. Ausscheidungsbronchitis (▷ S. 561) –

bei verschiedenen *Viruserkrankungen* und *bakteriellen Infektionskrankheiten* oft als Initialerscheinung auf (Masern, Grippe, Windpocken, Typhus, Parathypus, epidemische Meningitis u.a).

- *Allergisch-neurovaskuläre Rhinitiden* kommen als Reaktion auf die verschiedensten *Allergene* vor. Der *Heuschnupfen* als *Pollenallergie* tritt jahreszeitlich, an die Gräserblüte gebunden, auf. Andere Formen werden durch *Mehlallergene* (Bäckerrhinitis), *Tierhaare*, verschiedene *Hausstäube*, *Arzneimittel*, *nutritive* oder auch *bakterielle Allergene* ausgelöst bzw. unterhalten<sup>35</sup>.

Der Auslösemechanismus ist der gleiche wie bei Asthma (▷ S. 575), auch das *morphologische Bild* ist sehr ähnlich. Im Vordergrund der besonders vasomotorisch geprägten Reaktion stehen eine *starke seromuköse Sekretion* und ein *akutes Schleimhautödem* mit Verquellung der Basalmembran und *Eosinophilie*. *Immunhistologisch* werden im Nasenepithel und besonders in der Submukosa eine *Vermehrung „aktivierter“ Eosinophiler und Tryptasepositiver Mastzellen* gefunden, während sich sonst hinsichtlich der Leukozyten, T-Lymphozyten und Makrophagen keine Änderungen ergeben<sup>17</sup>.

- *Eosinophile nicht-allergische (= pseudoallergische) Rhinitis*: Sie stellt eine besondere Form der nicht-allergischen Rhinitiden dar und ist durch eine *starke Eosinophilie* gekennzeichnet. Negative Allergianamnese, Hauttests und IgE-Titer sowie zytologisch der Mangel der IgE-tragender Zellen ermöglichen die Differentialdiagnose. Die pseudoallergische Rhinitis soll etwa 15% der *Rhinitiden* ausmachen; sie ist besonders häufig mit der Entwicklung von *Polypen* verbunden und reagiert auf lokale Applikation von Kortikoiden besser als die Fälle allergischer Rhinitis<sup>45</sup>.
- *Spezielle bakterielle Infektionen* sind die eitrig *Rhinitis gonorrhoeica*, die zusammen mit der gonorrhoeischen Konjunktivitis von infizierten Müttern auf das Neugeborene übertragen werden kann, und die *diphtherische Rhinitis*, ebenfalls vorwiegend bei Neugeborenen und Säuglingen mit teils serös-eitrigem, teils pseudomembranöser oder auch ulzeröser Entzündung.

### Chronische Rhinitis

**Ätiologie, Pathogenese.** Chronische Rhinitiden können durch *wiederholte akute Infektionen* oder *langdauernde Reizzustände* hervorgerufen werden, wobei sich häufiger Septumdeviationen, Hyperplasien der Rachenmandel (Adenoide) oder auch chronische Sinusitiden begünstigend auswirken.

**Klassifikation.** Die chronische Rhinitis tritt in *hyperplastischer* und *atropischer* Form auf<sup>7,26,35</sup>.

- *Chronische hyperplastische Rhinitis*: Sie entwickelt sich häufig aus der allergischen Rhinitis. Das chronische Schleimhautödem führt zur Verdichtung und

Vermehrung des bindegewebigen Stromas. Oft kommt es auch zur Bildung sog. (hyperplastischer) *Schleimhautpolypen*, deren glasig erscheinendes Stroma hochgradig ödemisiert ist. Das oft *vermehrt becherzellhaltige Epithel* kann im Kuppenbereich durch eine *Plattenepithelmetaplasie* ersetzt sein. Bei den mehr infektiös geprägten Formen stehen *lympho-plasmazelluläre Infiltrate, Fibrosierungen* und die Entwicklung *kleiner Lymphfollikel* im Vordergrund. Die *Schleimdrüsen* können in der Fibrose *zystisch* umgewandelt werden.

- *Rhinitis sicca anterior*: Sie gehört zu den atrophischen Entzündungsformen und ist vorwiegend im Bereich des knorpeligen Septumanteiles lokalisiert. Die *Schleimhautatrophie* geht mit Drüsenschwund einher. Auf *Erosionen* bilden sich Borken, später kann es auch zu tieferreichenden *Ulzerationen* kommen. Durch Traumen (bohrender Finger) kommt es zur Bildung sog. *blutender Septumpolypen* (teleangiektatische Granulome). Chronische Reize, Staubbelastrungen durch Kalk, Chromat, Arsen<sup>52</sup>, auch Kokainschnupfen sind die häufigeren Ursachen. Der Prozeß kann zur *Septumperforation* führen.
- *Rhinitis chronica simplex*: Sie ist eine chronische Rhinitis ohne wesentliche Dickenänderung der Schleimhaut. Die *seltene* Veränderung wird vorwiegend in der *Pubertätszeit* gefunden, so daß hormonale Einflüsse diskutiert werden. Bei nur geringen entzündlichen Infiltraten gilt der Ersatz des Flimmerepithels durch hochprismatische undifferenzierte Zellen als charakteristisch.
- *Rhinitis atrophicans*: Bei der Rhinitis atrophicans simplex besteht eine hochgradige Atrophie und zellarme *Fibrose*, die Drüsen sind weitgehend geschwunden, es besteht eine *Plattenepithelmetaplasie*. Der Prozeß soll sich „primär-chronisch“ entwickeln können. Eine besondere, heute selten gewordene Form ist die
- *Rhinitis atrophicans foetida (Ozäna)*, bei der es zur Bildung eines süßlich-faulig riechenden Sekrets kommt. Diese Form wird vorwiegend bei Frauen beobachtet und beginnt häufig z.Z. der Pubertät; ihre Ätiologie ist unklar, auch die Beziehungen zwischen beiden Rhinitisformen sind strittig<sup>35</sup>. Familiäre Häufung der Ozäna wurde beobachtet.
- Zur Austrocknung und Atrophie der Nasenschleimhaut kann es auch im Rahmen des *Sjögren-Syndroms (Dakryosialoadenopathie atrophicans)* kommen<sup>26</sup> (▷ Bd. 2, S. 59).

## Spezifische Rhinitis

### Tuberkulose

- Häufigste Form ist der *Schleimhautlupus*, der gewöhnlich an der Grenze zur äußeren Haut beginnt und im Gegensatz zu der vorwiegend kanalikulär

entstehenden Kehlkopftuberkulose dem Formenkreis der *hämatogenen Streutuberkulose* zuzuordnen ist<sup>13</sup>. Häufig besteht eine Kombination mit einem Lupus der Gesichtshaut. Es bilden sich Tuberkel, die später das Epithel durchbrechen und durch Zerfall der käsigen Nekrosen zur *Geschwürsbildung* führen<sup>22,26,35</sup>. Die Ausbreitung erfolgt überwiegend im Bereich des Septums und der unteren Nasenmuschel. So entstehen ausgedehnte Zerstörungen der Schleimhaut und des knorpeligen Septums („*Totenkopfgesicht*“).

- *Isolierte Tuberkulome*, die in polypöser Form auftreten, sind *sehr selten*.
- Häufiger wird der *Tränennasengang* mit betroffen. Eine Ausbreitung auf die *Nebenhöhlen* tritt nur *selten* ein. Insgesamt ist die Erkrankung in den medizinisch gut versorgten Ländern selten geworden.

### Sarkoidose

Sie kann ebenfalls die Nasenschleimhaut befallen. Es bilden sich die typischen nicht verkäsenden *Granulome*. Im Abheilungsstadium kommt es zur *Vernarbung mit Stenosingen*<sup>35</sup>. Eine chronische atrophische Rhinitis kann gleichzeitig bestehen.

### Lues

Auch die Syphilis ist selten geworden.

- Die *Coryza syphilitica* gehört zur *konnatalen Syphilis*. Histologisch besteht eine lymphozytäre Infiltration mit oberflächlichen Ulzerationen.
- Die *gummöse Form* des Erwachsenen führt zur *Zerstörung des Nasenseptums*, wobei durch Einsinken der Nasenwurzel die *Sattelnase* entsteht. Die bioptische Differentialdiagnose zur Tuberkulose kann schwierig sein<sup>7</sup>. Es finden sich nekrotisch zerfallende *epitheloidzellige Granulationen*, reichlich *Plasmazellen* und *Intimaprolierationen* an den kleinen Venen.

### Lepra

Sie kommt in allen ihren Formen, am häufigsten aber in der bakterienarmen *tuberkuliden Form* vor<sup>26,35</sup>. Die *lepromatöse Form* ist besonders im Zentrum bakterienreich (*Mycobacterium leprae*; Ziehl-Neelsen-Färbung). Die sog. *Leprazellen (Virchow-Zellen, Pseudoxanthomzellen)* haben ein reichliches feinwabig aufgehelltes Zytoplasma mit Randstellung des chromatinreichen Kernes. In anderen Fällen treten nur *uncharakteristische chronisch-entzündliche Veränderungen* auf.

### Rhinosklerom

- Die Krankheit beginnt als *uncharakteristische granulierende Entzündung* mit derben Infiltraten im Bereich der Nasenlöcher. Der Prozeß kann sich

mundwärts, auf die Nasenflügel und auch zu den Augenlidern sowie intranasal und bis in die tiefen Luftwege ausdehnen.

- Im 2. Stadium treten die charakteristischen Mikulicz-Zellen, deren schaumig-wabiges Zytoplasma reichlich Bakterien enthält (*Klebsiella rhinoscleromatis*; grampositiv), zwischen den plasmazellreichen Infiltraten auf.
- Im 3. Stadium kommt es, oft nach Ausbildung lapziger geschwulstartiger Wucherungen, zur groben sklerosierenden Vernarbung.

### Wegener-Granulomatose

**Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie.** Die Erkrankung<sup>57,58</sup> verläuft als oft im Bereich der oberen Luftwege beginnende, später generalisierte nekrotisierende Angiitis (vermutlich Immunvaskulitis), möglicherweise ausgelöst durch ein aus einer Luftwegsinfektion stammendes Allergen. Sie ist selten und tritt am häufigsten im 4. und 5. Lebensjahrzehnt auf<sup>5,19,35</sup>. Differentialdiagnostisch ist sie gegenüber den ebenfalls im Nasenbereich beginnenden und unter einem recht ähnlichen morphologischen Bild und ähnlichen klinischen Erscheinungen verlaufenden *Granuloma gangraenescens*<sup>36</sup> (auch als „lethal midline granuloma“, „progressives malignes Granulom“ bezeichnet) abzugrenzen (▷ unten).

**Klinik, Morphologie.** Der Beginn ist unspezifisch, fieberhaft; etwa zwei Drittel der Fälle beginnen im oberen Respirationstrakt, in etwa einem Drittel handelt es sich um die limitierte pulmonale Form<sup>5</sup> (▷ S. 644). Oft kann die Diagnose erst nach wiederholten Biopsien aus der Nase gestellt werden. Der Nachweis antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper (cANCA) hat die diagnostischen Möglichkeiten wesentlich verbessert<sup>5,29,40</sup>.

Morphologisch entwickeln sich zur Nekrose neigende Granulome aus Epitheloidzellen, Riesenzellen des Fremdkörper- oder Langhans-Typus, Lymphozyten, Plasmazellen und Eosinophilen, an mittleren und kleinen Arterien und kleinen Venen sind proliferative und nekrotisierende entzündliche Veränderungen nachweisbar. Es bilden sich Schleimhautgeschwüre, die in der Nase zu Knorpel- und Knochenzerfall führen können. Auch die pulmonalen (▷ S. 644) und bei Generalisation später auch in allen Organen auftretenden Herde sind ähnlich aufgebaut. Die meist spät einsetzende Nierenerkrankung, eine proliferative Glomerulitis und granulomatöse Periglomerulitis, bestimmt häufig den Krankheitsverlauf<sup>5,30</sup>.

**Verlauf, Prognose.** Unbehandelt ist die Prognose ausgesprochen ungünstig. Kortikoide und Zyklophosphamid haben einen entscheidenden therapeutischen Fortschritt gebracht<sup>5,20</sup>.

### Granuloma gangraenescens

**Ätiologie, Pathogenese.** Der Prozeß wird als granulomartige oder blastomatöse Retikulose (malignes Granulom) gedeutet.

**Klinik.** Die Krankheit beginnt nach einem oft langen Vorstadium unspezifischer Entzündung mit einer herdförmigen Induration im Bereich des Vestibulums, Septums oder einer Nasenmuschel. Nasenbluten ist ein häufiges frühes Symptom des beginnenden Zerfallens, der sich auf Knorpel und Knochen des Nasengerüsts, Gaumens, der Nebenhöhlen und des Oberkiefers ausbreitet. Die bakterielle Besiedelung ist sekundär. Auch der Kehlkopf und die Trachea können mitbeteiligt sein. Pulmonale Herdbildungen dürften am ehesten aus Aspirationen von nekrotischem Material stammen.

**Morphologie.** Mikroskopisch treten Retikulumzellproliferationen zwischen dichten lymphoplasmazellulären Infiltraten hervor; auch sollen teilweise Riesenzellen des Sternberg-Typus auftreten, doch handelt es sich dabei möglicherweise um Fälle von Lymphogranulomatose, die unter dem Bild des Granuloma gangraenescens verlaufen. Beziehungen zu einer Angiitis bestehen nicht.

**Verlauf, Prognose.** Blutungen aus arrodierten Gefäßen und Lungengangrän sind die häufigsten Todesursachen.

### Weitere seltene Rhinitiden

Sonstige seltene granulomatöse und infektiöse Prozesse (▷ Giese<sup>26</sup> und Köhn<sup>35</sup>).

### Sinusitis

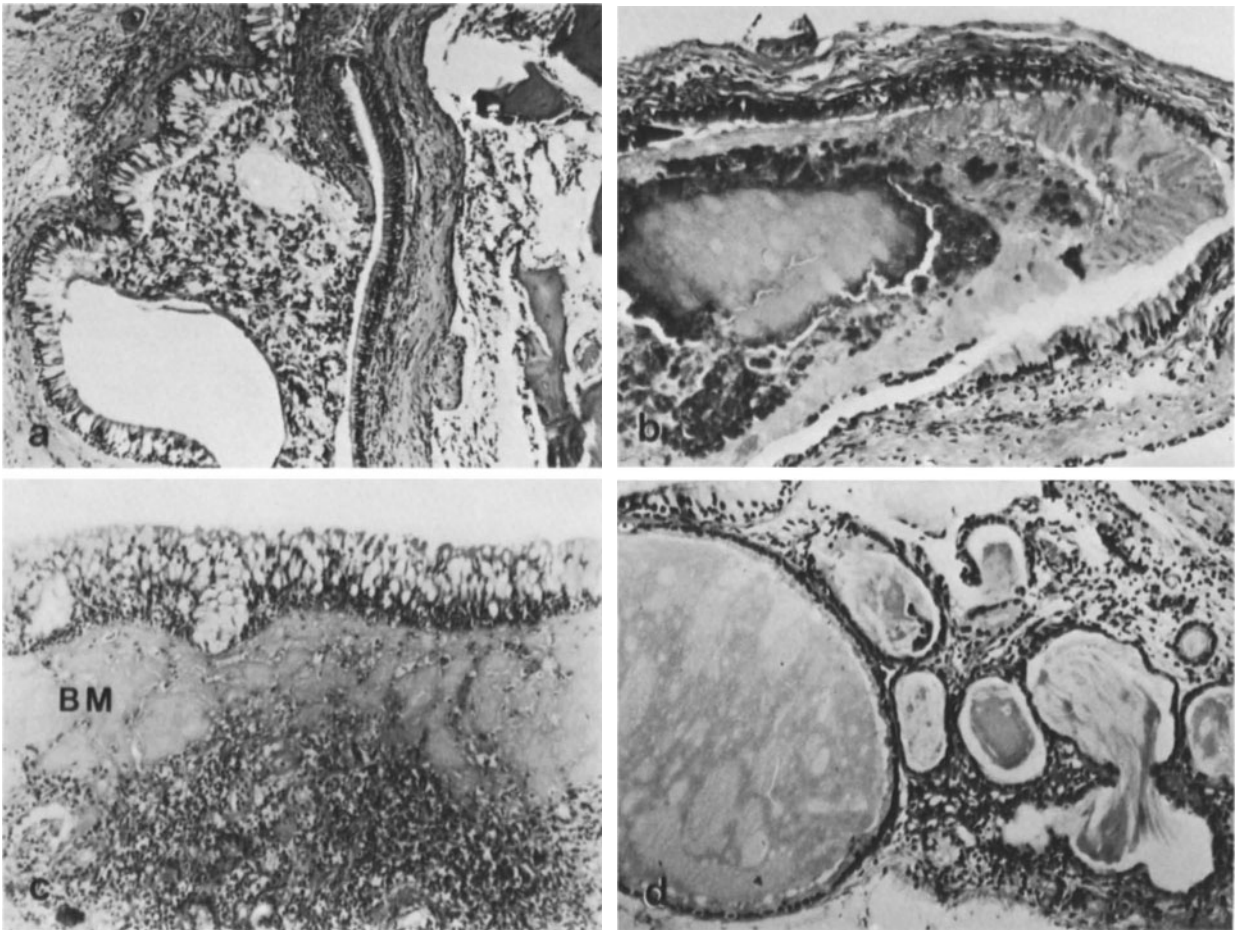
**Pathogenese.** Die Infektion der Nasennebenhöhlen erfolgt

- vorwiegend fortgeleitet, und zwar besonders rhinogen, seltener dentogen,
- selten hämatogen, dann öfter als der Rhinitis koordinierte Sinusitis, z.B. bei Infektionskrankheiten.

Die morphologische Entzündungsformen sind wegen des weitgehend gleichen Schleimhautaufbaues die gleichen wie bei der Rhinitis<sup>26,35</sup>.

**Morphologie.** Die katarrhalische seröse Sinusitis (Abb. 6.2a) ist oft Vorstadium der nachfolgenden eitrigen Sinusitis, bei der gewöhnlich ein Bakteriengemisch nachgewiesen wird. Bei den allergisch unterhaltenen Entzündungsformen findet man häufig ebenfalls eine starke Eosinophilie bzw. hyaline Verdickung der Basalmembran (Abb. 6.2c). Die chronischen Entzündungen haben eine besondere Neigung zur Ausbil-





**Abb. 6.2a–d.** Formen der Sinusitis. **a** Katarrhalische Sinusitis mit vermehrter Schleimsekretion und Epitheldesquamation. H.E. 30:1. **b** Chronisches Empyem mit eingedicktem eitrigem Inhalt, Kieferhöhle. H.E. 30:1. **c** Chronische Sinusitis, vermutlich auf allergischer Basis. Basalmembran (BM) massiv verdickt und

hyalinisiert. Überkleidendes Epithel mit vermehrten Becherzellen, in der Tunica propria chronisch-entzündliche Zellinfiltrationen. H.E. 150:1. **d** Chronische Sinusitis mit mäßig dichter entzündlicher Zellinfiltration und Fibrosierung, Bildung von Schleimdrüsenzysten. H.E. 200:1

dung des hyperplastischen Typus mit Bildung entzündlich-hyperplastischer *Polypen*, die aus den Mündungsöffnungen in den Nasengang oder die Choanen hineinreichen können. *Plattenepithelmetaplasien* sind häufig. Die *Drüsen* können in der Fibrosierung *zystisch* umgewandelt werden (Abb. 6.2d).

- Eine Besonderheit sind die *Empyeme* (Abb. 6.2b). Das stagnierende Sekret und Exsudat kann eindicken, gelegentlich gekammert werden.
- *Nekrosen* der Schleimhaut und Blutungen können zur *granulierenden Entzündung* führen, z.T. mit kristallinen *Cholesterinausfällungen*.

**Komplikationen.** Die Entzündung kann *lymphogen* oder *direkt* auf die knöchernen Wand und deren Umgebung übergreifen. Mögliche Komplikationen sind:

- *Osteomyelitiden*, besonders im Stirnbereich und Oberkieferknochen,
- subperiostale *Abszesse*, *Fisteln* oder *Weichteilphlegmonen*,
- *Orbitalphlegmonen* und *-abszesse*,

- *epi und subdurale Abszesse*, eitrige *Leptomenigitiden* und *Hirnabszesse*.

Entzündliche Verschlüsse der Sinusostien können durch Aufstauung des Sekrets zur Bildung von

- *Mukozelen* bzw. *Mukopyozelen* mit starker Ausweitung der Höhlen führen. – Bei *Pilzbesiedelung* kommt es gelegentlich zur Bildung von
- *intrakavitären Myzetomen*.

### Sinu-bronchiales Syndrom

Die Bedeutung chronischer Nebenhöhleneriterungen in der *Fokallehre* und ggf. als Allergenquelle ist umstritten<sup>35</sup>. Das gilt insbesondere auch für die Diskussion des sog. *sinubronchialen Syndroms*<sup>39,49,51</sup>. Erkrankungen von Nase, Nasennebenhöhlen, Mittelohr, Pharynx, Larynx, Bronchien und Lunge treten besonders bei Kindern relativ häufig mit Tendenz zu *pro- oder retrograder Ausbreitung* gemeinsam auf. Es liegt aber *kein eigenständiges Krankheitsbild*, eher eine „über-

geordnete“ Systemerkrankung auch unter Beteiligung anderer Organe (Allergie, Mukoviszidose, Immundefekt, primäre ziliäre Funktionsstörung) vor<sup>39</sup>. Ähnliches gilt wohl auch im Erwachsenenalter für die Zusammenhänge zwischen chronischer Sinusitis, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und endogen ausgelöstem Asthma bronchiale, das sinubronchiale Syndrom im engeren Sinne. *Autoptische Untersuchungen* zeigen nur bei einem Teil der Patienten morphologische Veränderungen gleicher Art und Schwere an den Schleimhäuten von Nase, Nasennebenhöhle und Bronchialsystem<sup>31</sup>.

## Gewerbliche Schäden der Nase und Nasennebenhöhlen

Die oberen Luftwege sind in erster Linie *schädigenden inhalierbaren Stoffen* ausgesetzt, die aus der *beruflichen Umwelt* stammen. Die praktische Bedeutung derartig ausgelöster Schäden bleibt aber hinter den Schädigungen der tieferen Luftwege und Lunge zurück<sup>35,52</sup>.

- *Anorganische und organische Stäube*: Die Schädigung erfolgt *mechanisch*, häufig auch *chemisch* und wirkt ganz allgemein entzündungserregend.

Die Folge *akuter Einwirkung* sind Nies- und Hustenreiz, auch Nasenbluten. Die *chronische Einwirkung* führt zur Entwicklung chronischer Rhinitiden, häufiger der atrophischen Formen. Septumperforationen treten besonders nach Chrom- (Chromat-), Arsen- und Aluminiumeinwirkung auf. Etwaige Zusammenhänge mit der *Entstehung von Karzinomen (Berufskrebse)* sind besonders nach Einwirkung von Arsen, Chrom, Nickel und Kohlenwasserstoffen zu diskutieren.

- *Säure- und Laugendämpfe* rufen schwere Epithelschädigungen hervor, die zur flächenhaften Entwicklung von *Plattenepithelmetaplasien*, oft mit stärkerer *Verhornung*, führen. Gelegentlich kommt es zu einer Schädigung des Riechvermögens.
- *Chronische Holzstaubeinwirkung* bei Arbeitern in Holzberufen kann zur Entwicklung von *Adenokarzinomen* führen<sup>25</sup>. Unter der Nr. 4203 der *Liste der Berufskrankheiten* nach der Verordnung zur Änderung der Siebenten Berufskrankheitenverordnung von 1988 ist das *Adenokarzinom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- oder Buchenholz* angeführt. Im Jahre 1988 waren in der Bundesrepublik 24 Fälle anerkannt und 46 gemeldet.
- *Aerosinusitis*: Eine spezielle Schädigung bei *Caissonarbeitern* ist die relativ seltene Aerosinusitis. Dabei kann es zu *Schleimhautablösungen* und *-unterblutungen* kommen.

## Tumoren

Hinsichtlich der Tumoren der Nase und Nasennebenhöhlen ergeben sich Überschneidungen zu den Tumoren der *Mundhöhle* (▷ Bd 2, Kap 1). Wegen der Ausbreitung der Tumoren (Orbita, Schädelbasis, Flügelgaumengrube) ist ihr Ausgangspunkt öfter nicht mehr sicher feststellbar. *Karzinome* machen etwa 4/5 aller bösartigen Tumoren der Region aus, *Männer* sind häufiger betroffen, der *Altersgipfel* liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Weitere Übersichten<sup>26,32,35,44,55</sup>.

Die vorkommenden Tumoren sind in der *Klassifikation der WHO*<sup>53</sup> (Tabelle 6.1) aufgeführt, nur die wichtigsten werden hier kurz besprochen.

## Mesenchymale Tumoren

### Benigne mesenchymale Tumoren

- Die in der Klassifikation nicht erwähnten *Fibrome* sind selten; sie müssen gegen Polypen mit fibrösem Stroma abgegrenzt werden, gehen vorwiegend vom *Periost* aus und kommen vorwiegend in der *Kieferhöhle* vor.
- *Chondrome* (ICD-O M-9220/0) entstehen wohl vorwiegend aus Resten des knorpeligen Primordialskeletts; als „*Höhlenchondrom*“ wachsen sie in die Nebenhöhlen vor, können aber auch in die Orbita und Schädelhöhle einbrechen.
- Die *eburnisierte Form* der *Osteome* (ICD-O M-9180/0) ist seltener als das *ossifizierende Fibrom* (ICD-O M-9262/0), das besonders im *Oberkieferbereich* gegenüber der fibrösen Dysplasie abzugrenzen ist. Osteome können nach Zerstörung ihres Stieles als „*tote Osteome*“ frei in der Höhle liegen.
- *Hämangiome* (ICD-O M-9120/0), die häufiger als sog. *blutender Septumpolyp* nach Ulzeration der überkleidenden Schleimhaut auftreten, müssen gegen *Angiogramulome* (*Granuloma teleangiectaticum* (SNOMED M-44000)) abgegrenzt werden (M. Rendu-Osler, ▷ S. 527).
- *Hämangioperizytome* (ICD-O M-9150/0) sind *seltener*, ein biologisch unterschiedliches Verhalten wird beschrieben, bei Lokalisation im Sinusbereich soll die Prognose besser als bei anderweitigen Lokalisationen sein<sup>21</sup>.
- *Myxome* (ICD-O M-8840/0) bzw. *Myxofibrome* (ICD-O M-8811/0), die gegen Polypen mit myxomatösem Stroma abzugrenzen sind, können ausgesprochen *expansiv* wachsen und in die *Orbita* einbrechen.

### Juveniles Nasen-Rachen-Fibrom (ICD-O M-9160/0)

**Epidemiologie, Ätiologie.** Das sog. juvenile Nasen-Rachen-Fibrom (*Angiofibrom, Basalfibroid*) befällt ganz überwiegend das *männliche Geschlecht* zwi-

**Tabelle 6.1.** WHO-Klassifikation der Tumoren von Nase und Nasennebenhöhlen. (Shanmugaratnam u. Sobin<sup>53</sup>)

Nase, Nasennebenhöhlen	Gutartig	Bösartig
I. Epitheliale Tumoren	* Papillom, plattenepithelial * „Transitional“-Papillom a) invertiert, b) exophytisch * Adenom Oxyphiles Adenom (Onkozytom) Pleomorphes Adenom (Misch tumor)	* Plattenepithelkarzinom * Verruköses Karzinom * Spindelzellkarzinom „Transitional“- Karzinom * Adenokarzinom Muzinöses Adenokarzinom * Adenoid-zystisches Karzinom Mukoepidermoides Karzinom
II. Tumoren der Weichgewebe	* Hämangiom Hämangioperizytom Neurofibrom Neurilemmom (Schwannom) * Myxom Fibroanthom (fibrotisches Histiocytom) Sonstiges	Malignes Hämangioperizytom * Fibrosarkom Rhabdomyosarkom Neurogenes Sarkom (malignes Schwannom) Malignes Fibroanthom
III. Tumoren von Knochen und Knorpel	* Chondrom * Osteom Ossifizierendes Fibrom	Chondrosarkom Osteosarkom
IV. Tumoren des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes	* (Extramedulläres solitäres Plasmazytom, Plasmazellgranulom?)	Maligne Lymphome: Lymphosarkom * Burkitt-Tumor * Retikulosarkom * Plasmazytom M. Hodgkin
V. Verschiedene Tumoren	* Teratom Meningiom Melanotischer neuroektodermaler Tumor	* Malignes Melanom * Olfaktorisch-neurogener Tumor (Ästhesioneurogener Tumor)
VI. Metastasen		
VII. Unklassifizierte Tumoren Speziell Nasopharynx	* Juveniles Angiofibrom Paragangliom (Chemodektom) Hypophysenadenom	Chordom Kraniopharyngiom

\* Im Text besprochen

schen 10 und 25 Jahren und tritt in neuerer Zeit anscheinend seltener auf. Die Geschlechtsdisposition und die Bindung an das Pubertätsalter legen nahe, daß es sich um einen *hormonal gesteuerten, nicht autonomen Wachstumsprozeß* handelt.

**Morphologie.** *Makroskopisch.* Der Tumor geht vom *Periost* der knöchernen Wand des Nasen-Rachen-Raumes aus und kann im Zuge seines Wachstums diesen, die Nasengänge und Nebenhöhlen weitgehend ausfüllen, auch zu *Gesichtsdeformationen* führen und in die *Orbita* oder *Schädelhöhle* einbrechen.

*Mikroskopisch* besteht of ein besonderes Wachstumsmuster<sup>54</sup>. Unter einer *myxoid-fibrösen subepithelialen Zone* liegt eine *proliferierende kapillär-fibroblastische Kambiumschicht*, während in der Hauptschicht sinusähnliche Gefäßknäuele mit fibröser Komponente und z. T. glatter Muskulatur, aber ohne Elastika vorherrschen; daneben kommen *mit dem Alter zunehmend fibröse Herde* mit *Hyalinisierungen* vor. *Maligne Entar-*

*tung ist sehr selten, Rezidive* kommen gelegentlich vor. Die Wachstumsphase endet gewöhnlich mit Abschluß des Schädelwachstums, es kann zu *regressiven Veränderungen* und zur *Rückbildung* kommen.

### Sarkome (ICD-O M-8800/3)

Unter den bösartigen mesenchymalen Tumoren kommen die Sarkome als *Fibrosarkome* (ICD-O M-8810/3) und *Myxosarkome* (ICD-O M-8840/3) nur recht selten vor. Bei den *Chondro-* (ICD-O M-9220/3) und *Osteosarkomen* (ICD-O M-9180/3) kann sich besonders in kleinen Biopsien die Differentialdiagnose zum reparativen *Riesenzellgranulom* („brauner Tumor“) (SNOMED M-44110) ergeben, das wiederum gegen den in den Kiefern sehr seltenen *echten Riesenzelltumor* (ICD-O M-9251/1) abzugrenzen ist.

## Maligne Lymphome

(ICD-O M-9590/3)

Unter 1% aller malignen Lymphome sind im Bereich der Nase und Nasennebenhöhlen lokalisiert. Angaben über das Geschlechterverhältnis und das durchschnittliche Lebensalter variieren erheblich, ebenso die Angaben über das relative Überwiegen von B- oder T-Lymphozyten<sup>23,38</sup>. Im Kieler Lymphknotenregister machten die *B-Zelllymphome* etwa 80% aus, darunter zentroblastische, plasmazytische, immunoblastische Lymphome, Burkitt-Lymphome und sonstige in abnehmender Reihenfolge; etwa 12% waren *nicht klassifizierbar*<sup>23</sup>. Ausgeprägte Angiozentrität mit Infiltration und Zerstörung der Gefäßwände ist für die *T-Zelllymphome* charakteristisch. Die *Prognose* ist insgesamt schlecht, selbst in den Stadien I und II beträgt die *5-Jahres-Überlebenszeit* 55%, bei fortgeschrittenen Fällen nur 17%<sup>38</sup>.

- Die *immunoblastischen malignen Lymphome* (früher Retikulumzellsarkome) (ICD-O M-9684/3) kommen im *Nasen-Rachen-Raum* häufiger vor. Sie wachsen *rasch* und neigen zum Zerfall. Die *Differentialdiagnose* gegenüber soliden undifferenzierten *Karzinomen* kann schwierig sein. Beziehungen zum *malignen Granulom* (Granuloma gangraenescens ▷ S. 530), das in der WHO-Klassifikation bei den tumorähnlichen Läsionen aufgeführt wird, werden diskutiert. Die *Differentialdiagnose* kann bei starker begleitender Entzündung sehr schwierig sein.
- Der *Burkitt-Tumor* (ICD-O M-9687/3) befällt vorwiegend *Kinder*, wächst rasch und neigt zu Zerfall mit schwersten Gewebeerstörungen.
- *Extramedulläre Plasmazytome* (ICD-O M-9731/3) haben häufiger ihren Sitz in der Nasenschleimhaut. Sie werden von der WHO bei den *malignen Lymphomen* geführt. Wenn auch bei einem offenbar großen Teil der Kranken später weitere Herde systemischer Ausbreitung auftreten, scheint es doch isoliert bleibende Fälle zu geben, die als *solitäre (benigne) extramedulläre Plasmazytome* aufgefaßt werden. Bei diesen werden im übrigen ebenfalls *Amyloidablagerungen im Stroma* beobachtet, die bei den „*amyloid deposits*“ (allerdings vorwiegend im Larynx) ganz im Vordergrund stehen. Hier ergeben sich Überschneidungen mit dem *sog. Plasmazellgranulom* (SNOMED M-43060) der WHO-Klassifikation und ulzerierten, stärker entzündlich überlagerten Plasmazytomen, die ohne Anwendung immunhistochemischer und molekularbiologischer Methoden oft schwierig gegenüber einer schweren plasmazellreichen Entzündung abzugrenzen sind.

## Epitheliale Tumoren

### Papillome

(ICD-O M-8050/0)

- Unter den gutartigen epithelialen Tumoren müssen die *echten plattenepithelialen Papillome (Fibroepitheliome)* gegen papilläre Hyperplasien abgegrenzt werden. Sie gleichen den Papillomen des Larynx und Tracheobronchialbaumes (▷ S. 543), sind aber im Nasen- und Nasennebenhöhlenbereich mit Ausnahme des Vestibulum nasi recht selten. *Maligne Entartung* soll bei Männern häufiger sein.
- Die „*Transitional*“-*Papillome* (ICD-O M-8120/0) werden (wie auch ihre karzinomatöse Form) als spezielle Neoplasien des respiratorischen Epithels bezeichnet.
- Die *invertierte Form* (ICD-O M-8053/0) muß gegen infiltratives karzinomatöses Wachstum differenziert werden.

### Sonstige benigne epitheliale Tumoren

*Adenome* (ICD-O M-8140/0) sind im ganzen selten. *Epidermoide* (auch als „*echte Cholesteatome*“ bezeichnet), *Dermoidzysten* und *Teratome* (ICD-O M-9080/1) kommen vorwiegend im Bereich der Stirnhöhle, v.a. im Stirnbein, vor. Die zystischen Formen können sehr groß werden und zu starken Deformationen führen.

- *Adamantinome* (ICD-O M-9310/0) und sonstige den Zahnanlagen zuzuordnende Tumoren ▷ Bd. 2, Kap. 1.
- *Onkozytome* (ICD-O M-8290/0) können gelegentlich örtlich invasiv wachsen<sup>42</sup>.

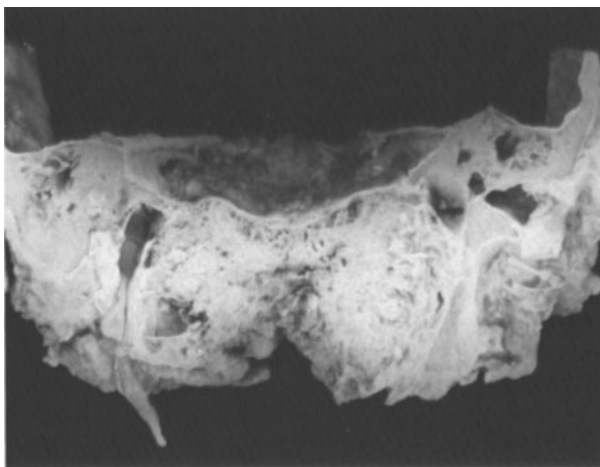
### Karzinome

(ICD-O M-8010/3)

**Epidemiologie.** Die Häufigkeitsangaben liegen bei 1–2% aller bösartigen Geschwülste<sup>32,35</sup>; in der Sammelstatistik der früheren DDR aus 1959 machten sie aber nur 0,2% aus<sup>7</sup>. *Karzinome sind die häufigsten malignen Tumoren im HNO-Bereich*. Sie treten bei Männern und Frauen unter Bevorzugung des *höheren Lebensalters* nahezu gleich häufig auf.

**Ätiologie, Pathogenese.** Eine spezielle *Ätiologie* ist *nicht bekannt* (zur Frage *Berufskrebs* der Nase ▷ S. 672; BK Nr. 4203). Beziehungen zu chronischen Entzündungen als möglichem kokarzinogenem Faktor sind umstritten, ebenso die Beziehungen zu Metaplasie und Dysplasie. Nach der geographischen Verteilung sollen Nasenkarzinome in *China* und *Ostasien* häufiger als in *Europa* und den *USA* auftreten.

**Lokalisation.** Nach der Lokalisation gehen die Karzinome *am häufigsten von den Kieferhöhlen* aus (Abb. 6.3), es folgen die *Siebbeinzellen* sowie *Septum* und *Vestibulum*, dort öfter in Form des verrukösen Karzinoms. Die *Stirnhöhlen* sind nur selten, die *Na-*



**Abb. 6.3.** Fortgeschrittenes Kieferhöhlenkarzinom mit Durchbruch zur Schädelbasis

*senhauhöhle* ist primär weniger häufig betroffen. Oft bleibt bei fortgeschrittenerem Tumor der Ausgangspunkt ungewiß.

**Morphologie.** *Makroskopisch* kann die Wuchsform *diffus-infiltrierend* sein, aber auch *polypös* mit starker Neigung zu Ulzeration und Zerfall.

*Mikroskopisch* sind die

- *Plattenepithelkarzinome* (ICD-O M-8070/3) am häufigsten, von denen viele kräftig verhornen.
- Das *verruköse plattenepitheliale Karzinom* (ICD-O M-8051/3) ist eine warzenartige Variante mit starker vertikaler Faltung, starker para- oder orthokeratotischer Verhornung und ausgeprägter plumper Akanthose, die in eine dicht entzündlich infiltrierte Submukosa vorstößt; der Tumor zeigt oft nur herdförmig vermehrte Mitosen und Zellatypien, er wächst stark flächenhaft, lokal destruktiv, setzt aber keine Metastasen.
- Auch das *spindelzellige Karzinom* (ICD-O M-8074/3) ist eine Variante des Plattenepithelkarzinoms mit sarkomartigem Wachstum, oft nur gelegentlich nachweisbaren Übergängen zu Stachelzellen, mit starken Atypien und reichlich Mitosen; es wächst meist ausgesprochen polypös und ulzeriert stark.
- Das *nicht verhornende* (ICD-O M-8072/3) und das *undifferenzierte Karzinom* (ICD-O M-8020/3) gehören vorwiegend dem Nasopharynx an; letzteres wird bei einer oft starken nichtneoplastischen lymphozytären Infiltration auch als „*lymphoepitheliales Karzinom*“ (ICD-O M-8082/3) bezeichnet; zumindest elektronenmikroskopisch lassen sich Beweise für die letztlich plattenepitheliale Natur führen.
- Das „*Transitional*“-*Karzinom* (ICD-O M-8120/3) geht nicht vom Übergangsepithel aus, es ist eine besondere Tumorform des respiratorischen Epithels mit herdförmiger Plattenepithelmetaplasie und wächst oft in geschlossener En-bloc-Form infiltrierend.

- *Adenokarzinome* (ICD-O M-8140/3) sind seltener; sie zeigen öfter papilläre Formen, seltener Schleimbildung; eine besondere Form ist das
- *adenoid-zystische Karzinom* (ICD-O M-8200/3), der häufigste vom Drüsenepithel abzuleitende bösartige Tumor des HNO-Bereiches. Er wurde früher unter der Bezeichnung *Zylindrom* gewöhnlich als semimaligner Tumor geführt. Morphologisches Kriterium sind die siebartig durchlöchernten Tumorstränge (*kribriformer Wachstumstyp*) und das zwischen ihnen liegende, von der basalen Epithelschicht gebildete hyaline Zwischengewebe. Der Tumor wächst *per continuitatem* weit infiltrierend, besonders auch in den Gefäß- und Nervenscheiden. Er ist deshalb nur unter schweren Gewebsverlusten radikal zu operieren und neigt in hohem Maße zu *Rezidiven* aus zurückgebliebenen Anteilen. Lymphogene und hämatogene Metastasen kommen vor, doch sind *Fernmetastasen selten*.

**Verlauf, Prognose.** Die Prognose der Karzinome ist *ungünstig*. Sie werden vielfach spät entdeckt, sind oft nur schlecht radikal zu operieren und wachsen schnell, wobei sie sich bald in die *Orbita* oder *Schädelhöhle* ausbreiten und dann zu schwerwiegenden *Komplikationen* führen.

**Grading.** Das Grading erfolgt nach dem üblichen Verfahren. Eine *TNM-Klassifikation*<sup>33</sup> ist nur für die Karzinome ausgearbeitet (UICC 1979/ICD-O 147, Nasopharynx). *Regionäre Lymphknoten* sind die zervikalen und submandibulären Lymphknoten. Lymphknotenmetastasen bestehen zum Zeitpunkt der Diagnose bei 24%, *Fernmetastasen* bei 12% der Fälle<sup>32</sup>.

## Sonstige Tumoren

### Malignes Melanom (ICD-O M-8720/3)

Der Tumor ist nicht ganz selten; er macht etwa 2% *aller bösartigen Tumoren dieses Bereiches* aus. Die malignen Melanome gehen öfter von der *Regio olfactoria*, am häufigsten aber vom *Vestibulum* und *Septum* aus. Zusammenhänge mit Olfaktoriust Fasern werden angenommen, (wofür auch der gutartige „*melanotische neuroektodermale Tumor*“, auch als *melanotisches Prognom* (ICD-O M-9363/0) bezeichnet, als sehr seltener Tumor in der Maxilla junger Kinder sprechen könnte (▷ Bd. 2, S. 47). *Histologisch* überwiegen die spindelzelligen Formen, häufig ist nur wenig oder kein Melaninpigment nachweisbar. Die unterschiedlichen Subtypen haben keinen Einfluß auf den Verlauf. *Rezidive* und *Fernmetastasen* sind häufig. Die *mittlere Überlebenszeit* lag in einem klinischen Beobachtungsgut bei 33,4 Monaten<sup>59</sup>. Für die Diagnose ist der Ausschluß einer anderweitigen Primärlokalisation erforderlich.

## Ästhesioneuroepitheliom

(ICD-O M-9523/3)

Ein *spezieller maligner Tumor der Region* wird von der olfaktorischen neuralen Membran abgeleitet und als *olfaktorischer neurogener Tumor* bezeichnet. Er besteht aus Haufen neurogener Zellen, die lobulär oder faszikulär angeordnet sind. *Drei Formen* werden unterschieden<sup>53</sup>, von denen das *Ästhesioneuroblastom* (ICD-O M-9522/3) die *stärkste Polymorphie* aufweist. Der Tumor kann Pseudorosetten, das Ästhesioneuroepitheliom auch echte Rosetten bilden. Er zerstört auch den Knochen und erscheint dem Operateur als graurötlicher, oft stark blutender Tumor.

## Metastasen

*Einbrüche* von in der Nachbarschaft entstandenen Tumoren sind relativ häufig. Als Ort von *Fernmetastasen* kommt der Nasen-Nebenhöhlen-Bereich wohl nur *selten* in Betracht; der Beweis ist oft nur bei histologisch charakteristischen Tumorformen zu führen.

## Literatur

- 1.–12. Weiterführende Literatur (▷ S. 525)
13. Arold C (1964) Tuberkulose der oberen Luftwege und der Mundhöhle. In: Handbuch der Tuberkulose, Bd. IV. Thieme, Stuttgart
14. Bachert C (1991) Angewandte Zytologie bei der Differentialdiagnose der Rhinitis. HNO 39:241
15. Bartmann K (1975) Mikrobiologische und pharmakokinetische Grundlagen der antimikrobiellen Chemotherapie von nichttuberkulösen Infektionen des Atemtraktes. Atemwegs-Lungenkrh 1:191
16. Bauer F, Temesrekasi D (1967) Zur Histologie des Morbus Osler-Rendu. Mschr Ohrenheilk 101:562
17. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V et al. (1992) Immunhistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. J Allerg Clin Immunol 89:877
18. Boeminghaus HG (1955) Über mediane Epidermoidfisteln und -zysten der Nase. Z Laryngol Rhinol 34:800
19. Burston HH (1959) Lethal midline granuloma; is it a pathological entity? Laryngoscope (St. Louis) 69:1
20. de Remez RA, McDonald TJ, Weiland LH (1987) Aspekte zur Therapie und Verlaufsbeobachtungen der Wegenerschen Granulomatose. Med Welt 38:470
21. Eichhorn JH, Dickersin GR, Bhan AK, Goodman ML (1990) Sinonasal hemangiopericytoma: a reassessment with electron microscopy, immunohistochemistry, and long-term follow-up. Am J Surg Pathol 14:856
22. Eickhoff H (1951) Der Schleimhautlupus, Genese, Behandlung und Statistik. Ambrosius Barth, Leipzig
23. Fellbaum C, Hausmann M-L, Lennert K (1989) Malignant lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. Virchows Arch (Pathol Anat) 414:399
24. Fendel K (1965) Das path.-anat. Bild der angeborenen Choanalatresie. Z Laryngol Rhinol 44:811
25. Franquemont DW, Fechner RE, Mills SE (1991) Histologic classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 15:368
26. Giese W (1960) Atemorgane. In: Kaufmann E, Staemmler M (Hrsg) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd II/3, 11. ud. 12. Aufl. de Gruyter, Berlin
27. Goetz O, Dezasse M, Klemm S et al. (1966) Parainfluenzaviren und das Respiratory syncytial-Virus im Kindesalter. Fortschr Med 84:836, 911
28. Gräff S (1934) Technik der „großen Halssektion“. Z Hals-Nasen-Ohrenheilk 31:484
29. Gross WL, Hauschild S, Schmitt WH (1993) Immundiagnostische und immunpathogenetische Bedeutung von Anti-Neutrophilen-Zytoplasmaantigenen. Dtsch Med Wochenschr 118:191
30. Gross WL, Lüdemann G, Nölle B et al. (1987) Wegenersche Granulomatose: neue Vorstellungen zu Klinik, Diagnostik und Therapie. Inn Med 14:70
31. Hartung W, Kudszus G (1972) Vergleichende Untersuchungen an der Nasen-, Nasennebenhöhlen- und Bronchialschleimhaut. Ein Beitrag zum sinu-bronchialen Syndrom. Med Klinik 67:801
32. Hommerich KW (1964) Die Geschwülste der Nase und der Nasennebenhöhlen. In: Berendes J, Link R, Zöllner F (Hrsg) Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde, Bd. I. Thieme, Stuttgart
33. UICC (1987) TNM Klassifikation maligner Tumoren (Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G (Hrsg) 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
34. Klestadt WD (1953) Nasal cysts and the facial cleft cyst theory. Ann Otol (St. Louis) 62:84
35. Köhn K (1969) Nase und Nasennebenhöhlen. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 4. Springer, Berlin Heidelberg New York
36. Kraus EJ (1929) Über drei Fälle einer eigenartigen Neubildung der Nasen-, Rachen- und Mundhöhle. Klin Wochenschr 8:932
37. Lewine W (1970) Nase, Nebenhöhlen und Zilienapparat in ihrer funktionellen und klinischen Bedeutung für die Lunge. In: Lütgerath F (Hrsg) Obere Luftwege und Lunge als funktionelle Einheit, Thieme, Stuttgart
38. Liang R, Todd D, Chan TK et al. (1990) Nasal lymphoma: a retrospective analysis of 60 cases. Cancer 66:2205
39. Lindemann H (1992) Gibt es ein Sinu-bronchiales Syndrom? Pneumologie 46:173
40. Lüdemann G, Nölle B, Rautmann A et al. (1988) Antizytoplasmatische Antikörper als Seromarker und Aktivitätsparameter der Wegenerschen Granulomatose. Dtsch Med Wochenschr 113:413
41. Lütgerath F (Hrsg) (1970) Obere Luftwege und Lunge als funktionelle Einheit. Thieme, Stuttgart
42. Martin H, Janda J, Behrbohm H (1990) Lokal invasives Onkozytom der Nasenhöhle. Zentralbl Allg Pathol 136:703
43. Messerklinger W (1966, 1967) Über die Drainage der menschlichen Nasennebenhöhlen unter normalen und pathologischen Bedingungen. Mschr Ohrenheilk 100:55; 101:313
44. Michaels L (1990) Atlas of ear, nose and throat pathology. In: Gresham GA (ed) Current histopathology, vol 162, Kluwer Academic, Dordrecht
45. Mullarkey MF (1988) Eosinophilic non allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 82:941
46. Naumann HH (1964) Die Mikrozirkulation in der Nasenschleimhaut. In: Berendes J, Link R, Zöllner F (Hrsg) Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Bd. I. Thieme, Stuttgart
47. Ollersdorf U (1953) Die Wachstumskräfte und die formalen Vorgänge der normalen und pathologischen Penetration des Gesichtsschädels. Fehrer u. Grosch, Heidelberg
48. Ostertag B (1956) Mißbildungen. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd XIII/4. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg

49. Partsch CJ, Hülse M, Trendelenburg F (1970) Die Beteiligung der Nasennebenhöhlen bei Erkrankung der Bronchien. In: Lütgerath F (Hrsg) Obere Luftwege und Lunge als funktionelle Einheit. Thieme, Stuttgart
50. Schaefer H-E (1981) Virus und Respirationssystem – morphologische Aspekte pulmonaler Veränderungen. Verh Dtsch Ges Pathol 65:107
51. Schmidt OP (1970) Sinu-broncho-pulmonales Syndrom – Klinik. In: Lütgerath F (Hrsg) Obere Luftwege und Lunge als funktionelle Einheit. Thieme, Stuttgart
52. Schwab W (1967) Die Berufsschäden der Schleimhaut in Nase, Nebenhöhlen, Mundhöhle, Rachen, Speiseröhre und Kehlkopf. Arbeitsmedizin 2:266
53. Shanmugaratnam K, Sobin LH (1978) Histological typing of upper respiratory tract tumours. Internat. histological classification of tumours, No 19. WHO, Genf
54. Stiller D, Küttner K (1988) Wachstumsmuster juveniler Nasenrachenfibrome. Zentralbl Allg Pathol 134:409
55. Ströhmman B, Haake K (1991) Nasenhöhlen- und Nasennebenhöhlen-Malignome an der HNO-Klinik der Charité seit 1959. Laryngol Rhinol Otol 70:138
56. Vivell O, Axmann M, Lips G (1962) Die Epidemie von Respirationstraktserkrankungen im Winter 1961/62. Dtsch Med Wochenschr 87:1996
57. Wegener F (1939) Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. Beitr Pathol Anat 102:36
58. Wegener F (1969) Die pneumogene allgemeine Granulomatose – sog. Wegenersche Granulomatose. In: Staemmler M (Hrsg) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 11 u. 12. Aufl. Erg Bd I/1, S 225. de Gruyter, Berlin
59. Welkoborsky H-J, Sorger K, Knuth A et al. (1991) Maligne Melanome der Schleimhäute des oberen Aerodigestivtraktes: klinische, histologische und immunhistochemische Charakteristika. Laryngol Rhinol Otol 70:302
60. Wessely E (1944) Excessive, fehlende und atypische Pneumatisation der Nasennebenhöhlen. Z Hals-Nasen-Ohrenheilk 50:94
61. Widdicombe JG (1990) Nasal pathophysiology. Resp Med 84, Suppl A:3

# Kehlkopf

## Anatomisch-physiologische Vorbemerkungen

Das *Knorpelgerüst* gibt dem Kehlkopf seinen Halt. Es bietet die Grundlage für die Strukturierung der sanduhrartig gestalteten Kehlkopfhöhle und verschafft dem *Muskel- und Bandapparat* Ansatzpunkte. Die Kehlkopfknorpel können im Alter vor allem bei Männern verknöchern. Eine relativ große *Beweglichkeit* ergibt sich besonders beim *Schluckakt* und *Kopfdrehen* durch Verschiebungen mit der Pharynxmuskulatur; die *Dehnungsreserve* liegt in der *Trachea*. Die funktionell entscheidende Struktur ist die *Glottis*, die als *Schutzmechanismus* für den Eingang der unteren Luftwege dient, v. a. aber auch die *Funktion der Phonation* gewonnen hat.

Das Cavum ist in drei Abschnitte gegliedert:

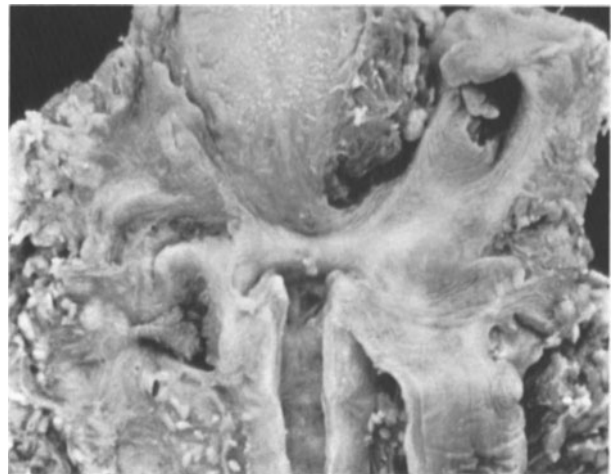
- Das *Cavum superius (Vestibulum)* reicht von den aryepiglottischen Falten bis zu den Taschenbändern; es wird von der Epiglottis begrenzt und ragt in den Hypopharynx hinein, dessen Sinus piriformes es außen umgeben,
- das *Cavum laryngis intermedium* ist der mittlere kurze enge Abschnitt zwischen den Taschenbändern und Stimmbändern, zwischen denen seitlich die taschenartigen Ausstülpungen des Ventriculus laryngis Morgagni entwickelt sind,
- das *Cavum inferius* ist der Raum unterhalb der Stimmbänder, der sich zur Form der Trachea erweitert und bis zu deren erstem Trachealknorpel reicht; die Form wird hauptsächlich durch den vorn liegenden *Conus elasticus* bestimmt.

Die *Kehlkopfschleimhaut* trägt mehrreihiges Flimmerepithel, das nur in Teilen der Epiglottis, der aryepiglottischen Falten und besonders der freien Stimmlippenanteile durch Plattenepithel ersetzt ist. Die Schleimhaut sitzt dem Stützgerüst eng auf, nur an der Epiglottis, im Bereich der aryepiglottischen Falten und der *Taschenfalten* ist eine *lockere Submukosa* entwickelt, in der sich das (fälschlich) sog. *Glottisödem* entwickeln kann. Lymphatisches Gewebe ist reichlich vorhanden. In den Stimmbandtaschen sind reichlich *Schleimdrüsen* angeordnet, von denen aus die Stimmbänder benetzt werden.

## Fehlbildungen

Fehlbildungen des Kehlkopfes sind insgesamt selten; die schweren Formen sind meist im Rahmen multipler Mißbildungen zu finden<sup>20,28,31</sup>.

- *Totaldefekte* sind nur in Fällen von *Acardiacus* amorphus bekannt.
- *Teildefekte*, besonders Fehlen oder Hypoplasie der Epiglottis (Abb. 6.4), sind ebenfalls selten.
- *Spaltbildungen* können eine Verdopplung vortäuschen. Selbst bei Fehlen der übrigen Atemorgane kann der Kehlkopf ausgebildet sein.
- *Abnormer Tiefstand* ist ebenfalls sehr selten.
- *Kongenitale Atresien* sind selten, oft mit weiteren Fehlbildungen (*Ösophagusatresie, Ösophago-Tracheal-Fistel, Aplasie der Trachea, Lungen- und Herzmißbildungen*) verbunden. Das Ausmaß der Atresie wechselt, Epiglottis und Vestibulum können mit einbezogen sein. Der Verschluss erfolgt durch Bindegewebe, in das Muskulatur und Knorpelinseln eingelassen sein können; zentral ist meist noch ein enger epithelial ausgekleideter Gang als Rest des Ductus pharyngotrachealis zu finden.
- *Membranbildungen* kommen häufiger vor. Sie sind gewöhnlich im *Glottisbereich* als bindegewebiges Diaphragma entwickelt, das von der vorderen Kommissur ausgeht und in den hinteren Abschnitten gewöhnlich noch eine mehr oder weniger weite Restlichtung halbmondförmig umfaßt.



**Abb. 6.4.** Kehlkopf-Fehlbildung: Hochgradige Eingangsstenose durch einen breiten Bindegewebswulst anstelle der hypoplastischen Epiglottis



- *Laryngozele* entstehen aus den *Stimmbandaschen*. Sie können von Flimmerepithel oder Plattenepithel ausgekleidet sein und müssen von erworbenen Retentionszysten der dort entwickelten Schleimdrüsen unterschieden werden.
- *Bolustod*: Hierbei werden *grobe Fremdkörper*, meist bei hastigem Essen „*verschluckte*“ *Speisebrocken*, gefunden, die den Kehlkopfeingang verlegen (Abb. 6.5 a). Gefährdet sind besonders *Berauschte* und *Geistesranke*, aber auch *Kinder*. Der Tod tritt innerhalb kürzester Zeit durch *Erstickung* oder *reflektorischen Herzstillstand* ein.

## Trauma, Fremdkörper

Gegen Traumen ist der Kehlkopf durch seine Lage unter dem Unterkiefer relativ gut geschützt.

- Eine *Kommotio* kann zu sofortigem Schocktod führen. Bei der *Kontusio* kommt es zu submukösen Blutungen.
- *Frakturen* treten v. a. bei *älteren Männern* mit *Verknochierung der Knorpel* auf; sie betreffen vorwiegend den Schildknorpel, seltener den Ringknorpel. Begleitende *Hämatome*, *Rupturblutungen* und *Ödem* können zur *Erstickung* führen.
- Sonstige *mechanische Verletzungen* können durch *äußere* (Quetschungen, Schnitte u. a.) oder *innere* (Fremdkörper, Instrumente) *Einwirkungen* hervorgerufen werden. Als *Intubationstrauma* werden häufiger meist belanglose submuköse Blutungen beobachtet, bei tieferen Schleimhautverletzungen kann sich ein sog. *Intubationsgranulom* (teleangiektatisches Granulom) bilden.
- *Fremdkörper*, u. U. auch auffallend große, können den Kehlkopf passieren und in die Trachea und Bronchien gelangen. Im Kehlkopf haftende oder eingespießte Fremdkörper führen meist zu Entzündungen, Dekubitalulzera und Entwicklung von Granulationen, wobei ein Ödem jederzeit zu Erstickungskrisen führen kann.

## Kreislaufstörungen

### Hyperämie und Anämie

- Eine *Hyperämie* kann *aktiv-funktionell* durch Überanstrengung der Stimmbänder, entzündlich oder thermisch ausgelöst sein. Die *passive Hyperämie* entwickelt sich bei Herzinsuffizienz oder sonstigen Drucksteigerungen in den abführenden Venen.
- *Anämie* tritt im Rahmen einer allgemeinen Anämie auf.

### Blutungen

- *Varizen* kommen gelegentlich vor; als Quelle habitueller Blutungen haben sie in der Trachea größere Bedeutung.
- *Schleimhautblutungen* treten bei hämorrhagischer Diathese häufiger auf; ebenso die sog. Erstickungsblutungen. Plötzliche Drucksteigerungen (Erbrechen, Husten u. a.) können zu Schleimhautblutungen führen:

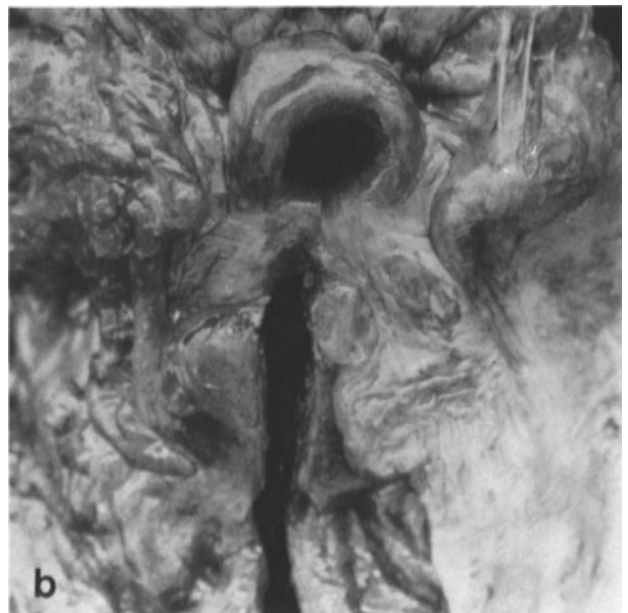
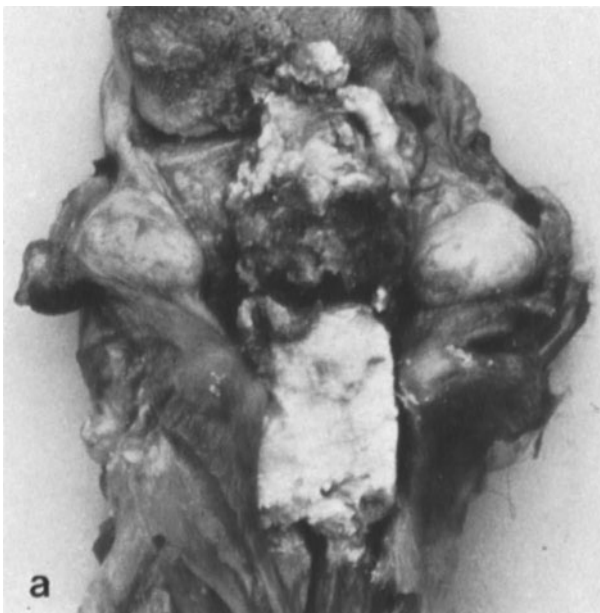


Abb. 6.5a,b. Sog. Bolustod: Großer, schlecht gekauter Speisebrocken mit hellen und dunklen Anteilen vor dem Kehlkopfein-

gang (Geisteskranker, plötzlicher Tod bei der Mahlzeit). b Akutes Glottisödem entzündlicher Genese. Tod infolge Erstickung

## Larynxödem

Das *Larynxödem*, meist als *Glottisödem* bezeichnet, ist wegen der oft akut entstehenden Erstikungsgefahr die *gefährlichste Kreislaufstörung*.

**Lokalisation.** Es entwickelt sich an den durch reichlichere lockere Submukosa prädisponierten Stellen (Anatomie, ▷ S. 538), d. h. also vorwiegend im *Kehlkopfeingang* im Bereich der aryepiglottischen Falten, die sich als plumpe, blaßglasige Wülste vor den Kehlkopfeingang legen können (Abb. 6.5b), im Bereich der Taschenbänder, der lingualen Epiglottisfläche, weniger in den Stimmbandaschen und in der subglottischen Schleimhaut. Ein Glottisödem in unmittelbarer Nachbarschaft der Stimmbänder (abgesehen von dem im sog. subglottischen Dreieck auftretenden, völlig anders zu bewertenden Reinke-Ödem) ist nur Teilerscheinung des allgemeinen Larynxödems.

**Ätiologie, Pathogenese.** Ursachen des Larynxödems sind<sup>20,28,31</sup>:

- Das *entzündlich ausgelöste Ödem* sowohl durch unmittelbare örtliche infektiöse oder mechanische Schleimhautschädigung als auch übergreifend von einem entzündlichen oder tumorösen Prozeß der Umgebung,
- das *nichtentzündliche Ödem* als Begleiterscheinung bei allgemeiner Ödemneigung (Herzinsuffizienz, Nierenerkrankung) oder bei örtlich bedingter Stauung z. B. durch Tumoren,
- die *allergisch-vasoneurotischen Ödeme (Quincke-Ödem)*, die auf allergisch-toxischer oder angioneurotischer Grundlage z. B. nach Medikamentengaben (Jod in kleinen Dosen, Penicillin), Wespenstichen, bei verschiedenen Allergien plötzlich, bei familiärer Anlage auch rezidivierend auftreten.

**Morphologie.** Für die *makroskopische Beurteilung* ist zu beachten, daß das Ödem durch Verdunstung und Absenkung *nach dem Tode weitgehend schwinden* kann; man muß auf das *faltig-runzelige Aussehen* der zuvor prall gedehnten Schleimhaut achten.

*Mikroskopisch* kann das vorwiegend interzelluläre Ödem *wechselnd eiweißreich* sein; bei den entzündlichen Formen besteht auch eine *entzündlich-zellige Infiltration*.

## Laryngitis

Die entzündlichen Veränderungen der Kehlkopfschleimhaut entsprechen weitgehend den im Tracheo-

bronchialbaum beobachteten Formen (▷ S. 562, 566). Hier sind nur Abweichungen und bestimmte Komplikationen zu besprechen, die sich aus den besonderen anatomischen und funktionellen Verhältnissen des Kehlkopfes ergeben<sup>16,20,28,31</sup>.

## Unspezifische Laryngitis

### Akute Laryngitis

- Der *akute Kehlkopfkatarrh* kann, abgesehen von den v. a. *viralen Infektionen*, auch durch *mechanische, chemische* oder *toxische Reize* ausgelöst werden. Er kommt in isolierter Form am häufigsten bei *erwachsenen Männern* vor, bei *Kindern* fast immer in Verbindung mit Tracheobronchitis.
- Es entwickelt sich zunächst ein *trockenes Stadium*, bei dem es zur Abstoßung oder Wucherung des Epithels besonders der Stimmbänder und *Borken- und Krustenbildung* kommen kann. Besonders bei Kindern kann sich auch eine stärkere Schwellung der subglottischen Schleimhaut mit Stenosesymptomatik, der sog. *Pseudokrupp*, herausbilden. Erst später kommt es zu dem *schleimigen* und *schleimig-eitrigen Stadium*.
- Bei der *fibrinös-pseudomembranösen (kruppösen) Entzündung* kommt es zu Fibrinauflagerungen, die das abgehobene Epithel enthalten, bei der *tiefgreifenden verschorfenden (diphtherischen) Form* auch zu Schleimhautnekrosen. Ausgangspunkt der diphtherischen Entzündung ist meist eine Rachendiphtherie. Ähnliche Veränderungen bilden sich bei anderweitigen Infektionen nur selten aus. Sie sind nach *Verbrühungen durch heiße Dämpfe* oder nach *Einwirkung ätzender Gase* beschrieben. Die Pseudomembranen haften besonders im Bereich der stärker verankerten Plattenepithels der Stimmlippen.

Die Entzündung kann *in die Trachea und Bronchien deszendieren* und zu ausgedehnten *Lichtungsverlegungen* führen.

- *Phlegmonen* bilden sich v. a. in den Abschnitten mit lockerer Submukosa, den *Prädilektionsstellen des Ödems*, das auch die Ausbreitung der eitrig-entzündung fördert. Sie entstehen meist im Anschluß an *Verletzungen* oder *Schleimhautulcerationen* oder auch fortgeleitet aus der Umgebung. *Bakteriologisch* werden v. a. Streptokokken, aber auch Staphylokokken, Pneumokokken oder andere bakterielle Erreger gefunden.
- *Abszesse* sind vorwiegend an der lingualen Fläche der Epiglottis entwickelt.
- Bei der *Perichondritis* wird das Perichondrium durch Eiter vom Knorpel abgehoben, der *Knorpel* wird *nekrotisch* und kann durch Granulationen aufgelöst oder aber auch häufiger durch *Fisteln* ausgestoßen werden. Auch bei spezifischen Entzündungen kommt es in der Regel nur durch sekundäre In-

fektion mit Eitererregern zu Phlegmone und Perichondritis. Die *Arytänoidknorpel* sind am häufigsten betroffen, Ring- und Schildknorpel verfallen meist nur partiell der Nekrose. Die Fisteln führen am häufigsten in den Kehlkopf, seltener in die Halsweichteile; führen sie in beide Richtungen, so liegt eine „komplette Kehlkopffistel“ vor. Ursache einer Perichondritis kann auch die *Aktinomykose* sein.

- *Dekubitalulzera* aus Drucknekrosen der Schleimhaut entstehen besonders bei marantischen Patienten an der Hinterwand der Ringknorpelplatte, gelegentlich am Epiglottisrand.

### Chronische Laryngitis

- Die *hyperplastische Laryngitis* ist die häufigste Form der chronischen Entzündung. Die Ödemisierung und Verdickung der Schleimhaut betrifft v. a. die Hinterwand und Stimmlippen. Die lymphoplasmazelluläre Infiltration reicht bis in die tiefen Schichten. Vielfach entwickeln sich *Plattenepithel-metaplasien*. Im Stimmlippenbereich ist das Plattenepithel meist verdickt und neigt zur Verhornung (*Pachydermie*, *Leukoplakie*, ggf. *präkanzeröse Hyperplasie*). Dysplasien sind gegen das Carcinoma in situ und bei starker Verhornung („*Papilloma corneum*“) gegen das verruköse Karzinom abzugrenzen (▷ S. 545).
- Als *Kontaktulkus* wird ein nur bei Männern vorkommendes, ulzeriertes Granulom an der Spitze des Processus vocalis bei umgebender Leukoplakie und öfter auch einer umschriebenen Knorpelnekrose bezeichnet (*Intubationsgranulom* ▷ S. 539).
- „*Sängerknötchen*“ (*Nodulus vocalis*): Hierunter versteht man umschriebene *fibroepitheliale Hyperplasien* mit Verdickung, oft starker Ödemisierung des fibrösen Stroma und Verdickung des Plattenepithels. Sie sitzen oft beidseits – symmetrisch zwischen vorderem und mittlerem Stimmbandtritte und sind bis gut stecknadelkopfgroß. Dauernde stimmliche Überbeanspruchung (daher der Name) dürfte die Hauptursache sein.
- *Polypen*: Sie stellen ähnliche, aber stärker entwickelte hyperplastische Bildungen dar, die sich vorwiegend im mittleren Stimmbandtritte, gelegentlich aber auch an den *Taschenbändern* oder im *Ventriculus Morgagni* entwickeln und auch *multiple* vorkommen können. Sie sind meist gestielt, stärker vaskularisiert, ihr Stroma kann stark ödematös, pseudozystisch oder auch hyalinisiert sein, die Überkleidung erfolgt meist durch Plattenepithel.
- *Laryngitis atrophicans*: Sie ist selten. Es kommt zu *Hyalinisierungen* in der chronisch-entzündlich infiltrierten Submukosa, die *Schleimdrüsen schwinden*, das metaplastische Epithel kann *Erosionen* aufweisen. Sehr selten, wohl nur in Verbindung mit entsprechenden Veränderungen in der Nase, kommt es zur *Ozaena laryngis* mit fötiden borkigen Auflagerungen.

In der Ätiologie der chronischen Laryngitis einschließlich der Polypenbildung, Leukoplakien, Dysplasien und des Larynxkarzinoms (▷ S. 544) spielt die *chronische Reizung durch das Rauchen* eine wesentliche Rolle, so daß in der englischsprachigen Literatur von „*smoker's larynx*“ gesprochen wird<sup>20,26</sup>. Nach Einstellen des Rauchens sollen Rückbildungen beobachtet werden<sup>33</sup>.

### Spezifische Laryngitis

#### Tuberkulose

Die Tuberkulose des Kehlkopfes ist immer sekundär. Es handelt sich fast ausschließlich um einen *kanalikulären Befall* durch Kontakt mit bakterienreichem Sputum bei *kavernösen Lungentuberkulosen*, nur selten bei der lupösen Form um eine *Ausbreitung eines Lupus des Gesichtes, der Nase und des Rachens*. Wie diese Erkrankungen ist die Kehlkopftuberkulose *selten* geworden.

Die *infiltrative Ausbreitung* erfolgt unter dem intakten Epithel vorwiegend in den Abschnitten mit stärker entwickelter Submukosa (*Arygegend, Taschenbänder, Epiglottis*), die Knötchengruppen konglomerieren und neigen zu ausgedehnter *Verkäsung*, die Schleimhaut wird wulstig verdickt. Meist kommt es dann zu *Ulzerationen*, die als scharfrandige sog. *lenticuläre Geschwüre* beginnen und zu größeren *serpiginösen Geschwürsflächen* konfluieren. Die Lymphangitis tuberculosa unterhält ein chronisches Ödem und führt zu weiterer Ausbreitung. Eine auftretende *Perichondritis* ist selten spezifisch, fast immer liegen dabei Mischinfektionen vor.

Der seltene *Kehlkopflupus* ist durch plattenförmige oder auch tumorartige (sog. *Lupome*) Wucherungen gekennzeichnet, bei denen unter einem reaktiv verdickten Epithel die *kaum verkäsenden Tuberkel* zwischen *reichlichem Narbengewebe* liegen.

#### Sarkoidose

Kehlkopferde der Sarkoidose sind *sehr selten*; es kommen ein disseminierter *kleinknotiger* und ein tumorartiger *grobknotiger Befall* vor.

#### Lues

Die Syphilis ist heute praktisch ohne Bedeutung. Im *Sekundärstadium* kann es zu beetartigen Papeln (*Condylomata lata*) kommen, die ohne wesentliche Vernarbung ausheilen. Im *Tertiärstadium* greifen die besonders im Epiglottisbereich entwickelten gummösen Infiltrate meist auf Perichondrium, Muskulatur und u. U. die Halsweichteile über, es bilden sich derbwandige tiefreichende Geschwüre, die unter ausgedehnter Narbenbildung mit schweren Deformationen und Stenosen heilen.

## Lepra

In den Spätstadien der Lepra wird der Kehlkopf fast regelmäßig befallen. Neben *diffusen Infiltraten* bilden sich häufig *Konglomeratknoten*, die nach Jahren in ausgedehnte Narbenbildung übergehen.

## Sonstige seltene spezifische Entzündungen und Mykosen

▷ Köhn<sup>20</sup>, Ruedi<sup>28</sup>, Abrams<sup>13</sup>.

## Tumoren

**Vorbemerkungen.** Alle Tumoren des Kehlkopfes können wegen seiner anatomischen und funktionellen Besonderheiten relativ früh zu *Phonationsstörungen*, *Husten* und *Atembehinderungen* führen. Das gilt auch für die pseudotumoralen Prozesse, so daß eine biopsische Diagnose entscheidend wichtig wird. Die bösartigen Tumoren breiten sich innerhalb des Kehlkopfes meist *rasch* aus, setzen aber verhältnismäßig *spät Metastasen*. Ulzeröse Prozesse beinhalten einerseits stets die Gefahr der *Mischinfektionen* mit *Perichondritis*

(▷ S. 540), andererseits können sie durch Aspiration zu *pulmonalen Komplikationen* führen (ausführliche Übersichten<sup>8,20,22,24,29,31</sup>).

Die vorkommenden Tumoren (einschließlich Hypopharynx und Trachea) sind in der *Klassifikation der WHO* in Tabelle 6.2 aufgeführt, nur die wichtigeren werden hier kurz besprochen.

## Mesenchymale Tumoren

(ICD-O M-8990/1)

### Benigne mesenchymale Tumoren

(ICD-O M-8990/0)

- Das Vorkommen echter *Fibrome* (ICD-O M-8810/0) und *Myxome* (ICD-O M-8840/0) ist strittig, eine sichere Abgrenzung gegenüber den „Sängerknötchen“ und hyperplastischen Polypen mit fibromatösem und myxomatösem Stroma ist oft nicht möglich.
- *Lipome* (ICD-O M-8850/0) kommen gelegentlich besonders am Kehlkopfeingang vor.
- Neurogene Tumoren, *Neurofibrome* (ICD-O M-9540/0) (auch bei Neurofibromatose) und *Neurilemmome* (ICD-O M-9560/0), werden v. a. im Bereich der ary-

**Tabelle 6.2.** WHO-Klassifikation der Tumoren des Larynx, Hypopharynx und der Trachea<sup>29</sup>

	Gutartig	Bösartig
I. Epitheliale Tumoren	* Papillom/Papillomatose, plattenepithelial Oxyphiles Adenom (Onkozytom) * Sonstige (u. a. pleomorphes Adenom)	* Carcinoma in situ * Plattenepithelkarzinom * Verruköses plattenepitheliales Karzinom Spindelzellkarzinom Adenokarzinom * Adenoid-zystisches Karzinom * Karzinoidtumor Undifferenziertes Karzinom
II. Tumoren der Weichgewebe	* Lipom * Hämangiom * Leiomyom * Rhabdomyom * Granularzelltumor * Neurofibrom * Neurilemmom (Schwannom) * Paragangliom (Chemodektom)	* Fibrosarkom * Rhabdomyosarkom * Angiosarkom * Kaposi-Sarkom
III. Tumoren von Knochen und Knorpel	* Chondrom Sonstige	* Chondrosarkom Sonstige
IV. Tumoren des lymphatischen und hämopoetischen Gewebes	* (Extramedulläres solitäres Plasmazytom, Plasmazellgranulom, Amyloidablagerung?)	(Maligne Lymphome: Plasmazytome, Sonstige?)
V. Verschiedene Tumoren	(Teratom)	(Malignes Melanom?)
VI. Metastasen		
VII. Unklassifizierte Tumoren		

\* Im Text besprochen

epiglottischen Falten und der Taschenbänder beobachtet. *Paragangliome (Chemodektome)* (ICD-O M-8680/1) sind sehr selten.

- *Hämangiome* (ICD-O M-9120/0) werden vorwiegend als kapilläre Hämangiome gefunden; als *kavernöse Form* (ICD-O M-9121/0) sind sie teils breitbasig, teils gestielt-polypös am Stimmband entwickelt und können zu tödlichen *Blutungen* führen; sie können auch als Teilerscheinung des *M. Osler-Rendu* vorkommen.
- *Chondrome* (ICD-O M-9220/0) sind selten, *Osteome* (ICD-O M-9180/0) wurden beschrieben; eine Abgrenzung gegen die häufiger zu findende Ossifikation in Fibromen ist erforderlich.
- *Rhabdomyome* (ICD-O M-8900/0) und *Leiomyome* (ICD-O M-8890/0) sind ausgesprochen selten. Der *Granularzelltumor* (ICD-O M-9580/0), der durch große, runde, polygonale oder längliche Zellen mit feingranulärem, eosinophilem, PAS-färbbarem Zytoplasma gekennzeichnet und nicht gekapselt ist, ist nach heutigem Wissen neurogener Herkunft.

### Sarkome

(ICD-O M-8800/3)

Sie sind im Kehlkopf *selten* und machen nur etwa 1% aller bösartigen Tumoren dieses Bereiches aus. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes ist weniger ausgeprägt als bei den Karzinomen. Am häufigsten gehen sie von den Stimmlippen aus, seltener sind sie an den Taschenbändern, der Epiglottis, den aryepiglottischen Falten und subglottisch lokalisiert.

- Die harten *Fibrosarkome* (ICD-O M-8810/3) wachsen oft knotig, seltener infiltrierend und metastasieren spät. – Ein großer Teil der früher als Rundzellsarkome aufgefaßten Fälle wird heute zu den
- *Rhabdomyosarkomen* (ICD-O M-8900/3) gerechnet, die je nach Wuchsform und Zelldifferenzierung in embryonale, alveoläre und pleomorphe Formen eingeteilt werden. Die *embryonale Form* tritt am häufigsten auf, sie ist durch relativ kleine Tumorzellen mit wechselnd reichlichem eosinophilem Zytoplasma gekennzeichnet, die in einem ödematösen, teils myxomatösen Stroma liegen. *Querstreifung* ist lichtmikroskopisch nicht regelmäßig nachweisbar. Diese Tumoren wachsen mehr polypös, zerfallen rasch und setzen früh *Lymphknotenmetastasen*.
- *Angiosarkome* (ICD-O M-9120/3) kommen nur im Rahmen einer systematischen Ausbreitung vorwiegend im Kehlkopf vor. Als eine besondere Form wird das *Kaposi-Sarkom* (ICD-O M-9140/3) aufgeführt, das außer der büschelförmigen malignen Gefäßwucherung spindelförmige, leiomyoblastenähnliche Zellen aufweist, welche die Gefäßräume umgeben.
- *Chondrosarkome* (ICD-O M-9220/3) und *Osteosarkome* (ICD-O M-9180/3) sind Raritäten. Das Vorkommen von *Karzinom-sarkomen* (ICD-O M-8980/3) ist strittig.

### Maligne Melanome

(ICD-O M-8720/3)

Diese Tumoren kommen im Kehlkopf wahrscheinlich *nur als Metastasen* vor.

### Maligne Lymphome

(ICD-O M-9590/3)

Die WHO-Klassifikation führt hier im Kehlkopfbereich keine Formen auf. *Immunoblastische maligne Lymphome* (ICD-O M-9684/3) sind (teils als Retikulumzellsarkome) beschrieben. *Infiltrate bei Leukosen und Lymphomen* entwickeln sich besonders am Larynxeingang und können zu Stenosen führen.

Hinsichtlich des für den Kehlkopf typischen sog. *Amyloidtumors* (SNOMED M-55160) ergibt sich die gleiche Problematik wie im Nasen-Nebenhöhlenbereich (▷ S. 534). Es handelt sich hier offenbar besonders häufig um die *solitäre (benigne) extramedulläre Form* (ICD-O M-9731/3) des *Plasmozytoms*. So wurden in einem größeren Untersuchungsgut<sup>23</sup> wohl in fast der Hälfte der Fälle postoperative örtliche Rezidive, jedoch keine späteren Generalisationen beobachtet.

### Epitheliale Tumoren

#### Papillome

(ICD-O M-8050/0)

Unter den *gutartigen epithelialen Tumoren* werden die *Papillome (fibroepitheliale Papillome)* bzw. bei deren häufigem multiplem Auftreten die *Papillomatose* (ICD-O M-8060/0) häufig gefunden. Es scheint allerdings, daß sie in neuerer Zeit wesentlich seltener geworden sind. *Ätiologisch* und nach dem *klinischen Verhalten* ist – bei im einzelnen gleichem histologischem Bild – zu unterscheiden zwischen den

- *oft multipel* auftretenden, vielfach noch bis weit in den Bronchialbaum reichenden und *sehr rezidivfreudigen Papillomen bei Kindern und Jugendlichen*, für die eine *Virusätiologie* nachgewiesen ist<sup>14,15</sup>, und den
- *oft solitären*, hauptsächlich an den Stimmbändern lokalisierten *Papillomen älterer Menschen*, die *Beziehungen zu den Leukoplakien* haben<sup>20,24</sup>.

Die Papillome tragen auf einem verzweigten bindegewebigen Gerüst Plattenepithel, gelegentlich auch Zylinderepithel, nicht selten sieht man umschriebene Verhornungen. *Nur eine geringe Zahl* um 5%<sup>27</sup>, v. a. der Alterspapillome mit Dysplasien, *entartet maligne*. Bei der bis in den *Bronchialbaum* reichenden Papillomatose kann es zu *Lungenkomplikationen* und *Erstickung* kommen.

#### Sonstige benigne epitheliale Tumoren

*Adenome* kommen im Gegensatz zu Trachea und Bronchien im Kehlkopf praktisch nicht vor. *Pleomor-*

*phe Adenome* (ICD-O M-8940/0) und *Teratome* (ICD-O M-9080/1) wurden vereinzelt beschrieben.

### Kehlkopfkarcinome

**Epidemiologie, Lokalisation.** Die Häufigkeitsangaben sind mit 0,58–1,8% aller Karzinomsektionen<sup>20</sup> *sehr unterschiedlich*, je nachdem, ob die *Hypopharynxkarzinome*, besonders der Sinus piriformes, zu den *äußeren Kehlkopfkarcinomen* im engeren Sinne (Begrenzung des Aditus, v. a. Epiglottis) hinzugezählt werden, denen sie im klinischen Verlauf sehr ähneln. Das *Epiglottiskarzinom* (Abb. 6.6b) macht etwa 10–15% aller *Larynxkarzinome* aus.

Das viel häufigere *innere Kehlkopfkarcinom* geht zu 60–70% vom *vorderen Abschnitt der Stimmblätter* aus.

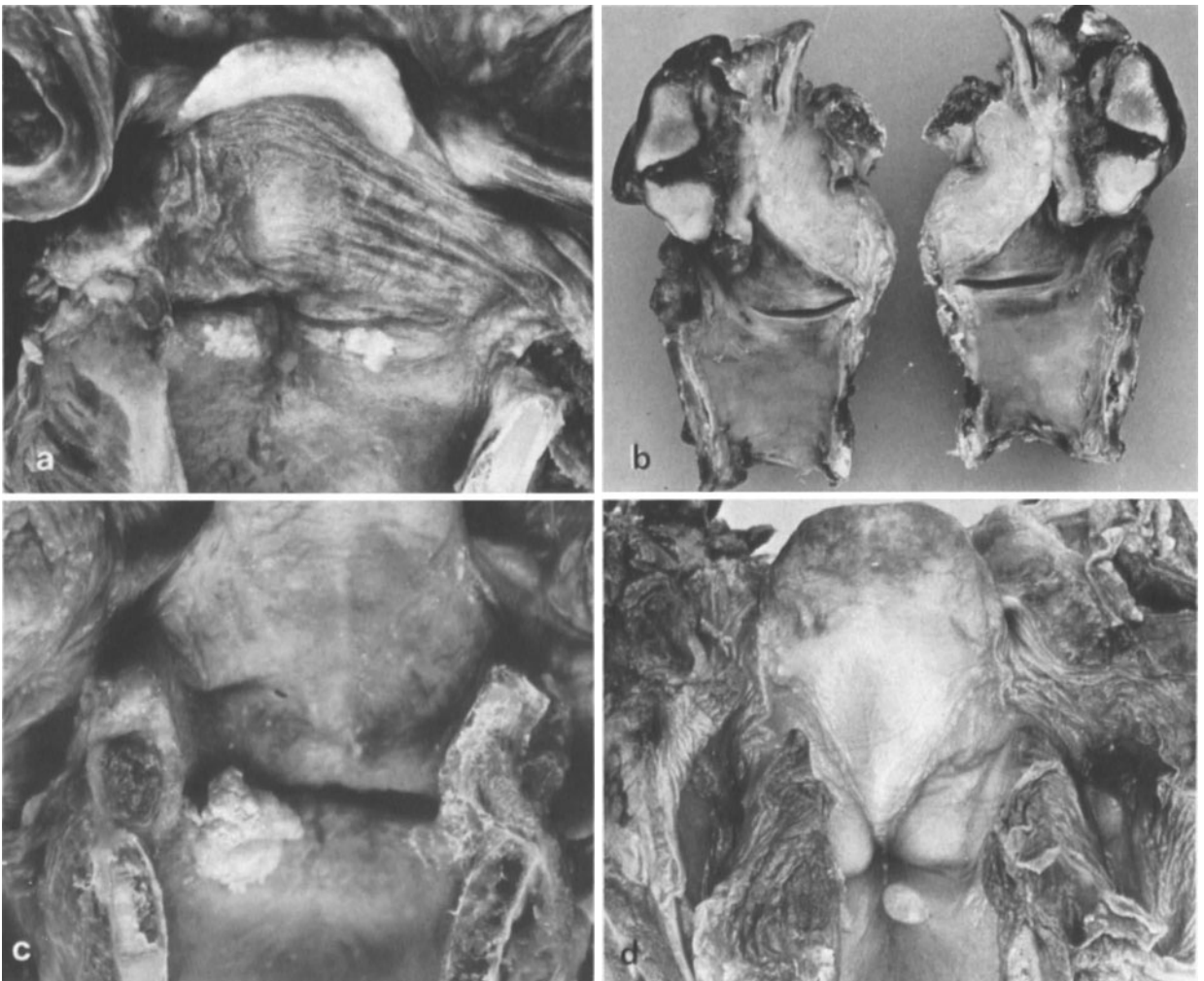
Betroffen ist am häufigsten das *5.–7. Lebensjahrzehnt*. *Männer* überwiegen stark; das *Geschlechterverhältnis* wird mit 6–12:1 angegeben<sup>22</sup>, neuerdings wird eine *Zunahme des Frauenanteils* angenommen<sup>17</sup>.

**Ätiologie, Pathogenese.** Unter den bekannten exogenen Faktoren in der Ätiologie spielt das *Rauchen* die Hauptrolle<sup>20</sup>, daneben wurde auch der *Alkoholabusus* diskutiert (allerdings ist das *Hypopharynxkarzinom* bei Frauen wesentlich häufiger). Dazu mag auch die *ständige mechanische Beanspruchung der Stimmblätter* eine Rolle spielen. Eine *berufliche Schädigung* wird für *chronische Rauch- und Staubbelaftung*, v. a. aber für *Chrom- (Chromat-), Nickel, Silberdämpfe* und *Säureeinwirkungen* diskutiert<sup>30</sup>.

Karzinom und Präkanzerosen gehören zum *“smoker’s larynx“* (▷ S. 541).

### Präkanzerosen

Im Kehlkopf, besonders im Stimmbandbereich, werden vielfach als *Präkanzerosen* zu wertende Schleimhautveränderungen gefunden, die nicht selten bei knapper Biopsie zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten führen. Sie sind gegen das *Carcinoma in situ* (ICD-O M-8010/2) als (bowenoides) intraepitheliales (ICD-O M-



**Abb. 6.6a–d.** Kehlkopf-Tumoren. **a** Symmetrische Leukoplakien an den vorderen Dritteln beider Stimmblätter. **b** Epiglottiskarzinom mit Durchbruch in die äußeren Weichteile. **c** Verrukö-

ses Karzinom des linken Stimmbandes (inneres Kehlkopfkarcinom). **d** Subglottische Kehlkopfcyste (Retentionszyste)

8051/3) Karzinom und das *verruköse plattenepitheliale Karzinom* abzugrenzen, die in der WHO-Klassifikation bei den malignen Tumoren geführt werden.

Der Name *Leukoplakie (Pachydermie, Leukokeratose)* gibt den äußeren Aspekt einer umschriebenen weißlichen Schleimhautverdickung wieder (Abb. 6.6 a). Das Plattenepithel zeigt Akanthose, Verdickung der Stachelzellschicht und oft Hyperkeratose. Die Schichtung ist im ganzen erhalten, die basale Grenze scharf, meist besteht eine subepitheliale entzündliche Infiltration. *Dysplasien* können bei den verschiedenen Schweregraden in zunehmendem Maße bestehen. Dazu kommt oft die Tendenz zur *papillären Proliferation* („*Pachydermia verrucosa*“), auch unter die Oberfläche eingesenkte Formen ähnlich dem *Keratoakanthom* (SNOMED M-72860) kommen vor. Die Häufigkeit der Entwicklung zum Karzinom wird mit zwischen 10–30% angegeben<sup>20,22</sup>.

**Morphologie.** *Makroskopisch* kommen neben mehr polypös oder verrukös wachsenden Tumoren (Abb. 6.6c) auch solche vor, die frühzeitig diffus in die Tiefe vorwachsen und zu einer starken Verdickung des Stimmbandes führen.

*Mikroskopisch* sind die Karzinome zu 90–95% *Plattenepithelkarzinome* (ICD-O M-8070/3), die häufig kräftig verhornen. *Adenokarzinome* (ICD-O M-8140/3), solide *Zylinderepithelkarzinome*, die *spindelzellige Form* (ICD-O M-8074/3) und die sog. *Basalzellkrebs* (ICD-O M-8090/3) sind selten. Das *adenoid-zystische Karzinom* (ICD-O M-8200/3) und der *Karzinoidtumor* (ICD-O M-8240/3) sind im Larynx im Gegensatz zu Trachea und größeren Bronchien selten (▷ S. 702, 703).

**Ausbreitung.** Sie erfolgt

- *in der Fläche* häufig zur vorderen Kommissur, ggf. mit Übergreifen auf die vorderen Anteile des kontralateralen Stimmbandes. In späteren Stadien und bei Tiefenwuchs kommt es oft zu *Zerfall* und ausgedehnten Gewebszerstörungen, bei *Superinfektionen* zur *Perichondritis* (▷ S. 540).

Die *Metastasierung* des inneren Kehlkopfkreb- ses erfolgt spät.

- *Lymphknotenmetastasen* treten meist zunächst prä- laryngeal und zervikal auf;
- *Fernmetastasen* sind selten.

Bei dem *subglottischen* und besonders den *äußeren Kehlkopfkarzinomen* erfolgt dagegen eine *frühere und viel ausgiebigere Metastasierung*.

**Grading, TNM-Klassifikation.** Das Grading erfolgt nach den üblichen Kriterien.

Die *TNM-Klassifikation* der UICC<sup>32</sup> (1987: Larynx=ICD-O 161; heute C32.9) gilt nur für Karzinome. Die Einteilung erfolgt in die Regionen: *Supraglottis* (einschließlich Epilarynx)=161.1 (C32.1); *Glottis* =161.0 (C32.0); *Subglottis* =161.2 (C32.2). Die regionalen Lymphknoten liegen zervikal. Da die Ausbreitung

des Tumors klinisch (T) im Gegensatz zur pathologisch-anatomischen (pT) Untersuchung oft nur in der Fläche exakt erfassbar ist, wird für die klinische Beurteilung der glottischen Tumoren die *Stimmbandbeweglichkeit* mit herangezogen; T4 entspricht einer Überschreitung der Larynxgrenzen.

Die *Aussagefähigkeit der TNM-Klassifikation* in der derzeitigen Form ist zunehmend sowohl hinsichtlich der T- wie auch der N-Stadien in die Kritik geraten<sup>18,19</sup>.

Die *Karzinome des Hypopharynx* werden gesondert klassifiziert (ICD-O C 13).

**Prognose.** Eine neuere Übersicht gibt für alle Tumorstadien der verschiedenen Lokalisationen folgende *globale 5-Jahres-Überlebensraten* an<sup>21</sup>: Glottis 54,2%, supraglottisch 42,9%, Hypopharynx 15,6%.

- *Innere Kehlkopfkarzinome:* Ihre *Prognose* ist wegen der beschriebenen Wuchs-, Ausbreitungs- und Metastasierungsformen *relativ gut*. In unbehandelten Fällen tritt der Tod etwa nach 2–3 Jahren ein; bei rechtzeitiger Operation oder Strahlentherapie liegen die *5-Jahres-Heilungen* bei 70–90%.
- *Subglottische* und *Hypopharynxkarzinome* haben eine *wesentlich schlechtere Prognose*.

## Metastasen im Kehlkopf

Die extrapulmonalen Anteile der Atemorgane sind sehr selten von Fernmetastasen anderweitig lokalisierter Primärtumoren betroffen.

## Literatur

- 1.–12. Weiterführende Literatur (▷ S. 525)
13. Abrams J (1990) Der Larynx – ein weiteres Manifestationsorgan des M. Crohn. *Laryngol Rhinol Otol* 69:440
14. Arndt O, Zeise K, Bauer I, Brock J (1992) Der Nachweis humaner Papillomviren (HPV) in Larynxpapillomen: eine in-situ-Hybridisierungsstudie. *Laryngol Rhinol Otol* 71:132
15. Barnes L, Yunis EJ, Krebs FJ, Sommez-Alpan E (1991) *Verruca vulgaris* of the larynx: demonstration of human papilloma-virus types 6/11 by in situ hybridization. *Arch Pathol Lab Med* 115:895
16. Beckmann G (1963) Akute und chronische Entzündungen des Kehlkopfes. In: Berendes J, Link R, Zöllner F (Hrsg) *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*, Bd II/1. Thieme, Stuttgart
17. DeRienzo DP, Greenberg SD, Fraire AE (1991) Carcinoma of the larynx – changing incidence in women. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:681
18. Glanz H, Eichhorn T (1989) Prognoserelevante pathologische Klassifikation von Halslymphknotenmetastasen (pN) laryngealer Karzinome. *HNO* 37:481
19. Kleinsasser O (1992) Revision of classification of laryngeal cancer, is it overdue? (Proposals for an improved TN-classification). *J Laryngol Otol* 106:107
20. Köhn R (1969) Kehlkopf und Luftröhre. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 4. Springer, Berlin Heidelberg New York
21. Kramp B, Sievert U (1989) Prognosebestimmende Faktoren des Larynxkarzinoms. *Arch Geschwulstforsch* 59:183

22. Leicher H (1963) Bösartige Tumoren des Kehlkopfes und des Hypopharynx. In: Berendes J, Link R, Zöllner F (Hrsg) Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Bd II/2. Thieme, Stuttgart
23. Lewis JE, Olsen KD, Kurtin PJ, Kyk RA (1992) Laryngeal amyloidosis and immunohistochemical review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 106:372
24. Matzker J (1963) Gutartige Tumoren des Kehlkopfes. In: Berendes J, Link R, Zöllner F (Hrsg) Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Bd II/2. Thieme, Stuttgart
25. Mayet A (1961) Die morphologischen Grundlagen des Reinkeschen Stimmbandödems. *Arch Ohr- Nasen- Kehlkopf-Heilk* 177:160
26. Myerson MC (1950) Smokers larynx: A clinical pathological entity. *Ann Otol (St Louis)* 59:541
27. Putney FJ (1955) Borderline malignant lesions of the larynx. *Arch Otolaryng* 61:381
28. Ruedi L (1956) Die Erkrankungen des Kehlkopfes. In: *Handbuch der inneren Medizin*, 4. Aufl., Bd IV/2. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
29. Shanmugaratnam K, Sobin LH (1978) Histological typing of tumours of the larynx, hypopharynx, and trachea. *Internat. histological classification of tumours*, No 19. WHO, Genf
30. Siebert K (1964) Gewerbeerkrankungen der Luftwege. In: Berendes J, Link R, Zöllner F (Hrsg) Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Bd II/2. Thieme, Stuttgart
31. Tucker HM (1993) *The larynx*, 2nd. edn. Thieme, Stuttgart
32. UICC (1987) *TNM Klassifikation maligner Tumoren* (Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G, Hrsg), 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
33. Wallner LJ (1954) Smoker's larynx. *Laryngoscope (St. Louis)* 64:258
34. Wenig BM, Heffner DK (1990) Contact ulcers of the larynx: a reacquaintance with the pathology of an often underdiagnosed entity. *Arch Pathol Lab Med* 114:825



# Tiefe Luftwege und Lungen

## Anatomisch-physiologische Vorbemerkungen

### Anatomie

Die *unteren Luftwege* beginnen mit dem *Kehlkopf*. Die *Trachea* tritt in ihrem mittleren und unteren Anteil in die Thoraxhöhle ein und unterliegt von dort an dem Intrathorakaldruck. Positive Drücke können eine Kompression bewirken. Der Druck- und Spannungswechsel während der Atemphasen führt zu rhythmischen Änderungen der Lichtungsweite, die zur Peripherie hin und besonders in den intrapulmonalen Abschnitten der Luftwege zunehmend an Bedeutung gewinnen. Stenosen der Trachea wirken sich noch gleichmäßig auf beide Lungenflügel aus.

Die besondere *Pathologie von Trachea und Bronchien* ergibt sich aus den Modifikationen im *Wandaufbau* und der Art des *Einbaues in das Lungengewebe*, in funktioneller Hinsicht aus den unterschiedlichen Lichtungsweiten und der Größe des jeweils zugehörigen nachgeschalteten Lungenabschnittes<sup>9,37</sup>. Diese Unterschiede bedingen eine gesonderte Behandlung für die Trachea, die großen extrapulmonalen Bronchien, für die mittleren intrapulmonalen knorpeltragenden Bronchien und die Erkrankungen der membranösen Bronchien und Bronchiolen<sup>7,36,62</sup>.

**Trachea.** Die bindegewebige Röhre der Trachea setzt am Ringknorpel des Kehlkopfes an<sup>9</sup>. Sie ist beim Mann etwa 12 cm, bei der Frau 11 cm lang und bis um 1/3 ihrer Länge stark dehnbar. Der Halt wird durch 15–20 hufeisenförmige *Knorpelringe* gegeben, die 3/4–4/5 des vorderen und seitlichen Umfanges umspannen, in die Tunica fibrosa eingelassen sind, während sie dorsal durch die muskelkräftige *Pars membranacea* zusammengehalten werden. Die *Muskelfaserzüge* (*M. transversus tracheae*) verlaufen überwiegend quer und können die Knorpelenden einander annähern. Miteinander sind die Knorpelringe durch *elastisch-kollagene Ringbänder* von scheringitterartigem Aufbau verbunden. Eine lockere Adventitia ermöglicht Verschiebewegungen gegenüber den Nachbarschaftsgeweben.

Die Schleimhaut ist in leichte *Längsfalten* gelegt. Die elastischen Fasernetze sind vorwiegend längs ausgerichtet. Die *seromukösen Drüsen* liegen massiert in der Pars membranacea und vorwiegend zwischen den Knorpelspannen. Die Pars membranacea kann besonders im Alter erschlaffen und durch eine Annäherung

der hinteren Knorpelenden zusätzlich entspannt werden. Die *Volumendehnbarkeit* und *Kompressibilität der Trachea* und der großen Bronchien nimmt z. T. in Abhängigkeit von diesem Formwandel im Alter zu<sup>38</sup>.

**Bronchien.** Im Bereich der Bifurkation spalten sich die Knorpelspannen unregelmäßig auf und setzen sich dann in die Teilungsstruktur der großen Bronchien (Haupt- und Unterlappenbronchien) fort.

Der rechte Hauptbronchus ist kürzer und verläuft steiler als der linke, so daß eine stärkere Aspirationsgefährdung des rechtsseitigen Bronchialsystems besteht.

Mit dem *Übergang in die intrapulmonalen Abschnitte* wandelt sich der Wandaufbau unter zunehmender Reduktion der Knorpel ab. Die Lichtungsstabilität wird zunehmend durch die *radiale Traktion des umliegenden gespannten Lungengewebes* übernommen. Als mittlere Bronchien gelten die Ober- und Mittellappenbronchien sowie alle Segmentbronchien. Auch die Schleimdrüsen nehmen zur Peripherie hin an Zahl und Größe ab. In der tieferen Submukosa der kleinen Bronchien bildet sich eine zunehmend kräftigere eigene Muskelschicht. Das Venengeflecht wird stärker entwickelt.

**Bronchiolen.** Ab etwa 1 mm Lichtungsweite beginnen die Bronchiolen. Sie besitzen *weder Knorpel noch Schleimdrüsen*. Ihre *Muskulatur* ist kräftig entwickelt, auch findet sich in der Tunica propria ein stark ausgebautes *Kapillarnetz*. Die Lichtung wird durch den Einbau in das Lungengewebe ausgespannt gehalten, so daß hier die Abschnitte mit den stärksten respiratorischen Lichtungsweiteänderungen liegen<sup>12,37,61</sup>. Durch Muskelkontraktion wird die Schleimhaut in Falten gelegt, die Lichtung kann auf die Hälfte bis zu 1/4 verengt werden. Die *Äste der Pulmonalarterie* bleiben auch den Bronchioli eng zugeordnet. Das peribronchiolovasale Bindegewebe teilt sich an der Lobulusbasis auf. Intralobulär ist nur noch ein sehr spärliches Bindegewebe vorhanden, das in den Endaufzweigungen in Alveolarsepten ausläuft.

Mit den 0,5–0,15 mm weiten *Bronchioli terminales* endet das luftleitende System. Sie tragen noch Bronchialepithel. Mit den ihnen nachgeschalteten *Bronchioli respiratorii*, deren Wand zunehmend mit Alveolen besetzt wird, beginnt das respiratorische Parenchym.

Der *Aufzweigungsmodus* der Luftwege (und entsprechend des Pulmonalarteriensystems) ist unregelmäßig dichotom. Die Bronchioli terminales werden im Mittel nach 16 Teilungsgenerationen erreicht. Die Lichtungsweite der einzelnen Äste nimmt zur Peripherie hin stark ab<sup>36,57,62</sup>, doch ist wegen der vielfachen Teilungen die morphometrisch ermittelte *Gesamtquerschnittssumme* aller Lichtungen gleicher Teilungsstufe im Bereich der Bronchioli terminales (ca. 180 cm<sup>2</sup>) etwa 80mal größer als an der relativ engsten Stelle (ca. 2,13 cm<sup>2</sup>), die im Bereich der großen Bronchien liegt<sup>62</sup>.

Die unterschiedliche Morphologie hat unterschiedliche Formen der Erkrankungen einschließlich der mit diesen verbundenen Funktionsstörungen zur Folge. Bei den Erkrankungen im Bereich der Peripherie spricht man heute von der „small airways disease.“

An der *Nervenversorgung* sind der *N. vagus*, der *Sympathikus* und z.T. der *N. phrenicus* beteiligt, die im einzelnen schwer übersehbare Anastomosen und Verlaufsvarietäten aufweisen<sup>21</sup>. Abgesehen von der Steuerung der Atembewegungen<sup>12</sup> und der Schutzreflexe ergeben sich wichtige Beziehungen zur *Bronchomotorik*, *Blutzirkulation* und *sekretorischen Aktivität der Drüsen*<sup>9,12,21,37,65</sup>.

*Kreislauf* ▷ S. 602, *Lymphbahnen* ▷ S. 615.

**Gliederung des Lungenkörpers.** Durch die Aufzweigung der Bronchien und der ihnen folgenden Pulmonalarterienäste ergibt sich die Gliederung des Lungenkörpers in *Lappen*, die sich weiter in *Segmente*, *Subsegmente*, *Prälobuli* und *Lobuli* aufteilen. Die septale Abgrenzung der Untereinheiten ist unvollständig, so daß eine Möglichkeit *kollateraler Belüftung* namentlich zwischen den kleineren peripheren Einheiten besteht<sup>46</sup>.

Die Lunge ist nur im Hilus und durch das sich kaudalwärts anschließende *Mesopneumonium* (sog. *Lig. pulmonale*) fixiert. Sie paßt sich den Weite- und Formänderungen des Thorax während der Atembewegungen durch gleitende Verschiebung der Pleurablätter an. Die intravaskuläre Blutfüllung trägt zur Formstabilisierung bei und wirkt sich durch übertragene systolische Druckänderungen bis auf die Gasmischungsvorgänge im Alveolarraum aus<sup>12</sup>.

In der Lunge besteht eine *hydrostatische Druckschichtung*, die beim stehenden Menschen im Lungenspitzenbereich einen höheren negativen Druck als basal bewirkt. *Perfusion* und *Blutgehalt* sind in den *basalen*, beim *Liegenden* in den *dorsalen Lungenabschnitten stärker*. Bei hohem Herzzeitvolumen unter Belastung können sich diese Differenzen weitgehend ausgleichen.

Nach radiologischen und funktionellen Gesichtspunkten läßt sich der Lungenkörper in eine *zentrale Kernzone* mit den massierten großen Leitungsbahnen, eine *Intermediärzone* und die *periphere Mantelzone* gliedern, die am stärksten dehnbar ist. Der größeren Dehnbarkeit in der Mantelzone stehen längere Luftwege mit entsprechend größeren Strömungswiderständen entgegen; das Produkt aus Dehnbarkeit und Strömungswiderstand (die sog. *Zeitkonstante*<sup>52</sup>) ist in der gesunden Lunge vermutlich überall annähernd gleich.

Die *Segmentaufgliederung* hat besonders für die *Lungenchirurgie* Bedeutung gewonnen<sup>26</sup>. Sie ist auch für topographische Bestimmungen wichtig, zumal manche Krankheiten, z.B. die Tuberkulose, bestimmte Vorzugslokalisationen erkennen lassen.

**Lobulus und Azinus.** Mit den *Bronchioli terminales* (und den *Aa. terminales*) ist die Grenze der luftleitenden Wege zum respiratorischen Parenchym erreicht. Die nachfolgenden, sich rasch aufzweigenden Bronchioli respiratorii tragen bereits zunehmend mehr Alveolen und werden deshalb zur *Übergangszone* gerechnet. Sie laufen in die allseits mit Alveolen bestückten Alveolargänge der *respiratorischen Zone* aus.

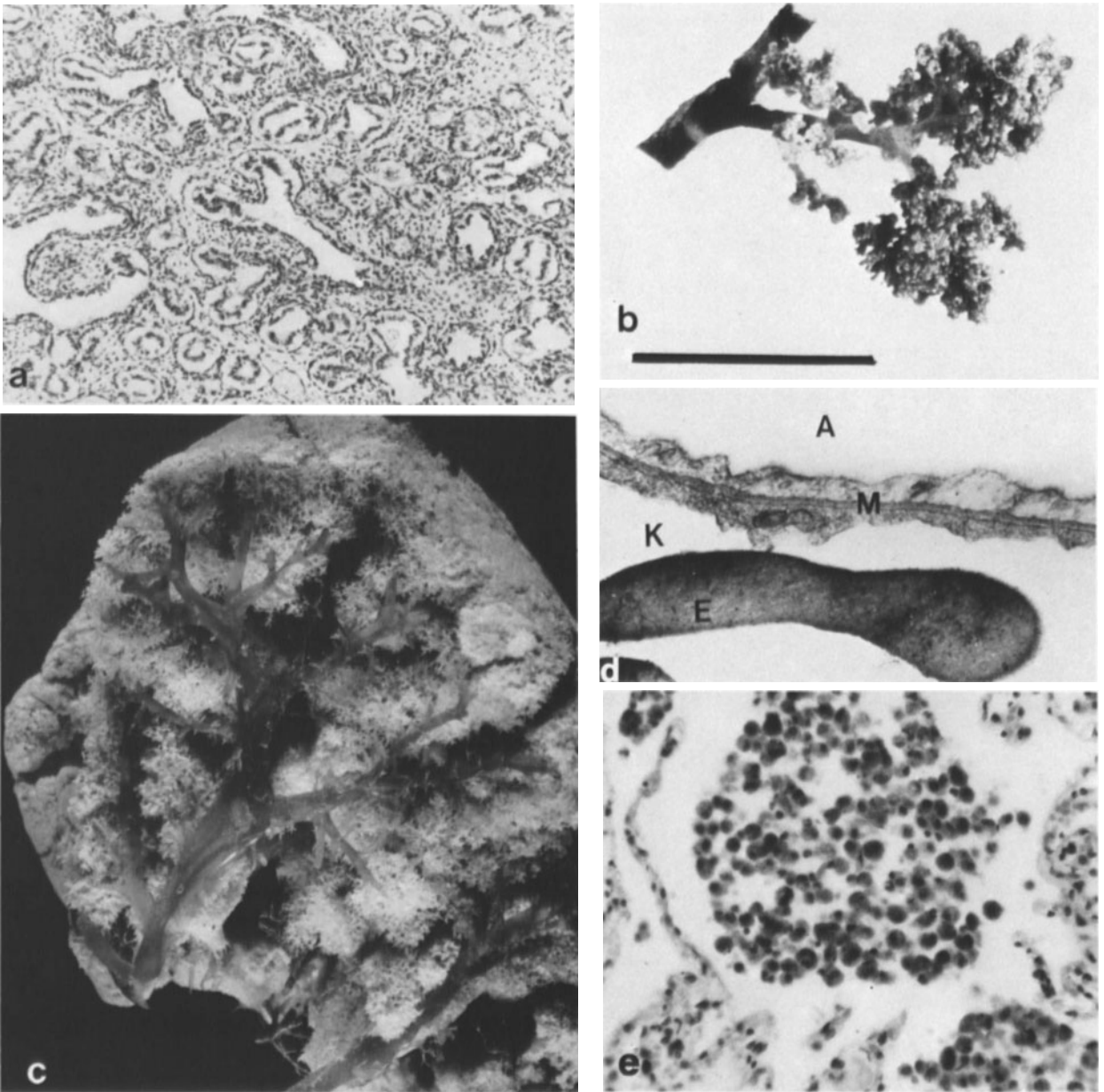
Der dem Bronchiolus terminalis anhängende Lungenabschnitt ist der (große) *Azinus* (Abb. 6.7b). Er bildet die kleinste geschlossene Lungengewebeinheit, die auch für die Ausbreitung mancher pathologischer Prozesse Bedeutung hat<sup>7,9</sup>. Für manche Zwecke wird die Einteilung in *Lobuli*, die nächsthöhere Einheit, die in der Regel 6–8 Azini umfaßt, bevorzugt. Besondere Bedeutung kommt den Azini für die Lungenmechanik als kleinste muskuloelastische Einheiten zu<sup>32</sup> (▷ S. 551 u. Abb. 6.9).

Auch für den *Beginn krankhafter Veränderungen*, z.B. die *Entwicklung von Staubfibroseherden* oder den *Beginn bestimmter Emphysemformen*, hat diese *Übergangszone* in den Zentren der Azini bzw. Lobuli besondere Bedeutung; der *Azinusstiel* ist die „Achillesferse“ der peripheren Lungenstruktur<sup>34</sup>.

## Respiratorische Funktion

**Kontaktfläche, alveolo-kapilläre Membran, Endstrombahn.** Nach morphometrischen Untersuchungen<sup>62</sup> werden abnehmend mit dem Alter 62–55% des Lungengewebes von *alveolärem respiratorischem Parenchym* mit etwa 300–400 Millionen Alveolen eingenommen. Die *Kontaktfläche*, d.h. die alveoläre Oberfläche, wurde zu 40–120, bei *Dreiviertel der maximalen Inspiration* zu etwa 70–80 m<sup>2</sup> bestimmt.

Von dieser großen Kontaktfläche sind etwa 80% für den Gasaustausch optimal ausgestattet. Die *alveolo-ka-*



**Abb. 6.7a–e.** Lunge, allgemeiner Aufbau. **a** Embryonale Sproßlunge im Kanälchenstadium (Abortmaterial ca. 12. Woche). H.E. 30:1. **b** Ausbruch zweier Azini am Bronchiolus lobularis. Plastoidausguß, Maßstab=1 cm. **c** Plastoidausguß der Lunge über das Bronchialsystem: Dichtes Alveolaregebiet, Bronchial-

aufzweigungen teils freigelegt (vorn). Ca. 1,5:1. **d** Diffusionsstrecke: Alveolarlichtung (*A*) oben, alveolo-kapilläre Membran (*M*) mit fusionierter Basalmembran, Kapillarlichtung (*K*) mit Erythrozyt (*E*). **e** Dichte intraalveoläre Makrophagenansammlung in der Lunge eines Rauchers. H.E. 200:1

*pilläre Membran* ist hier nur 0,15–0,50  $\mu\text{m}$  dick. Sie wird nur von den dünnen Zytoplasmaausläufern der Alveolarepithelien des Typ I und des Kapillarendothels gebildet, die einer gemeinsamen Basalmembran aufsitzen<sup>63</sup> (Abb. 6.7 d). Auf den restlichen 20% der Fläche ist die Membran durch Fasern, Alveolarepithelien vom Typ II, gelegentlich auch durch eingelagerte Lymphozyten aufgespalten und dicker. Der von der alveolo-kapillären Membran bewirkte gewebliche *Diffusionswiderstand* macht etwa 50% des gesamten Widerstandes aus; die andere Hälfte entfällt auf die Strecke im Blutplasma und in den Erythrozyten.

Auf der Blutseite wird die Kontaktfläche durch die *dichte Kapillarisation der Alveolarwände* bestimmt. Nur das Blut in den Kapillaren gelangt zum Gasaustausch. Neben der Größe des *Kapillarblutvolumens* spielt auch die Verweildauer des Blutes in den Kapillaren, die sog. *Kontaktzeit*, eine wesentliche Rolle. Sie wird ebenso wie die Füllung der Kapillaren von *hämodynamischen Faktoren* beeinflusst, z.B. in der Stauungslunge. Die strukturelle Basis ergibt sich aus der Differenzierung der Endstrombahn<sup>31</sup> (Abb. 6.8).

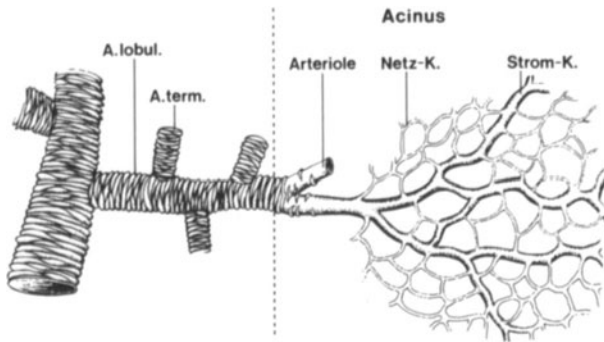


Abb. 6.8. Schema der Endstrombahn, vgl. Text. (Nach Giese<sup>7</sup>)

Versuche an Leichenlungen haben mit unterschiedlichen Methoden maximale Kapillarblutvolumina um 260–270 ml ergeben<sup>15,16</sup>. Morphometrische Untersuchungen kamen auf Werte um 200 ml<sup>62</sup>, während neuere klinisch-physiologische Studien (vermutlich submaximale) Werte bis 153 ml ergeben haben<sup>18</sup>.

Die bevorzugt durchströmten Stromkapillaren reichen in Ruhe zur vollständigen Aufsättigung des Lungenblutes aus; sie sind mit im Mittel 30–40 µm zwar weiter als die Netzkapillaren, können aber nicht als arteriovenöse Anastomosen gelten, weil ein vollständiger Gasaustausch möglich ist.

Die in Ruhe unregelmäßigere und trägere Durchströmung der Netzkapillaren dürfte die absolut erforderliche minimale Kontaktzeit von 0,1–0,2 sec erheblich überschreiten; ihre Verstärkung und Beschleunigung unter Belastung stellt somit eine Reserve an Diffusionskapazität dar, die in klinischen Darstellungen meist mit dem Begriff einer „Eröffnung von Reservekapillaren“ beschrieben wird.

Die Netzkapillaren stellen somit die funktionelle Reserve der Diffusionskapazität der Lunge dar. Unter pathologischen Bedingungen wird das Kapillarsystem zunächst auf die Stromkapillaren reduziert. Damit ist zunächst in Ruhe noch ein ausreichender Gasaustausch möglich, und der Querschnitt reicht hämodynamisch gesehen auch aus, das Herzzeitvolumen unter Ruhebedingungen noch ohne Drucksteigerung passieren zu lassen.

**Transportkapazität des Blutes.** Die maximale Diffusionskapazität beträgt für die O<sub>2</sub>-Aufnahme etwa 4,5–5,5 l O<sub>2</sub>/min. Ihr ist die maximale Transportkapazität des Blutes mit etwa 5 l O<sub>2</sub>/min angepaßt. Diese wird wesentlich durch die Erythrozyten als O<sub>2</sub>-Transportspeicher, d.h. also vom Hämatokrit, bestimmt. Sie kann aber auch durch hämodynamische Störungen eingeschränkt werden.

**Aufbau des Gefäßsystems** ▷ S. 602.

**Aufbau des Lymphgefäßsystems** ▷ S. 603.

## Lungeninsuffizienz

Gradmesser für die Güte des pulmonalen Gasaustausches ist das arterielle Blut. Danach kann man unterschiedliche Grade einer Insuffizienz unterscheiden<sup>12</sup>:

- Bei der *Partialinsuffizienz* ist der O<sub>2</sub>-Druck erniedrigt, der CO<sub>2</sub>-Druck normal, ggf. bei alveolärer Hyperventilation ebenfalls erniedrigt.
- Bei der *Globalinsuffizienz* ist der O<sub>2</sub>-Druck meist stärker erniedrigt, der CO<sub>2</sub>-Druck erhöht.

Die Insuffizienz kann nur *bei Belastung* oder auch schon *in Ruhe* bestehen. Bei der respiratorischen Insuffizienz kommt es häufig zu hypoxämischen Organschäden und als Folge der Hyperkapnie bei stärkeren Graden zur CO<sub>2</sub>-Intoxikation.

Nach dem vorherrschenden pathogenetischen Mechanismus lassen sich *unterschiedliche Störungsmuster* unterscheiden<sup>6</sup>:

- *Ventilationsstörungen* führen zu einer zu geringen Belüftung des Alveolarraumes, entweder durch Einschränkung der Vitalkapazität, insbesondere ihrer inspiratorischen Reserve (*restriktive Ventilationsstörung*) oder durch Widerstandserhöhung in den Luftwegen (*obstruktive Ventilationsstörung*), die oft zugleich mit einer ventilatorischen Verteilungsstörung verbunden ist; eine im Verhältnis zur Durchblutung zu geringe Belüftung hat eine unzureichende Arterialisierung des Blutes zur Folge (sog. *Blutshunt*).
- *Perfusionsstörungen* können belüftete Lungenabschnitte mehr oder weniger von der Durchblutung ausschließen, indem entweder der *Bluteinstrom* z.B. infolge eines Gefäßverschlusses blockiert wird oder das Blut bei einer allgemeinen Kreislaufstörung im Kapillargebiet stagniert (sog. *Totraumbelüftung*).
- *Diffusionsstörungen* im engeren Sinne, besser als *Transferstörungen* bezeichnet, liegen bei *krankhaften Veränderungen der alveolo-kapillären Membran* vor, z.B. bei Lungenfibrosen, bei der Bildung hyaliner Membranen oder bei der Blockierung des Alveolarraumes durch Ödem oder Exsudat (Totraumbelüftung und Blutshunt); Diffusionsstörungen im weiteren Sinne einer Einschränkung der maximalen Diffusionskapazität ergeben sich auch bei Verlust an alveolärer Kontaktfläche z.B. bei Emphysem.
- Als *Verteilungsstörungen* werden ganz allgemein alle Störungen der optimalen gegenseitigen Anpassung von Belüftung und Durchblutung mit Minderung des Gasaustauscheffektes definiert.
- Unter *Versagen der Atempumpe* versteht man eine muskulär unzureichende Belüftung des Alveolarraumes. Während die Lungeninsuffizienz wegen der hohen Diffusibilität der CO<sub>2</sub> in erster Linie durch eine arterielle Hypoxie gekennzeichnet ist (*Partialinsuffizienz*), die durch Ventilationssteigerung öfter von einer Hypokapnie begleitet ist, kommt es bei dem

Versagen der Atempumpe unter meist weiter verstärkter Hypoxie zu einem zusätzlichen Anstieg des CO<sub>2</sub>-Druckes, d. h. zur *Globalinsuffizienz*<sup>59</sup>. Es kann sich dabei um ein *sekundäres Versagen* durch Muskelermüdung bei massiv erhöhter Atemarbeit als Folge der Lungenerkrankung, ggf. auch extrapulmonaler mechanischer Defekte (Kyphoskoliose, Fibrothorax, übermäßige Obesitas) handeln<sup>30,60</sup>. Bei Schwäche der Atemmuskulatur (Polymyositis, Myopathien) oder neuromuskulären Erkrankungen sowie zentraler Depression (z. B. Schlafmittelintoxikation, Poliomyelitis, amyotrophische Lateralsklerose) liegt dagegen ein *primäres Versagen* der Atempumpe vor.

Die vorherrschenden pathogenetischen Mechanismen der jeweils auftretenden Funktionsstörungen sind bei den einzelnen Lungenkrankheiten aufgeführt. Oft ergibt sich eine Kombination. *Kompensationsmechanismen*, die zu einer Anpassung der Perfusion an eine gestörte Ventilation eintreten, haben nicht selten eine Rückwirkung auf die Hämodynamik des Lungenkreislaufes und können wesentlich zur Entwicklung einer *sekundären pulmonalen Hypertonie* (▷ S. 612) beitragen.

### Die Azinusstruktur als Grundlage der Lungenelastizität

Die *Azini* stellen die *kleinsten mechanisch wirksamen Einheiten des Lungengewebes* dar. Die Summe ihrer elastischen Kräfte macht die gesamte elastische Retraktionskraft der Lungen aus. Eine Kenngröße ist die Volumendehnbarkeit (*statische Compliance in 1/cm H<sub>2</sub>O*).

Von der geweblichen Struktur her gesehen wirken die *Azini* *ähnlich einem Expander*<sup>34,37</sup>, dessen dehnbarer Anteil vorwiegend von dem in der Wand der Alveolargänge und an den Alveoleneingangsringen ausgebildeten *Netzwerk grober elastischer Fasern* gebildet wird. Vereinzelt von den Wänden der respiratorischen Bronchiolen bis in die Alveoleneingangsringe ziehende Fasern glatter Muskulatur sollen einen Einfluß auf die Grundspannung im Fasernetz nehmen können<sup>32</sup>. Die *elastischen Fasern* haben eine hohe Dehnbarkeit im Gegensatz zu den *kollagenen Fasern*, die mit den Bronchien und Gefäßen vorwiegend im Azinusstiel und in den (unvollständigen) Septen angeordnet sind und die Dehnbarkeit begrenzen. Die Kraftlinien im gedehnten Azinus sind auf den Azinusstiel ausgerichtet (Abb. 6.9).

Die Faserstrukturen bestimmen zugleich die Gestalt der Grenzflächen zwischen Gewebe und Luft. Die an diesen entstehenden *Oberflächenspannungskräfte*<sup>51</sup> wirken in Richtung Lungenkollaps. Sie vermindern die inspiratorische Lungendehnbarkeit und führen in der Expirationsphase zu Instabilität und ventilatorischer Verteilungsstörung, indem (gemäß Gesetz von La Place) in paradoxer Weise Abschnitte mit kleinen Krümmungsradien bevorzugt kollabieren,

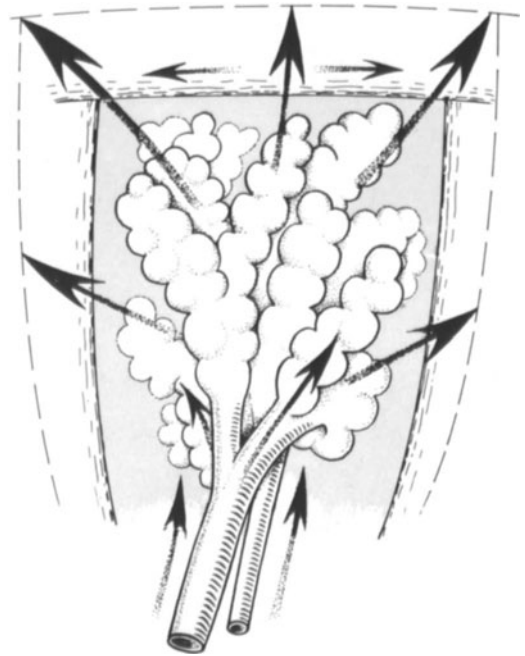


Abb. 6.9. Kraftlinien im Azinus als elastisches System. (Nach v. Gehlen<sup>32</sup>)

während solche mit größeren Krümmungsradien vorübergehend sogar stärker aufgeblasen werden können. Auch üben hohe Oberflächenspannungskräfte einen Sog auf die Kapillaren aus, dessen Folge Ödembildung und ggf. Rhexisblutungen sein können.

Die besonderes im Alveolarraum mit seinen kleinen Krümmungsradien hohe Oberflächenspannung wird durch *oberflächenaktive Substanzen* („*Surfactant*“) modifiziert (s. unten). Der Anteil der Oberflächenspannungskräfte an der Gesamtretraktionskraft macht nach differenzierenden Messungen etwa 50–70% aus<sup>37,43,58</sup>.

Funktionsverluste des Fasergerüsts im Alter und Strukturschäden wirken sich somit nicht nur direkt durch Änderungen der fasergebundenen mechanischen Eigenschaften, sondern über Dimensionsänderungen mit geänderten Krümmungsradien auch indirekt auf die Oberflächenspannung aus.

### Surfactant

Die Funktion des Surfactant besteht

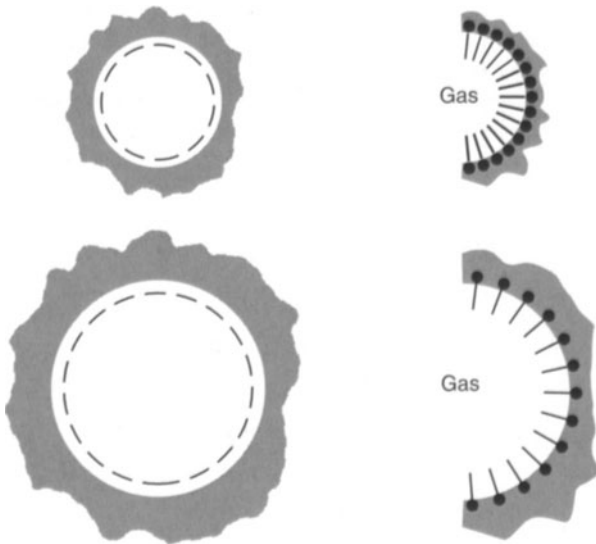
- in einer *Minderung der hohen Oberflächenspannungskräfte* an den Grenzflächen zwischen feuchtem Gewebe und Luft, d. h.
- in einer *Minderung des inspiratorischen Dehnungswiderstandes* und der Kollapsneigung („*Anti-Atelektasefaktor*“)
- in einer *Verstetigung der Expirationsbewegung* und *Stabilisierung der Alveolarstruktur* sowie
- in einer *Drosselung des Flüssigkeitsübertrittes* aus den Kapillaren in das Gewebe<sup>28,43,47,48,58,64</sup>.

Ein Verlust an Surfactant-Aktivität führt zu schweren Beeinträchtigungen der Ventilationsmechanik.

Die oberflächenaktiven Substanzen werden in den *Pneumozyten Typ II* (und wahrscheinlich auch in den *Clara-Zellen*) gebildet und sind im Zytoplasma elektronenmikroskopisch als typische *Lamellenkörperchen* nachweisbar. Es handelt sich um große *bipolare Moleküle* von *Phospholipiden*, besonders Di-palmitoyl-lecithin, mit zusätzlicher *Glykoproteinkomponente*, mit je einem hydrophilen und hydrophoben Ende. Nach Ausschleusung aus den Pneumozyten breiten sie sich nach Art eines *monomolekularen Filmes* auf einer Hypophase aus, gleichen dabei Unregelmäßigkeiten der Alveolaroberflächen aus und *reduzieren die Oberflächenspannung*. In der *Inspiration* wird der Film stärker gespreitet und in seiner Ordnung gestört, so daß sich die Oberflächenspannungskräfte verstärken und die Expirationsbewegung unterstützen. Durch erhöhte Ordnung und dichtere Packung während der *Expirationsbewegung* wird die Oberflächenspannung wieder reduziert und eine gleichmäßige Alveolarverkleinerung dadurch bewirkt, daß dieser Effekt in sich vorzeitig retrahierenden Alveolengruppen früher und stärker eintritt als in den nachfolgenden (Abb. 6.10). *Dieser Ausgleichseffekt einer Stabilisierung der Expirationsphase ist von größter Bedeutung*<sup>47</sup>.

Der Surfactant stellt weiterhin einen

- *Schutzmechanismus der Oberflächen des Respirationsystems* dar, indem er die *Adhäsion von Bakterien verhindert* und durch Einhüllung von Partikeln die *Phagozytose durch Makrophagen begünstigt*, auf die er vermutlich einen zusätzlichen aktivierenden Einfluß hat<sup>42,49</sup>.



**Abb. 6.10.** Surfactantwirkung: Gasblase mit Oberflächenfilm. Bei Verkleinerung der Blase steigt die Konzentration des Surfactant an der Grenzfläche an, der erhöhte Filmdruck wirkt dem Oberflächendruck entgegen. Rechts sind die oberflächenaktiven Moleküle als „Stecknadeln“ mit hydrophilem und hydrophobem Ende gezeichnet. (Aus Schoedel<sup>58</sup>)

## Das Abwehrsystem der Atemwege und der Lunge

Die Lunge mit ihrer großen inneren Oberfläche gerät in unmittelbaren Kontakt mit allen möglichen Schadstoffen, die mit der Außenluft in die Luftwege und z.T. bis in die Alveolen gelangen<sup>22,39,49</sup>. Sie wird dagegen durch ein Abwehrsystem geschützt, dessen Versagen zu Erkrankungen führt, das bei intakter Funktion den Alveolarraum steril hält, das aber in besonderen Fällen auch durch überschießende Reaktionen selbst zur Ursache von Krankheiten werden kann. In den *Luftwegen* besteht ein *vorwiegend mechanischer Reinigungsmechanismus*, während im *Alveolarraum* eine *zelluläre Reinigungs- und Abwehrfunktion* durch Makrophagen die wichtigste Rolle spielt. Hinzu treten *immunologisch vermittelte Abwehrvorgänge* in beiden Systemen.

## Die Schutzfunktion der Schleimhaut und der Atemwege

**Mukoziliare Clearance.** Das Epithel der Luftwege ist ein mehrreihiges *Flimmerepithel*, das sich bei hoher Umsatzrate nach einem inäqualen Teilungsmechanismus regeneriert<sup>19</sup>; neuerdings wird ihm auch eine erhöhte Plastizität mit der Fähigkeit zu Umdifferenzierung noch jenseits der Basalzellen zugeschrieben<sup>17,40</sup>. Neben den Flimmerzellen kommen etwa im Verhältnis von 1 auf 6–8 Flimmerzellen *schleimbildende Becherzellen* vor, deren Anzahl sich unter krankhaften Verhältnissen stark vermehren kann. In den Bronchiolen sind statt der Becherzellen vorwiegend *Clara-Zellen*<sup>27</sup> zu finden, die nach morphologischen Beobachtungen zwei unterschiedliche Sekretkomponenten produzieren und teils nach dem merokrinen, teils apokrinen Typ in die Lichtung abgeben<sup>49</sup>. Hauptquelle des *Bronchialsekretes* sind die bis etwa in die 8. Teilungsgeneration reichenden *Schleimdrüsen* mit im Normalfall etwa gleichem Anteil von mukösen und serösen Drüsenepithelien, wobei sich das dünnflüssigere Sekret der vorwiegend peripher in den Drüsenazini gelegenen serösen Zellen mit dem zähflüssigen der mukösen Zellen vermischt und die Ausschleusung über das Gangsystem der Drüsen erfolgt. Als alveoläre Sekretkomponente der Pneumozyten vom Typ II wird dem Bronchialsekret noch in die Bronchiolen gelangender *Surfactant* beigemischt, der den Mukustransport im Bronchialsystem wesentlich erleichtert<sup>48</sup>.

Die sog. „*Hellen Zellen*“ des Bronchialsystems<sup>29,31</sup>, die speziell mit Silberfärbungen nachgewiesen werden können, bilden *Serotonin*, außerdem wird ihnen eine neurorezeptorische Funktion zugeschrieben.

Der Mechanismus der *mukoziliären Clearance* („*rollender Schleimteppich*“, „*muco-ciliary escalator*“) wird durch die vorwärts gerichtete Zilienbewegung des Flimmerepithels in Gang gehalten. Die Se-

krete zeigen eine charakteristische Schichtung<sup>41</sup>. Die Zilien bewegen sich in einer dünnflüssigen *Solphase*, die dem Epithel aufliegt und schaumige Surfactantanteile enthält. Bei dem schnellen Vorwärtsschlag greifen in gestrecktem Zustand ihre Spitzen unter die zähflüssige darüberliegende *Gelphase*, auf der sich die zu eliminierenden Partikel niedergeschlagen haben. Die Bewegung der Phasen gegeneinander und die optimale Höhe der Solschicht wird durch Surfactantmaterial aufrecht erhalten<sup>48</sup>. Die *Transportgeschwindigkeit* variiert stark, sie ist in der Trachea mit etwa 1,4 cm/min wesentlich größer als in den kleinen Bronchien mit etwa 0,06 cm/min<sup>39</sup>.

Unter krankhaften Bedingungen können *Änderungen der Zusammensetzung und Viskosität des Sekretes*<sup>54,55</sup>, z.B. bei Becherzellmetaplasie oder Beimischung entzündlicher Exsudate, die *Clearancefunktion beeinträchtigen*. Ähnlich wirken sich *Störungen der Zilienaktivität* durch *Zilienverlust*, *Lähmung* (z.B. durch Zigarettenrauch) oder *Fehlbildungen* aus, z.B. bei dem *Camner-Syndrom*<sup>25</sup>. Es kann zur *mukoziliären Insuffizienz* mit Schleimaufstau kommen<sup>53</sup>.

**Alveoläre Clearance.** Dem Alveolarepithel liegt ein feiner *Surfactantfilm* auf. Fremdkörper können darauf niedergeschlagen und bronchialwärts transportiert werden; durch Einhüllung wird ihre *Phagozytose* begünstigt. Die hauptsächliche Bedeutung kommt aber den *Alveolarmakrophagen* zu, die aus dem Knochenmark stammen und über das Blut in die Alveolen eintreten (▷ Abb. 6.7e). Sie erfahren dabei eine Reifung und können sich im interstitiellen Kompartiment noch teilen<sup>23</sup>. Im Alveolarraum können sie sich aktiv bewegen, phagozytieren Fremdmaterial und werden über das Bronchialsystem eliminiert; ein kleiner Teil von ihnen kann möglicherweise auch wieder in das Interstitium zurückgelangen. Als weitere zelluläre Elemente können *Granulozyten* chemotaktisch angelockt werden.

**Clearance durch Blut und Lymphe.** Neben den bislang beschriebenen Wegen der mechanischen Clearance tritt der Abtransport über Blut und Lymphe an Bedeutung zurück. In das Zwischengewebe gelangte Schadstoffe werden teils in Makrophagen, andere Partikel aber zum Teil auch frei mit der Lymphe transportiert. Sie gelangen in den *Lymphknoten* zur Ablagerung. Die Wege des Lymphtransportes sind bei *Pneumokoniosen*, vor allem aber wegen der enormen klinischen Bedeutung als *Metastasierungswege bei Tumoren* untersucht und nomenklatorisch bestimmt worden<sup>14,35</sup>.

In der Peripherie ist lymphatisches Gewebe in Zuordnung zu Lungenvenen in der Pleura und insbesondere in den Bronchien („*bronchus-associated lymphoid tissue*“, *BALT*) ausgebildet. Follikel werden von zilienfreien sog. *M-Zellen* überkleidet, die eine Partikelaufnahme ermöglichen. Voll organisierte Lymphknoten sind erst im Bereich der Lappen- und

Segmentbronchien entwickelt<sup>50</sup>. Im Bereich des Nasopharynx und der oberen Trachea ist das lymphatische Gewebe in follikulärer Anordnung besonders stark ausgebildet.

**Immunologische Abwehrmechanismen.** Sie stehen in enger Verbindung mit dem lymphatischen Gewebe, das zur Peripherie hin mehr diffus in Form freier Lymphozyten in der Submukosa auftritt. Auch in den Alveolen werden neben den Makrophagen vereinzelte Lymphozyten gefunden.

- Das Bronchialsekret bildet die *erste Abwehrzone* und verfügt über immunologische Potenz<sup>20,44,49,56</sup>. Es enthält *IgA* in weitaus höherer Konzentration als im Serum und in einer besonderen *dimeren sekretorischen Form*, die durch Hinzufügung sog. *sekretorischer T-Stücke* aus den Bronchialdrüsen und dem Epithel stammen. *IgG* und *IgM* werden in den Keimzonen der regionären Lymphknoten gebildet, *IgE* überwiegend im oberen Respirationstrakt<sup>24</sup>, jedoch auch lokal von Plasmazellen in der Tunica propria. Auch *IgM* kann ähnlich *IgA* höher polymerisiert und durch die serösen Zellen aktiv in das Sekret transportiert werden<sup>54</sup>.
- In der Tunica propria besteht ein aus *T- und B-Lymphozyten* sowie *Makrophagen* zusammengesetztes *Abwehrsystem der 2. Zone*, das spezifisch auf eine große Zahl von Antigenen zu reagieren vermag. *IgM* reagiert auf eine spezielle Infektion am schnellsten, wird später aber durch einen langsamer einsetzenden *IgG*-Anstieg abgelöst, der bei wiederholter Infektion schneller und intensiver einsetzt. *IgE* tritt in der Schleimhaut vorwiegend in Bindung an die Oberfläche von basophilen Granulozyten und Mastzellen auf. Es bewirkt als „*Reagin*“ der allergischen Reaktion die Freisetzung verschiedener Mediatoren, die zur entzündlichen Reaktion im Gewebe führen.

Die Kenntnis dieser Vorgänge unter pathologischen Verhältnissen konnte durch Anwendung immunhistochemischer Verfahren in der Histologie wesentlich gefördert werden. Es liegen aber noch keine ausreichenden systematischen Untersuchungen vor, so daß sie noch keine praktische Bedeutung für die Biopsiediagnostik gewonnen haben.

- Im Bronchialsekret finden sich weiterhin *Lysozym*, *Fibronektin*, *sekretorische Glykosidase* und *Komplementkomponenten*, die für die Abwehr bedeutsam sind. Die ebenfalls vorhandenen *sekretorischen Protease-Inhibitoren* ( $\alpha_1$ -*Antitrypsin*,  $\alpha_2$ -*Chymotrypsin*,  $\alpha_2$ -*Makroglobulin*) gewinnen als Schutzkomponenten des Gewebes gegen aus dem Zellzerfall freiwerdende Proteasen, z.B. besonders die Leukozyten-Elastase, eine besondere zusätzliche Bedeutung, indem sie eine gewebserstörende *Proteasen-Antiproteasen-Imbalance* zugunsten der Proteasen *verhindern* (▷ Emphysem, S. 584).

## Literatur

- 1.–12. Weiterführende Literatur (> S. 525)
13. Achler C, Wichert P v (1992) Die Bedeutung des Surfactantsystems für die Infektabwehr. *Pneumologie* 46:218
14. American Thoracic Society (1983) Official statement on clinical staging of lung cancer. Ad hoc committee chaired by Tisi G M. *Am Rev Resp Dis* 127:659
15. Backmann R (1969) Blutvolumen, Gefäßbett und Blutverteilung in der Lunge. VEB Fischer, Jena
16. Backmann R, Hartung W (1970) Differentiating measurements of blood volumes in isolated human lungs. *Progr. Resp Res* 5:327
17. Basbaum C, Jany B (1990) Plasticity in the airway epithelium. *Am J Physiol* 259:L38
18. Bates DV, Varis CJ, Donevan RE, Christie RV (1960) Variation in the pulmonary blood volume and membrane diffusion component in health and disease. *J Clin Invest* 39:1401
19. Bertalanffy FD (1968) Dynamics of cellular populations in the lung. In: Liebow AA, Smith D (eds) *The lung*. Williams&Wilkins, Baltimore
20. Bienenstock J (1986) Mucosal immunological protection mechanics in the airways. *Eur J Resp Dis* 69 (Suppl 147):62
21. Blümcke S (1968) Morphologische Grundlagen der Lungeninnervation. *Beitr Klin Tuberk* 138:229
22. Bowden DH (1995) Pulmonary defense mechanisms. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
23. Bowden DH, Adamson IYR (1992) Pulmonary interstitial cell as an immediate precursor of the alveolar macrophage. *Am J Pathol* 68:521
24. Brandtzaeg P (1984) Immune functions of human nasal mucosa and tonsils in health and disease. In: Bienenstock J (ed) *Immunology of the lung and upper respiratory tract*. McGraw Hill, New York
25. Camner P, Jarstrand C, Philipson K (1978) Tracheobronchial clearance 5–15 months after infection with *Mycoplasma pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 97:1071
26. Churchill ED (1949) The segmental and lobular physiology of the lung. *J Thorac Surg* 18:279
27. Clara M (1936) Histobiologie des Bronchialsystems. *Z Mikroanat Forsch* 41:321
28. Clements JA, Hustead RF, Johnson RP, Gribetz J (1961) Pulmonary surface tension and alveolar stability. *J Appl Physiol* 16:444
29. Feyrter F (1969) Das bronchiale (bronchopulmonale) Helle-Zellen-Organ. In: Kaufmann E, Staemmler M (Hrsg) *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, 11. u. 12. Aufl. Erg-Bd U/1. de Gruyter, Berlin
30. Fleury B, Murciano D, Talamo C et al. (1985) Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 131:822
31. Fröhlich F (1949) Die „Helle Zelle“ der Bronchialschleimhaut und ihre Beziehungen zum Problem der Chemorezeptoren. *Frankf Z Path* 60:517
32. Gehlen H v (1941) Der Acinus der menschlichen Lunge als elastisch-muskulöses System. *Gegenbaurs Morph Jb* 85:186
33. Giese W (1957) Über die Strombahn der Lunge. In: *Lungen und kleiner Kreislauf*, Bad Oeynhausener Gespräche I. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
34. Giese W (1957) Acinus und Lobulus der Lunge. *Zbl Allg Pathol Anat* 97:233
35. Greschuchna D, Maassen W (1973) Die lymphogenen Absiedelungswege des Bronchialkarzinoms. Thieme, Stuttgart
36. Hartung W (1983) Krankheiten des Bronchialsystems. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge I. Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 16/I. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
37. Hartung W (1994) Anatomie, allgemeine Pathologie und Pathomorphologie. In: Ferlinz R (Hrsg) *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
38. Hartung W, Düweling A (1964) Histomechanische Messungen an isolierten Leichentracheen. *Med Thorac (Respiration)* 21:257
39. Hogg JC (1988) Pulmonary defense mechanisms. In: Thurlbeck WM (ed) *Pathology of the lung*. Thieme, Stuttgart
40. Inayama Y, Hook GE, Brody AR et al. (1989) In vitro and in vivo growth and differentiation of tracheal basal cells. *Am J Pathol* 134:539
41. Irvani J (1971) Physiologie und Pathophysiologie der Ciliertätigkeit und des Schleimtransportes im Tracheobronchialbaum (Untersuchungen an Ratten). *Pneumologie* 144:93
42. Jarstrand C (1985) Role of surfactant in pulmonary defense system. In: Robertson B, Golde MG van, Batenburg JJ (eds) *Pulmonary surfactant*. Elsevier, Amsterdam
43. Kluge A (1967) Oberflächenspannung in der Lunge. *Erg Ges Lungen-Tuberk-Forsch* 16:10
44. König W, Schönfeld W, Pfeiffer P et al. (1986) Chronifizierungsmechanismen bei bronchopulmonalen Infektionen. In: Ulmer WT (Hrsg) *Bochumer Therapietage, Bronchitis-Emphysem-Asthma*. Studienverlag Dr. Brockmeyer, Bochum
45. Lauweryns JM, Baerth JH (1977) Alveolar clearance and the role of the pulmonary lymphatics. *Am Rev Resp Dis* 115:625
46. Luijendijk SCM, de Vries WR, Zwart A (1991) Collateral ventilation by diffusion across the alveolar wall and the exchange of inert gases in the lung. *Eur Respir J* 4:1228
47. Macklem PT, Proctor DF, Hogg JG (1962) The stability of peripheral airways. *Resp Physiol* 8:191
48. Morgenroth K (1986) *Das Surfactantsystem der Lunge*. de Gruyter, Berlin
49. Morgenroth K, Opferkuch W (1991) *Abwehrsysteme der Lunge und Lungenentzündung*. de Gruyter, Berlin
50. Nagashi C (1972) *Functional anatomy and histology of the lung*. Univ Park Press, Baltimore
51. Neergaard K v (1929) Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. *Z Ges Exper Med* 66:373
52. Otis AB, McKerrow CB, Bartlett RA et al. (1956) Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J Appl Physiol* 8:477
53. Otto H (1968) Die pathologische Anatomie des unspezifischen respiratorischen Syndroms. *Med Klinik* 63:1284
54. Rasche B (1979) *Das Sputum*. In: Ulmer WT (Hrsg) *Handbuch der inneren Medizin*, 5. Aufl., Bd IV/2. Springer, Berlin Heidelberg New York
55. Reid L (1974) Rheologie-Relation to the composition of sputum. *Scand J Resp Dis* 90:27
56. Reid LM (1986) The pathology of obstructive and inflammatory airway disease. *Eur J Resp Dis* 69 (Suppl 147):26
57. Rohrer F (1915) Der Strömungswiderstand in den menschlichen Luftwegen und der Einfluß der unregelmäßigen Verzweigung auf den Atemverlauf in den verschiedenen Lungenbezirken. *Pflügers Arch Ges. Physiol* 162:225
58. Schoedel W (1971) Physiologische Grundlagen des Atemnotsyndroms. *Verh Dtsch Ges Pathol* 55:2
59. Schulz V (1994) Respiratorische Insuffizienz. In: Ferlinz R (Hrsg) *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
60. Sharp JT (1986) The respiratory muscles in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Resp Dis* 134:1089
61. Stutz E, Vieten H (1955) *Die Bronchographie*. Thieme, Stuttgart



62. Weibel ER (1963) Morphometry of the human lung. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
63. Weibel ER (1973) Morphological basis of alveolar-capillary gas exchange. *Physiol Rev* 53:419
64. Weibel ER, Gil J (1977) Structure-function relationship at the alveolar level. In: West JB (ed) Bioengineering aspects of the lung. M Dekker, New York
65. Widdicombe JG (1963) Regulation of tracheobronchial smooth muscle. *Physiol. Rev* 43:1

## Fehlbildungen von Trachea, Bronchien und Lungen

### Lungenentwicklung

- Die Entwicklung von Kehlkopf, Tracheobronchialbaum und Lunge beginnt in der 4. *Embryonalwoche* mit einer Ausstülpung an der Ventralseite des Vorderdarmes<sup>29,40</sup>. Die nach kaudal wachsende Lungenanlage wird durch ein bindegewebiges Septum vom Vorderdarm getrennt. *Ösophago-trachealfisteln* resultieren aus Defekten dieses Septums (▷ Bd. 2, Kap. 2). Die Kehlkopfanlage rückt erst später kranialwärts in die ursprüngliche Kiemenregion, die das knorpelige Kehlkopfskelett bildet.
- Am Ende der 4. *Embryonalwoche* sprossen am unteren Trachealende 2 *Bronchialknospen* aus. Der sich entwickelnde Bronchialbaum wächst unter *unregelmäßig-dichotomer Teilung* in das zellreiche primitive Mesenchym der beiderseitigen Hemithoraces vor<sup>14,15,19,25,26</sup>. Nach 6 Wochen ist die *erste embryonale Phase* abgeschlossen, während der sich der Bronchialbaum bis etwa zu den Segmentbronchien entwickelt.
- Es folgt *bis Ende der 16. Woche* die *pseudoglanduläre Phase* (▷ Abb. 6.7a). Das Bronchialsystem reicht nun bei im Mittel 17 Teilungsgenerationen in der axialen Linie des Unterlappenbronchus bis zu den Bronchioli terminales.
- Während der *mit der 17. Woche beginnenden kanalikulären Phase* entwickelt sich vor allem das Gefäßsystem, doch geht auch die Ausbildung der Bronchiolen unter Entwicklung von Sacculi weiter. Die Kapillaren gewinnen durch Rückbildung des Mesenchyms engeren Kontakt zu den peripheren Lufträumen, in denen sich das Epithel zunehmend verdünnt und in verstreuten Abschnitten schon einen Gasaustausch ermöglicht.
- Die *sakkuläre Phase* führt unter starker Zunahme des Lungenvolumens durch Vorwachsen primärer und sekundärer vaskularisierter Gewebsleisten zur Bildung der letzten *alveolären Phase*, die etwa mit der 34.–36. *Woche* beginnt. Im Zeitpunkt der *Geburt* wird bei starker Streuung mit *etwa 55 Mio. Alveolen* gerechnet<sup>31</sup>.
- Der Wachstumsprozeß geht auch *nach der Geburt* noch weiter. Etwa 85% der Alveolen werden erst postpartal, vorwiegend während der ersten 2 Lebensjahre ausgebildet, offenbar durch weitere Unterteilung der Sacculi und intraazinäre Verlängerung unter Zunahme respiratorischer Bronchiolen<sup>16,17,40</sup> (Tabelle 6.3).

**Tabelle 6.3.** Morphometrische Werte der menschlichen Lunge in verschiedenen Lebensaltern. (Aus: Thurlbeck<sup>41</sup>)

	1 Monat <sup>a</sup>	17 Monate <sup>a</sup>	Erwachsene
Lungenvolumen (ml)	167	566	4340
Alveolaroberfläche (m <sup>2</sup> )	6,5	20,1	143
Alveolenzahl (×10 <sup>6</sup> ) <sup>b</sup>	100	300	400
Alveolarwanddicke µm	4,98	2,75	2,22
% vom Gasaustauschraum			
Luft	74,5	87,7	86,5
Alveolarwände	25,5	12,3	13,5
% der Alveolarwände			
Typ I Zellen	7,9	9,6	8,6
Typ II Zellen	5,9	7,4	7,6
Interstit. Zellen	33,4	16,8	9,6
Azellulär. Interstit.	24,7	21,9	20,9
Endothel	12,7	13,9	11,0
Kapillarblut	15,7	30,5	42,0

<sup>a</sup> nach Zellner et al.<sup>43</sup>

<sup>b</sup> nach Thurlbeck<sup>40</sup>

- Spätestens nach dem 7.–8. Lebensjahr erfolgt das Lungenwachstum kaum noch durch Neubildung, sondern durch Größenzunahme der Alveolen.

Nach Resektion von Lungengewebe scheint auch beim Erwachsenen noch ein relativ geringes Wachstum möglich<sup>17</sup>. Untersuchungen an jugendlichen und erwachsenen Operierten haben gezeigt, daß der Ausgleich des Gewebsdefektes im wesentlichen durch Dehnung des Restlungengewebes erfolgt und nur ein recht geringes Ausmaß an kompensatorischem Wachstum eintritt, das auch in der jugendlichen, noch aktiv wachsenden Lunge nicht wesentlich stärker ausfällt. Ausführliche experimentelle Untersuchungen an verschiedenen *Tierspezies* ergaben, daß bei ihnen ein stärkeres, besonders bei jungen Tieren z. T. komplettes Ausgleichswachstum zustande kommt, das 4–7 Tage nach dem Eingriff für die meisten Zelltypen einen Spitzenwert erreicht und durch eine Zunahme des Lungengewichtes neben den Anzeichen erhöhter Wachstumsaktivität (<sup>3</sup>H-Thymidineinbau, Zunahme des Kollagengehaltes u. a.) gekennzeichnet wird<sup>41</sup>. Neben dem Dehnungsreiz scheinen verschiedene autokrine, parakrine und endokrine Faktoren eine Rolle zu spielen.

## Fehlbildungen

Bei diesem Entwicklungsgang ergeben sich zahlreiche Möglichkeiten zu Fehlbildungen der Luftwege, des respiratorischen Parenchyms und der Gefäße, die in der Regel *umso schwerwiegender* sind, je früher die Fehlbildung einsetzt<sup>21,23,34,37,42</sup>. Fehlbildungen der Nachbarschaftsorgane (Herz, große Gefäße, Thorax, Zwerchfell) können sich ebenfalls auf die Lungenentwicklung störend auswirken. Manche vorwiegend entzündliche Erkrankungen können sekundär zu Veränderungen in den Lungen führen, die gegen Fehlbildungen differentialdiagnostisch abgegrenzt werden müssen; sie treten zum Teil (Bronchiektasen, „zystische“ Fehlbildungen) wesentlich häufiger als primäre Entwicklungsstörungen auf.

**Epidemiologie.** In einem großen lungenchirurgischen Untersuchungsgut<sup>35</sup> betrafen 3,1% aller Fälle angeborene Fehlbildungen. Darunter befanden sich 83% zystische Fehlbildungen mit Hemmungsmißbildungen, Überschußbildungen und lobäre Emphyse, 15% sonstige Anlagestörungen. Im Neugeborenenalter sind häufig Notoperationen erforderlich (kongenitales lobäres Emphysem, Stenosen im Tracheobronchialbaum, adenomatoid-zystische Fehlbildungen), während bei Erwachsenen besonders im Alter zwischen 20 bis 40 Jahren vorwiegend solitäre Zysten, Bronchiektasen, Lungensequestrationen und AV-Fisteln operativ behandelt werden müssen.

## Unterentwicklung

Sie kann in

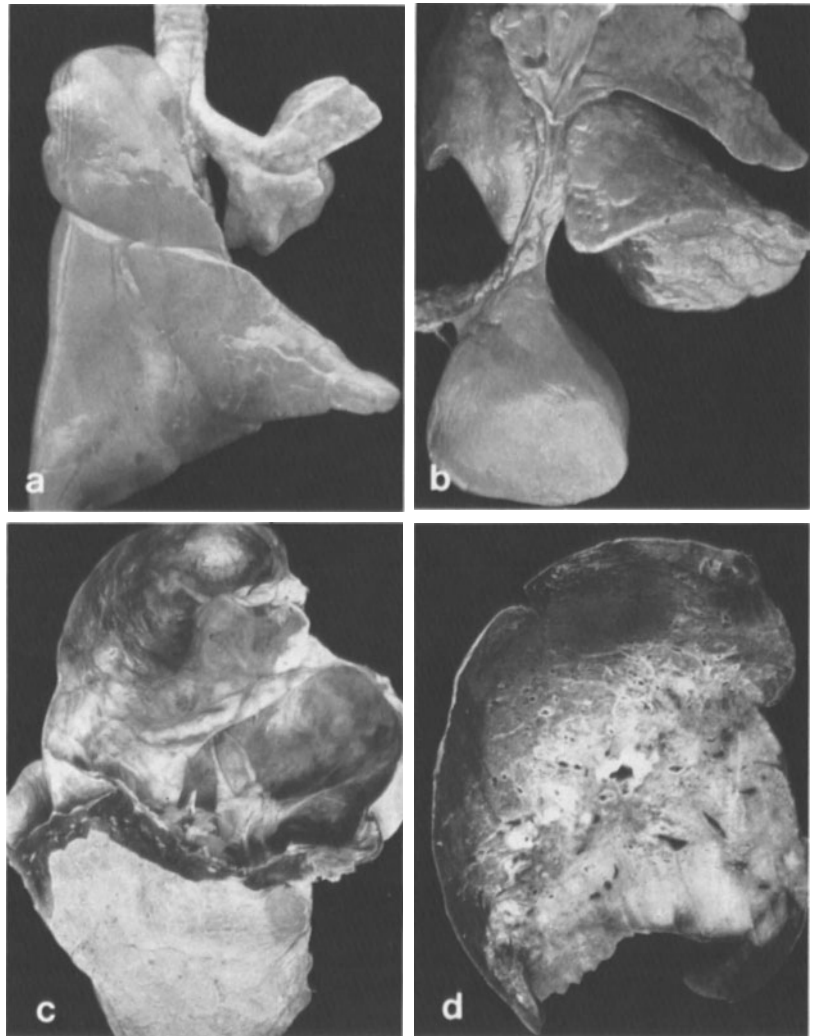
- einem doppel- oder einseitigen völligen Fehlen einer Bronchus- und Lungenanlage,
- einer rudimentären Bronchusbildung ohne Lungengewebe, schließlich in
- einem unvollständig entwickelten Bronchialsystem mit einer fleischartigen Masse fehlgebildeten Lungengewebes bestehen (*Schweregrade I–III* nach Schneider).

- Eine doppelseitige komplette Agenesie ist selten. Einseitige Agenesien betreffen häufiger die linke als die rechte Lunge. Der freibleibende Thoraxraum wird vom Herzen und Mediastinum ausgefüllt, die kontralaterale Lunge ist meist deutlich vergrößert. Die Patienten können ein normales Lebensalter erreichen, ein Teil der Fälle wird zufällig bei einer Röntgenuntersuchung oder sogar erst bei der Obduktion entdeckt.
- Bei inkompletten einseitigen Agenesien liegt dem Bronchusstumpf noch etwas unterentwickeltes Lungengewebe vom fetalen Typ an. Die Fehlbildungen sind mit Anomalien des Gefäßverlaufes verbunden.
- Hypoplasien werden ab Volumenreduktionen von mindestens über 30% gerechnet<sup>39</sup>. Mit Injektionstechniken kann eine Reduktion der Bronchusteilungsstufen erfaßt werden. Die Alveolarisierung kann reduziert sein. Bei dem *Scimitar-Syndrom* wird die hypoplastische rechte Lunge arteriell aus dem großen Kreislauf versorgt, und es besteht ein abnormer zwerchfellwärts breiter werdender venöser Abfluß in die V. cava inferior, der sich röntgenologisch ähnlich einem Türkensäbel darstellt.
- Eine Lungenhypoplasie besteht meist auch bei angeborenen Zwerchfelllücken infolge der Raumforderung durch in die Thoraxhälfte verlagerte Bauchorgane (Abb. 6.11 a). Zwerchfellhernien treten in einer Häufigkeit von 1:2000 bis 5000 Geburten auf und gehören damit zu den häufigeren Fehlbildungen von Lungen und Thorax. Eine Zwerchfellagenesie ist selten.

## Akzessorische Bronchien, Nebenlungen, Lungensequestration

Bei den Fehlbildungen des Tracheo-Bronchialbaumes ist zwischen *extra-* und *intrapulmonaler Lokalisation* zu unterscheiden.

- *Trachealdivertikel* entstehen aus blind endenden, vorwiegend rechtsseitig entwickelten Bronchialknospen.
- Aus Abspaltung und Verlagerung von Trachealepithel können sich paratracheal oder im Mediastinum *extrapulmonale Bronchuszysten* mit Wandanteilen entsprechend der Bronchialwand, z. T. mit Knorpelinseln, oder lediglich von Flimmerepithel ausgekleidete Zysten entwickeln. Sie sind gewöhnlich



**Abb. 6.11a–d.** Fehlbildungen der Lunge. **a** Hypoplasie der linken Lunge bei angeborener Zwerchfellücke mit Verlagerung von Bauchorganen in die linke Thoraxhälfte. **b** Thorakale Nebenlunge. **c** Große, leicht gekammerte Lungenzyste anstelle des Oberlappens. **d** Lungensequestration mit Pneumonie, akzessorische Arterie aus der thorakalen Aorta. 27-jähriger Mann, Operationspräparat

mit Flüssigkeit oder seromukösem Sekret gefüllt und können ihre Nachbarschaft durch Kompression beeinträchtigen und infiziert werden.

- *Akzessorische Bronchien* können Ausgangspunkt für *Nebenlungen* sein, die meist intrathorakal-basal (Abb. 6.11 b), nur sehr selten intraabdominal (mit Verbindung durch das Zwerchfell) liegen. Sie werden gewöhnlich von aus der Aorta entspringenden Arterien versorgt und weisen unterschiedlich ausdifferenziertes Alveolargewebe auf.
- Die *intraalobäre Lungensequestration* entspricht einer in den Lungenkörper gewöhnlich basal-dorsal eingefügten *Nebenlunge*. Auch hierbei erfolgt die Blutversorgung über eine Arterie, die aus der Aorta entspringt. Im separierten Abschnitt können sich auch Bronchuszysten bilden. Spätere Entwicklung entzündlicher Komplikationen ist häufig und gibt Anlaß zur Operation (Abb. 6.11 d).
- *Lappungsanomalien* sind *häufig*, haben aber keine funktionelle Bedeutung, sofern sie isoliert auftreten. Auch bei an sich regelrecht gestalteter Lappenbildung schneiden die Fissuren unterschiedlich tief hiluswärts ein.

### Atresie, Stenose, Ektasie

- *Tracheal- und Bronchialatresien* betreffen öfter nur kurze Abschnitte. Im nachgeschalteten Lungengewebe können sich Bronchiektasen mit massivem Schleimstau, später entzündliche Komplikationen ausbilden.
- *Stenosen* sind fast immer erworben; sie entstehen durch Kompression von außen, durch Lichtungseinengung infolge von Tumoren oder Narbenzug, heutzutage am häufigsten als Folge eines Intubationstrauma. Auch die sog. *weichen Stenosen (Tracheo- und Bronchomalazie)* sind gewöhnlich Folge einer Wandschädigung durch Kompression oder Entzündung, besonders einer solchen mit Knorpelabbau (*chondrolytische Perichondritis*<sup>24</sup>). Bei der *Tracheo-(Broncho-)pathia chondro-osteoplastica* kommt es zur Neubildung von Knorpel und Knochen in der Submukosa mit einer reibenartigen Gestaltung der Schleimhaut. Die Lichtungseinengung ist im allgemeinen gering und wirkt sich nur bei weiter Ausbreitung bis in die kleinen Bronchien aus. Die Ätiologie ist unklar, of-

fenbar handelt es sich nicht um einen tumorösen Prozeß. Eine *Säbelscheidentrachea* beruht auf meist altersbedingten Knorpelveränderungen<sup>22</sup>. Der Querdurchmesser ist stark vermindert, die Pars membranacea wird durch die Annäherung der Knorpel entspannt. Auch ihre funktionelle Bedeutung ist gering.

- *Diffuse oder partielle Ektasien* kommen besonders im Alter vor und betreffen vor allem die Pars membranacea, wodurch ein expiratorischer Kollapsmechanismus mit asthmaähnlichen Erstickungsanfällen ausgelöst werden kann.
- *Diffuse Bronchiectasien* vorwiegend in den beiderseitigen Lungenunterlappen sind im Gegensatz zur früheren Auffassung ihres angeborenen Charakters<sup>27,30</sup> ganz überwiegend *frühkindlich erworben* (▷ S. 572).
- Unklar bleibt die Ätiologie der *Tracheo-Bronchomegalie*, d.h. des seltenen *Mounier-Kuhn-Syndroms*<sup>36</sup>. Die dabei nachgewiesenen Veränderungen im Wandaufbau mit starker Verminderung der Elastika und der glatten Muskulatur können auch Folge einer chronischen Bronchitis der destruktiven Form (▷ S. 567) sein.

### Intrapulmonale Fehlbildungen

Als Folge örtlicher oder generalisierter Entwicklungshemmung bei der Ausdifferenzierung des Bronchialbaumes entstehen *unilokuläre*, meist große, oder *multilokuläre*, nicht selten wabenartige *zystische Fehlbildungen*, deren Lokalisation, Größe und Wandaufbau vom Zeitpunkt des Eintrittes der Störung während der Lungenentwicklung und der dabei erreichten Aufzweigungsgeneration im Bronchialbaum abhängig ist<sup>21,37,39,41</sup>.

### Solitäre Zysten

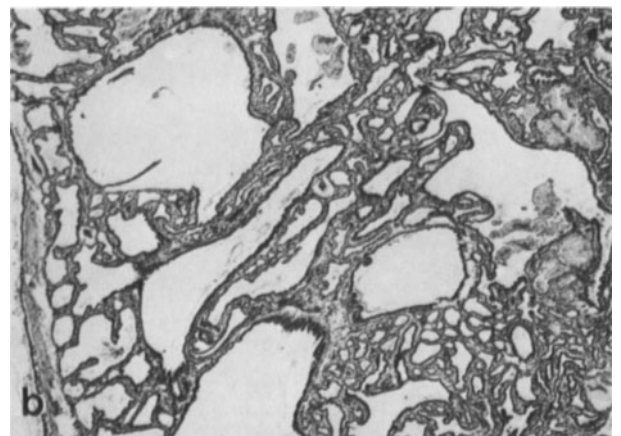
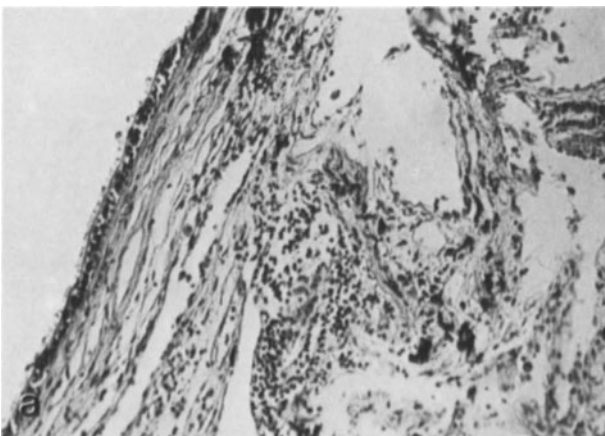
- Die *Sacklung* stellt den *Extremfall* der *völligen zystischen Umwandlung einer Lungenknospe* dar. In ähnlicher Weise kann auch nur ein *ganzer Lappen* betroffen sein (Abb. 6.11 c).
- *Lungen-(Bronchus-)Zysten* kommen in zentraler und peripherer Lage vor. Sie entstehen meist ebenfalls aus der Fehlentwicklung größerer Bronchien. Die Wand enthält oft noch Bronchuswandbestandteile, die Auskleidung erfolgt durch Flimmerepithel, das bei gesteigertem Innendruck abgeflacht sein kann (Abb. 6.12 a). Sie können als *offene Zysten* mit dem Bronchialbaum in Verbindung stehen und sind dann infektionsanfällig; *geschlossene* („stumme“) *Zysten*, die ihre Verbindung zum übrigen Bronchialsystem verloren haben, sind meist mit Flüssigkeit oder mehr schleimigen Massen gefüllt. Sog. *Blähzysten* können durch einen ventilartig wirksamen Bronchialanschluß rasch vergrößert werden und das umliegende Lungengewebe komprimieren.

Zysten dieser Art manifestieren sich besonders bei *älteren Kindern* und *jugendlichen Erwachsenen*. Sie sind gegen *erworbene Hohlraumbildungen* (besonders narbenbedingte oder bronchostenotische bullöse Emphyseme, Kavernen u.a.) *differentialdiagnostisch abzugrenzen*, die – zunehmend mit dem Alter – etwa 3/4 aller operierten „Zysten“ ausmachen<sup>20</sup>.

- *Enterogene intrapulmonale Zysten*, die von enteraler oder *gastraler Schleimhaut* ausgekleidet sind und gelegentlich sogar kleine Inseln von *Pankreasgewebe* enthalten, sind sehr selten.

### Multiple Zysten, polyzystischer Umbau

Multiple Zysten oder polyzystischer Umbau ganzer Lungen oder größerer Lungenabschnitte haben einen späteren teratogenetischen Beginn.



**Abb. 6.12a,b.** Intrapulmonale Fehlbildungen. **a** Wand einer größeren Bronchuszyste, mangelhafte Differenzierung des angrenz-

enden Lungengewebes. 19jährige Frau, Operationspräparat. **b** Adenomatoid-zystische Lungenfehlbildung. H.E. 4:1

- *Zysten vom peripheren Typ* treten gewöhnlich multipel auf, haben vielfach noch einen *bronchusähnlichen Wandaufbau*, sind unterschiedlich derbwandig und z.T. von mangelhaft differenziertem Lungengewebe umgeben. Das morphologische Spektrum ist breit. Es reicht von *gruppenweise angeordneten größeren Zysten* über sog. *Wabenlungen* bis zur sog. *fetalen Bronchiektasie*. Zumal bei letzterer Form stellt sich die Differentialdiagnose zur bronchiektatischen Form erworbener Lungenfibrosen, bei Begrenzung auf Lappen oder Segmente auch zur poststenotischen wabigen Bronchiektasie (▷ Abb. 6.17e).
- Die *adenomatoid-zystische Lungenfehlbildung* kommt *stets einseitig* und ganz überwiegend auf einen Lungenlappen begrenzt vor. Es handelt sich um eine *hamartomatöse Fehlbildung* (Abb. 6.12b), bei der sich aus überschießender Bronchus- und Bronchiolusentwicklung ein *kommunizierendes System* unterschiedlich großer *Hohl- und Spalträume* bildet [alte Bezeichnung: *angeborene Hyperplasie*, auch *kongenitaler (hamartomatöser) Lungentumor*]. Unter den nach Größe und Häufigkeit des Auftretens zystischer Hohlräume unterschiedenen 3 Subtypen<sup>18,38</sup> macht der *großzystische Typ I* etwa die Hälfte der Fälle aus, während der mit der stärksten Lungenvergrößerung einhergehende *duktulär-wabenartige Typ III* am seltensten gefunden wird.
- Die *bronchiolo-alveoläre Dysplasie* ist differentialdiagnostisch gegen kongenitale polyzystische Lungenveränderungen abzugrenzen. Es handelt sich hierbei um erworbene Veränderungen, die im Rahmen des postpartalen Atemnotsyndroms (*IRDS* ▷ S. 619) nach Langzeitbeatmung auftreten und im weiteren Verlauf des postpartalen Lungenwachstums zumindest teilweise wieder ausgeglichen werden können<sup>13,32</sup>.
- Bei dem *kongenitalen (lobären) Emphysem* besteht keine Fehlbildung der alveolären Strukturen, sondern eine chronische Überblähung, die am häufigsten durch nicht-entzündliche *Stenosen* im zuführenden Bronchus (abnormer Wandaufbau mit Knorpeldysplasie, Kompression z.B. durch abnormen Gefäßverlauf oder vergrößerte Lymphknoten, Verlegungen der Bronchuslichtung) verursacht wird und vorwiegend Neugeborene und Säuglinge, seltener Klein- und Schulkinder, dabei häufiger Knaben, befällt. Betroffen ist nahezu ausschließlich nur ein Lappen, in etwa der Hälfte der Fälle der linke Oberlappen. Bei gut einem Drittel der Kinder bestehen weitere *Begleitmißbildungen*, vor allem des *Herzens*. Die Verdrängung des übrigen Lungengewebes und Verlagerung des Mediastinums zwingt häufig zur Notoperation.
- 1971 wurde durch morphometrische Messungen<sup>28</sup> ein Zustand überschießender numerischer Hyperplasie („*Polyalveolose*“, „*alveolärer Gigantismus*“) als lappenbegrenzte Fehlbildung vom Krankheitsbild des kongenitalen Emphysems abgetrennt.
- Die seltene *kongenital-zystische Lymphangiektasie* ist differentialdiagnostisch durch eine bevorzugte subpleurale und interlobäre Lokalisation, *histologisch* durch *massiv ausgeweitete Lymphbahnen* mit flacher auskleidender Endothelschicht in einem dünnen Netz elastischer und kollagener Fasern zu erkennen. Häufig besteht ein *Zusammenhang* mit einem *Herzfehler* und *Pulmonalvenenanomalien*. Der größte Teil der Kinder stirbt noch im Neugeborenen- bis frühen Säuglingsalter.

## Fehlbildungen der Lungengefäße

- Die *Aplasie einer Lungenarterie* ist sehr selten. Die zugehörige Lunge ist meist hypoplastisch und zugleich fehlgebildet, gleichzeitige Herzmißbildungen sind häufig. Die Blutversorgung erfolgt über die Bronchialarterie und häufig zusätzliche Äste des großen Kreislaufes. Gelegentlich kommen auch umschriebene *zirkuläre Stenosen* vor. Als Folge des hohen systemischen Blutdruckes können rezidivierende intraalveoläre Blutungen auftreten<sup>37</sup>; bei einem Teil der Patienten entwickelt sich eine pulmonale Hypertonie.
- Bei *erworbenen Verschlüssen eines Pulmonalarterienstammes* nach überlebter Embolie kann durch vermehrten Ausbau der Bronchialarterienzirkulation das Lungengewebe erhalten bleiben und röntgenologisch das Bild der „*einseitig hellen Lunge*“ resultieren.
- *Hypoplasien* kommen bei *Pulmonalklappenstenosen* vor und betreffen häufiger den Pulmonalarterienstamm und beide *Hauptäste*. Hypoplasien *peripherer Äste* sind meist mit Hypoplasie und Parenchymfehlbildungen des betroffenen Lungenabschnittes verbunden.
- *Fehlbildungen im venösen Gebiet* kommen häufiger als arterielle Fehlbildungen vor und werden bei 0,7% der Kinderobduktionen beobachtet<sup>42</sup>. Die *Atresie* vor der Einmündung in den linken Vorhof kann zum Bild des *Cor triatriatum* führen, indem sich bei Persistenz einer gemeinsamen Lungenvene eine vorhofartige Venektasie neben dem Vorhof entwickelt, die mit diesem meist nur in einer eng umschriebenen Verbindung steht und sich als schwerwiegende Stenose für den Lungenblutabfluß auswirkt. Bei Atresien bilden sich gewöhnlich *venöse Kollateralkreisläufe* zu den broncho-pulmonalen Venenplexus aus. Der Blutrückstau in der Lunge kann zum Bild der „*Pulmo cardialis*“ (▷ S. 604) führen.
- *Lungenvenenfehlmündungen* können *total* oder *partiell* entwickelt sein und das Lungenblut direkt oder indirekt dem *linken Herzvorhof* zuführen. Abnorme venöse Verbindungen können einseitig auch zu einer persistierenden linken oberen Hohlvene, rechts zur unteren Hohlvene bestehen.

- *Arterio-venöse (A-V-)Fisteln* sind in der Mehrzahl der Fälle angeboren, manifestieren sich im allgemeinen aber erst in späteren Jahren<sup>33</sup>. Sie treten *meist solitär* auf und entstehen aus einer *Persistenz kapillärer Anastomosen*, die sich schließlich zu vorwiegend subpleural in den Unterlappen gelegenen sackartigen Bluträumen mit arteriellem Zufluß und venösem Abfluß umbilden. Bei hohen Shuntvolumina können sie eine starke Kreislaufbelastung bewirken. Meist *multiple kapilläre teleangiektatische arterio-venöse Fisteln* entwickeln sich als pulmonale Manifestation eines M. Osler.

## Literatur

- 1.–12. Weiterführende Literatur (▷ S. 525)
13. Blagney M, Kerem E, Whyte H, O'Brodovich H (1991) Bronchopulmonary dysplasia: improvement in lung function between 7 and 10 years. *J Pediatr* 118:201
14. Boyden EA (1977) Development and growth of the airways. In: Hodson WA (ed) *Development of the lung. Lung biology in health and disease*, vol VI. M Dekker, New York
15. Bucher U, Reid L (1961) Development of the intrasegmental bronchial tree: the pattern of branching and development of cartilage at various stages of intrauterine life. *Thorax* 16:207
16. Burri PH (1988) Development and regeneration of the lung. In: Fishman AP (ed) *Pulmonary diseases and disorders*. MacGraw-Hill, New York
17. Cagle PT, Thurlbeck WM (1988) State of the art. Postpneumectomy lung growth. *Am Rev Resp Dis* 138:1314
18. Dijk C van, Wagenvoort CA (1973) The various types of congenital adenomatoid malformation of the lung. *J Pathol* 110:131
19. Engel St (1950) *Die Lunge des Kindes*. Thieme, Stuttgart
20. Friemann J, Schill D, Müller K-M (1991) Operierte Lungenzysten – pathologische Anatomie und Differentialdiagnose. *Atemw Lungenkrankh* 17:192
21. Giese W (1960) Atemorgane. In: Kaufmann E, Staemmler M (Hrsg) *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, 11. u. 12. Aufl., Bd II/3. de Gruyter, Berlin
22. Hart C, Mayer E (1928) Kehlkopf, Luftröhre und Bronchien. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd III/1. Springer, Berlin
23. Hartung W (1975) Pathologische Anatomie der Lungenfehlbildungen. *Thoraxchir* 23:194
24. Hartung W (1983) Krankheiten des Bronchialsystems. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge I*, p 179. *Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 16/I. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
25. Hayek H v (1970) *Die menschliche Lunge*, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
26. Herbst R (1983) Entwicklungsgeschichte. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge I*, p 101. *Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 16/I. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
27. Hilpert P (1979) Bronchiektasie, Klinik. In: *Handbuch der inneren Medizin*, 5. Aufl., Bd IV/2. Springer, Berlin Heidelberg New York
28. Hislop A, Reid L (1971) New pathological findings in emphysema of childhood:
  1. Polyalveolar lobe with emphysema. *Thorax* 25:682
  2. Overinflation of a normal lobe. *Thorax* 26:190
29. Hodson WA (ed) *Development of the lung. Lung biology in health and disease*, vol VI. M Dekker, New York
30. Kartagener M (1956) Die Bronchitiden. Die Bronchiektasen. In: *Handbuch der inneren Medizin*, 4. Aufl., Bd IV/2. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
31. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM (1984) Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Resp Dis* 129:607
32. Margraf LR, Tomaszewski JF, Bruce MC, Dahms BB (1991) Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Resp Dis* 143:391
33. Moyer JH, Glantz G, Brest AN (1962) Pulmonary arteriovenous fistulas. *Am J Med* 32:417
34. Müller H (1928) Mißbildungen der Lunge und Pleura. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd III/1. Springer, Berlin
35. Rau B, Branscheid D, Vogt-Moykopf J (1990) Angeborene Lungenanomalien-Symptome, Diagnostik, Therapie. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir* 4:47
36. Schoor J van, Joos G, Pauwels R (1991) Tracheobronchomegaly – the Mounier-Kuhn syndrome: report of two cases and review of the literature. *Eur Respir J* 4:1303
37. Spencer H (1977) *Pathology of the lung*, 3rd edn, vol 1. Pergamon Press, Oxford
38. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM (1977) Congenital adenomatoid cystic malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 8:155
39. Stocker JT (1988) Congenital and developmental diseases. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
40. Thurlbeck WM (1982) Postnatal growth of the human lung. *Thorax* 37:564
41. Thurlbeck WM (1995) Lung growth and development. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
42. Vogel M (1983) Mißbildungen und Anomalien der Lunge. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge I. Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 16/I. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, p 125
43. Zellner TB, Caduff JH, Pfenninger J, Burri PH (1987) The postnatal development and growth of the human lung. I. Morphometry. *Resp Physiol* 67:247

## Bronchitis, Asthma, Emphysem, Atelektase

Die entzündlichen Erkrankungen der Atemwege gehören bei Einbeziehung der „grippalen“ Infekte zu den *häufigsten Erkrankungen überhaupt*. Die meisten Menschen machen jährlich mehrere Attacken durch, die in der Regel ohne weitere Folgen ausheilen.

Aber auch die *chronischen Erkrankungen* haben in den letzten Jahrzehnten weltweit, besonders in den industrialisierten Staaten, *zugunommen*<sup>5,43,55,56,117,118,190,232</sup>. Sie stehen an *5. Stelle aller Krankmeldungen* und tragen erheblich zu dem Bestand an *Frühberentungen* bei; dadurch haben sie auch eine *erhebliche wirtschaftliche Bedeutung* gewonnen.

Die *Häufigkeitsangaben* bei weltweiten Vergleichen beruhen vielfach auf der einfachen *Definition der*

WHO (▷ S. 564; ausführliche *epidemiologische Studien* sind dagegen auf *klinische Untersuchungen* einschließlich zugehöriger Funktionsdiagnostik gestützt.

Ein *führendes klinisches Symptom* ist die *obstruktive Ventilationsstörung*, deren Schweregrad auch wesentlich das weitere Schicksal des Patienten bestimmt. Sie tritt nicht nur als *Folge von Erkrankungen der Atemwege* auf, sondern ist oft auch *Folge von Erkrankungen des respiratorischen Parenchyms*, insbesondere von *Emphysem*, das sich häufig im Zusammenhang mit Atemwegserkrankungen entwickelt.

*Chronische Bronchitis, Asthma und Emphysem bilden oft einen so eng zusammenhängenden Krankheitskomplex, daß man in der Klinik dazu übergegangen ist, von der chronischen (unspezifischen) obstruktiven Lungenerkrankung (COPD = „chronic obstructive pulmonary disease“ bzw. GOLD = „chronic obstructive lung disease“) zu sprechen.*

Auch im pathologisch-anatomischen Schrifttum wird dieser Krankheiten-Komplex zunehmend in einem gemeinsamen Kapitel abgehandelt<sup>2,11,222</sup>, wobei jedoch die Einzelkomponenten hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Ätiologie und Morphologie und ihrer teilweise bestehenden pathogenetischen Zusammenhänge auch im Hinblick auf die unterschiedlichen therapeutischen und prognostischen Konsequenzen so deutlich wie möglich herausgearbeitet werden müssen. Auf die Schwierigkeiten, die sich durch die international festgelegten Definitionen von chronischer Bronchitis, Asthma und Emphysem ergeben, wird in den einzelnen Teilkapiteln hingewiesen.

## Akute Atemwegsentzündungen

### Akute Tracheobronchitis

Die akuten Entzündungen haben die Tendenz, sich über den *gesamten Respirationstrakt*, wenn auch mit unterschiedlicher Schwerpunktlokalisation (*Rhinopharyngitis, Laryngotracheitis, Tracheobronchitis* und *Bronchiolitis*), auszubreiten<sup>2,5,7,11,65,79</sup>. *Isolierte Bronchiolitiden* treten v. a. im *Kindesalter*, aber auch wieder im *Greisenalter* auf. Ihre Sonderstellung ergibt sich aus den häufigen begleitenden Ventilationsstörungen und Übergängen in Pneumonien. Die größte Anzahl der akuten Erkrankungen aber spielt sich im Rahmen der jahreszeitlich gehäuften „*banalen*“ *Erkältungskrankheiten* ab und bleibt – mit Ausnahme der echten Grippe in Epidemiezeiten – ohne wesentliche Bedeutung für den Pathologen (Bedeutung für die Entstehung der chronischen Bronchitis, ▷ S. 565).

**Ätiologie, Pathogenese.** Ganz im Vordergrund stehen die *aerogenen Infektionen*, gelegentlich in Kombination mit *thermischen* oder *chemischen Schädigungen*.

- *Virusinfektionen* liegen bei etwa 90% der Fälle vor<sup>18,149,202,238</sup>. Es kommen v. a. *Myxoviren* (Influenza A, B, C, Parainfluenza, RS-Virus, Masernvirus), *Adenoviren*, bei etwa 1–5% *Mykoplasmen* oder die Erreger der Ornithose bzw. des Q-Fiebers in Betracht.

Sie sind oft nur durch *örtliche Zirkulationsstörungen* und eine *relativ geringe lymphozytäre Infiltration* der Schleimhaut gekennzeichnet, eine Sekretionsstörung wird oft nicht deutlich („*trockener Katarrh mit Reizhusten*“).

Charakteristisch ist der *Epithelbefall*, der v. a. die Flimmerzellen betrifft. Epithelläsionen, die durch eine spätere reparative Metaplasie<sup>176</sup> noch über längere Zeit erkennbar bleiben können, bereiten den Boden für bakterielle Sekundärinfektionen. Diese trüben v. a. die sonst meist günstige Prognose.

Der Virusbefall führt zu pathognomonischen Zellveränderungen:

*Synzytiale Riesenzellen* im Bronchial- und Alveolarepithel treten bei Maserninfektionen auf, weiter sind *intranukleäre* (Adenovirus, Herpes simplex, Varizellen, Zytomegalie) oder *intrazytoplasmatische* (Masern, Ornithose) *Einschlußkörper* charakteristisch, die mit einkerniger Riesenzellbildung verbunden sein können (▷ auch bei Pneumonien, S. 631).

Nach einigen Tagen wird die weitere Virusausbreitung durch *Interferon* gehemmt; später bilden sich *spezifische Antikörper*, auf welche die klinische Diagnostik gestützt werden kann.

- Neben dem aerogenen Infektionsmodus kommen auch *hämatogene Infektionen* als sog. *Ausscheidungsbronchitis* im Zuge von *Virämien* vor (z. B. Masern, andere Viruserkrankungen wie Coxsackie-Infektionen, Poliomyelitis, Herpes simplex, Varizellen, Zytomegalie; bakteriell besonders Typhus).
- *Chemische Schädigungen* werden durch *Nebel, Dämpfe* und *Stäube* hervorgerufen. Im Rahmen der *Luftverschmutzung* spielt *Schwefeldioxid* eine Rolle<sup>154,190</sup>, besonders gefährlich sind die sog. *Smogwetterlagen* mit ihren hohen Konzentrationen an Schadstoffen. Aber auch das *inhalative Rauchen* („*private air pollution*“) spielt eine Rolle. Unter den *beruflichen Noxen*<sup>59</sup> sind v. a. *Nitrosogase, Ammoniak, Formalin* in hohen Konzentrationen zu nennen, die – ähnlich wie Kampfstoffvergiftungen – von schweren nekrotisierenden Entzündungen mit Dauerschäden, besonders in den kleinen Bronchien und Bronchiolen, gefolgt sein können.
- *Bakterielle Sekundärinfektionen* gewinnen für den weiteren Verlauf besondere Bedeutung<sup>18,149</sup>. Sie sind meist durch das Auftreten eines reichlicheren mukopurulenten Sputums gekennzeichnet. Nur bei etwa 10% der Fälle liegen primäre bakterielle Infektionen vor. Unter den bakteriellen Erregern haben *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Micrococcus catarrhalis* und *Streptococcus pneumoniae* Bedeutung,

seltener *Corynebacterium diphtheriae*, *E. coli* und andere Eitererreger.

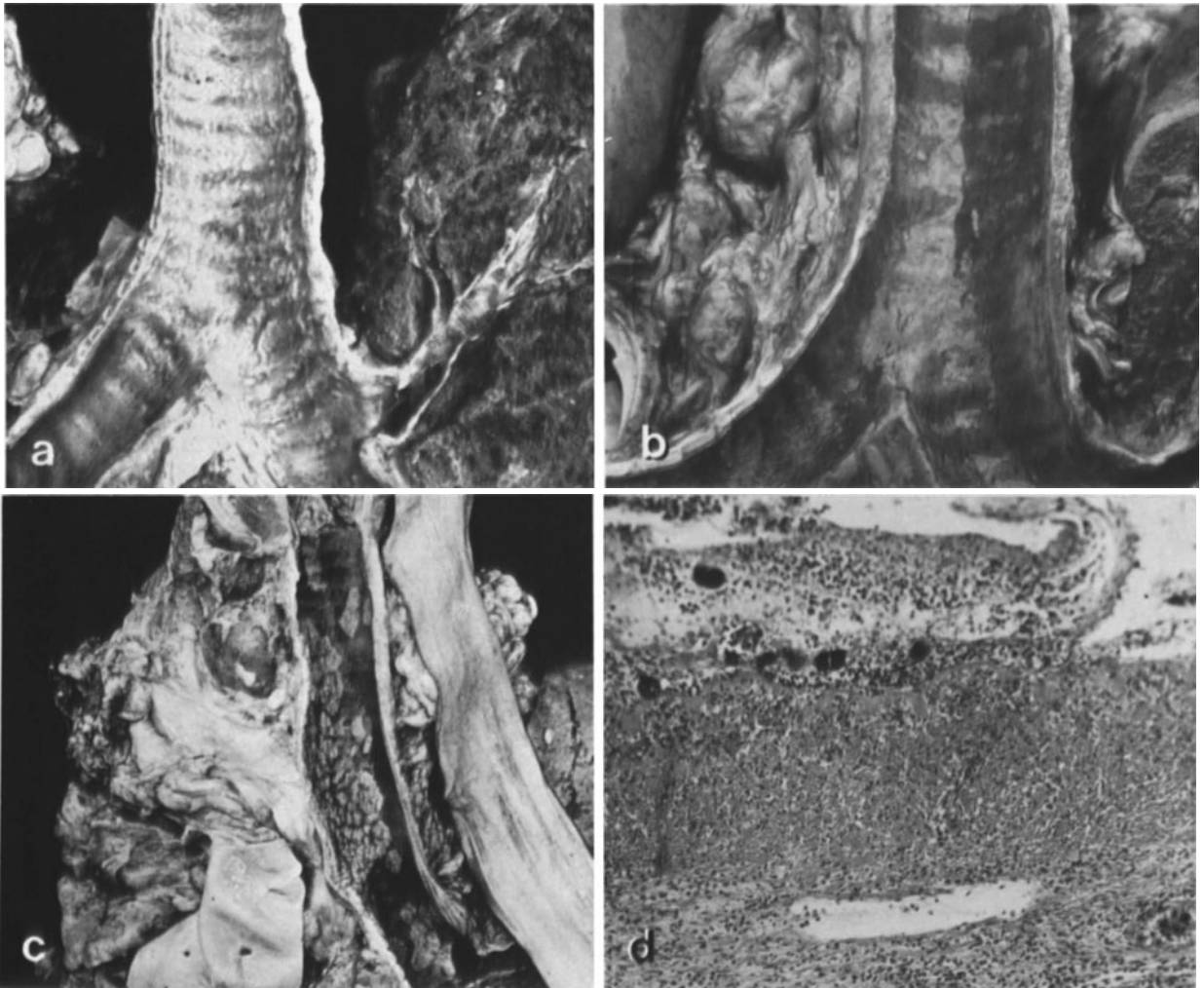
- *Fehlende Immunisierung* soll für die hohen Erkrankungszahlen im Kindesalter verantwortlich sein, wie auch ganz allgemein einem lokalen Mangel an Sekret IgA Bedeutung zugemessen wird<sup>67,106</sup>.
- *Vorerkrankungen der Lunge*, v.a. das Emphysem, stellen im hohen Lebensalter eine Begünstigung dar.

**Morphologische Formen.** Das morphologische Bild der akuten Entzündungen hängt von der *Schwere der Infektion*, *Art der Erreger* und *Resistenz des Betroffenen* ab<sup>1,2,4,8,10,11,65,81</sup>. Es ist in Trachea und großen Bronchien gleich; Bronchiolitiden (▷ S. 570).

- *Bronchitis catarrhalis*, *Bronchitis mucopurulenta*: Der entzündliche Prozeß beginnt mit einer *Zirkulationsstörung* (Schleimhautschwellung und -rötung), es kommt zu einer vermehrten *dünnflüssig-schleimigen Sekretion*, zu der sich alsbald *seröses Exsu-*

*dat* beimischt, das durch das in seinem Verband gelockerte *Epithel* in die Lichtung übertritt (▷ Abb. 6.14 a). Mit zunehmender *Leukozytenbeimischung* wird das Spurum purulent. Verlegungen der Bronchuslichtungen können zu Belüftungsstörungen führen.

- *Bronchitis fibrinosa (pseudomembranacea)*: Das gerinnende fibrinogenreiche Exsudat bildet der Basalmembran aufliegende flächenhafte *Pseudomembranen*. In der Trachea und den größeren Bronchien können sich *röhrenförmige Ausgüsse* bilden, die später abgehustet werden (Abb. 6.13 c). Bei descendierender Entzündung kann es zu ausgedehnteren *Verlegungen kleiner Bronchien und Bronchiolen* mit Erstickungsgefahr kommen. Die schwersten Formen werden bei der *Diphtherie* beobachtet.
- *Bronchitis ulcerosa*, *Bronchitis necroticans*: Primäre, oft flächenhafte Nekrosen können Folge der Inhalation toxischer Substanzen sein; bei der schwe-



**Abb. 6.13.** **a** Tracheopathia chondro-osteoplastica. Reibeisenartige Schleimhautoberfläche. **b** Grippe-Tracheitis: Hochrote, lackartig glänzende Schleimhaut. Akuter tödlicher Krankheitsverlauf. **c** Fibrinös-pseudomembranöse Tracheitis mit breiten

Fibrinauflagerungen auf der Schleimhautoberfläche. **d** Ulzerös-nekrotisierende Tracheitis mit flächenhaften Schleimhautnekrosen und entzündlicher Schorfbildung. H.E. 12:1



ren viralen und bakteriellen Infektion stellen sie den schwersten entzündlichen Schädigungsgrad dar. *Oberflächliche Nekrosen* werden abgestoßen und oft zunächst metaplastisch reepithelisiert. *Tiefe Nekrosen* führen zu *Ulzerationen*, die nur unter *Narbenbildung* abheilen können.

### Sonderformen

- (*Echte*) *Grippe (Influenza)*: Diese Infektionskrankheit, die endemisch in kleinen Wellen und in größeren Zeitabständen (zuletzt 1958) *pandemisch* mit mehr oder weniger hoher Mortalität auftritt, geht mit einer *hochroten*, oft von kleinen *Blutungen* durchsetzten *Schwellung der Trachealschleimhaut* einher (Abb. 6.13 b). Das Epithel wird nekrotisch, Fibrinausschwitzungen bilden die besonders charakteristischen sog. *kleieförmigen Beläge*. Bei den perakuten Verläufen kann dies der einzige Obduktionsbefund neben den Zeichen einer *allgemeinen toxischen Kreislaufstörung* mit massivem, meist hämorrhagischem Lungenödem sein. Das Grippevirus kann auch zu einer *vorwiegend interstitiellen Pneumonie* führen; häufiger sind bakterielle Superinfektionen, die dann den weiteren Verlauf bestimmen.
- *Keuchhusten (Pertussis)*: Bei dieser Laryngotracheobronchitis des Kindesalters, deren Erreger das gramnegative Stäbchenbakterium *Bordetella pertussis* ist, besteht im *katarrhalischen Stadium* eine Dyskrie mit einem bakterienreichen, leukozytenarmen, hochviskösen Sekret. Im *Stadium convulsivum* geht die Schleimsekretion zurück, auch die Bakterien schwinden. Die typischen Hustenanfälle mit Apnoe und Zyanose beruhen auf einer spastischen Kontraktion der Glottis und Bronchialmuskulatur, die sich unter keuchender Inspiration löst.  
Bei *schweren Infektionen* kommen *flächenhafte Schleimhautnekrosen* und eine stärkere *lymphoplasmazelluläre Infiltration* vor. Auch kommt es nicht selten in der Peripherie zu einer *interstitiellen peribronchiolären Pneumonie*. Neben ventilatorischen Verteilungsstörungen durch Schleimverlegung wird die *destruierende Bronchiolitis* und *vernarbende Peribronchiolitis* öfter Ausgangspunkt für die Entwicklung von *Bronchiektasen* (▷ S. 573).
- *Putride Bronchitis*: Bei dieser Form, die besonders bei Bronchiektasen vorkommt, spielen *anaerobe Keime* eine Rolle. Der stinkende, oft zu den sog. *Dittrich-Pfröpfen* eingedickte Bronchusinhalt besteht aus Zelldetritus, Fibrin, Leukozyten und Bakterienrasen. Ursache können auch Aspirationen sein, die dann häufiger zur *Aspirationspneumonie* und *Lungengangrän* führen.

### Chronische obstruktive Lungenerkrankung

Ehe auf die Teilkomponenten dieses *funktionell definierten Krankheitskomplexes* – chronische Bronchitis,

Asthma, Emphysem und Atelektase – eingegangen wird, sollen die Mechanismen und Folgen obstruktiver Störungen kurz charakterisiert werden.

*Obstruktion bedeutet in erster Linie Erhöhung der vornehmlich expiratorischen Strömungswiderstände in den Atemwegen mit der Folge unzureichender und oft ungleichmäßiger Belüftung des Alveolarraumes, erhöhter Atemarbeit (Leitsymptom Dyspnoe), Einschränkung der Vitalkapazität unter Verschiebung der Teilvolumina der Lungenluft, geminderten Gasaustauscheffekt (Leitsymptom Zyanose) und Rückwirkungen auf den Lungenkreislauf (pulmonale Hypertonie, Cor pulmonale)*<sup>5,6,11,12,79,232</sup>

- Die *Strömungswiderstände* werden bei ruhiger Atmung ganzkörperplethysmographisch als *Resistance (R<sub>t</sub>)* gemessen und betragen normal bis 3,5 cm H<sub>2</sub>O/l/s; sie sind von der Atemfrequenz, der Atemlage und von der Dimensionierung des Bronchialsystems abhängig und können im Krankheitsfall, am stärksten im Asthmaanfall, bis weit über 40 cm H<sub>2</sub>O/l/s ansteigen. Technisch einfach zu messen, daher klinisch gebräuchlich und auch bei der Patientenselbstüberwachung eingesetzt, ist die *expiratorische Spitzenströmungsgeschwindigkeit* („*peak flow*“ in l/s) bzw. der *maximale Ausatemstoß in der ersten Sekunde* („*Tiffeneau-Test*“, *forced expiratory volume, FEV<sub>1</sub>* in Prozent der *Vitalkapazität*); diese Werte werden unter atemmechanisch besonderen Bedingungen (positiver Intra-thorakaldruck) gewonnen, so daß ein Bronchialkollaps als limitierender Faktor auftreten kann, wobei ein z. B. durch Emphysem bedingter Elastizitätsverlust der Lunge Bedeutung gewinnen kann<sup>79b</sup>. Die meisten vergleichenden klinisch-pathologischen Studien beziehen sich auf diese Werte.
- Hinsichtlich der *Lungenluftvolumina* wird die Atemlage bei durch Obstruktion überblähter Lunge inspirationswärts verlagert. Diese Verlagerung ist nach einem Asthmaanfall reversibel. Bei Emphysem dagegen führt der Verlust an elastischer Retraktionskraft zu einer irreversiblen *Erhöhung der Atemmittellage* (*funktionelle Residualkapazität, FRC*), vor allem aber zu einer stärkeren *Zunahme des Residualvolumens (RV)*, wodurch die Vitalkapazität eingeschränkt wird. Die Weitstellung des Emphysemthorax und die Tiefstellung und Minderbeweglichkeit des Zwerchfells sind eine weitere Folge (▷ S. 578).
- Die Beeinträchtigung der Gesamtlungenfunktion wird in erster Linie aus den *Blutgaswerten* abgelesen (▷ S. 550). Ein spezieller Hinweis auf Verluste an respiratorischem Parenchym kann mittels des *CO-Transferfaktors* gewonnen werden. An der Genese der *pulmonalen Hypertonie* wird der alveo-

lären Hypoventilation die Hauptbedeutung beigemessen; bei stärkerem Gewebsabbau dürften auch die Einschränkung des Gefäßbettes und die Übertragung abnormer Intrapulmonaldrücke eine gewisse zusätzliche Bedeutung gewinnen.

In der Ätiologie von *chronischer Bronchitis* und *Emphysem* – dem Asthma der Atopiker kommt hier eine besondere Rolle zu – spielt das *Rauchen* eine so wesentliche Rolle, daß zumal in neueren anglo-amerikanischen Arbeiten der Begriff „*smoker's lung*“ fast synonym zur chronisch obstruktiven Lungenerkrankung angewendet wird.

In einer neueren Studie<sup>26</sup> wurden die Anteile an den Erkrankungen mit chronischer Atemwegsobstruktion für Asthma/asthmoide Bronchitis (*Atopiker*) mit 23,1%, der Bronchitiker und/oder Emphysematiker (*nicht-atopische Raucher*) mit 38,5% und der „Mischformen“ mit 38,4% bestimmt; die *Prognose der Asthmatiker* war dabei mit im Mittel 5 ml Jahresverlust an FEV wesentlich günstiger als bei den *Bronchitikern/Emphysematikern* mit 70 ml pro Jahr.

## Chronische Bronchitis

**Definition.** Im Interesse weltweiter Untersuchungen einschließlich der Länder noch minderen medizinischen Standards wurde von der WHO eine pragmatische Definition vorgeschlagen und allgemein akzeptiert<sup>33,91,147</sup>.

Eine chronische Bronchitis liegt vor, wenn eine vermehrte Schleimsekretion an den meisten Tagen, mindestens aber während 3 Monaten in jedem von 2 aufeinanderfolgenden Jahren vorhanden ist.

**Epidemiologie.** Diese auf die *funktionellen Kardinalsymptome Husten* und *vermehrter Auswurf* gestützte Definition birgt erhebliche *Unzulänglichkeiten* in sich:

- Sie führt in *epidemiologischen Studien* zu *sehr hohen Erkrankungszahlen*, die *über die tatsächliche Bedeutung hinausgehen*, weil sie die unterschiedlichen Krankheitsformen und deren ganz unterschiedliche Prognose nicht berücksichtigt. So wurden z. B. im *Ruhrgebiet* und seiner ländlichen Umgebung *Husten* und *vermehrter Auswurf* bei bis zu 30% der Männer und über 10% der Frauen gefunden<sup>190</sup>, von denen der überwiegende Teil nicht in den klinisch schwerwiegenden Krankheitszustand der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung gelangt<sup>6,65,79a</sup>.
- Die *morphologische Diagnostik* wurde eine Zeit lang stark auf den Nachweis von Zeichen der *Hyper- und Dyskrie* eingengt und die Bedeutung der Entzündung und der entzündlichen Wandschäden auch von den Morphologen weniger beachtet.

In der Klinik ist man deshalb vielfach dazu übergegangen, die *chronische nicht-obstruktive Bronchitis*, die vorwiegend die katarrhalische Form („*simple chronic bronchitis*“) betrifft, von der *obstruktiven chronischen Bronchitis* mit den zugehörigen Komplikationen und ungünstigen klinischen Verläufen zu trennen<sup>5,117,232</sup>; davon abzugrenzen ist das *allergische (extrinsische) Asthma* der Atopiker<sup>60</sup>, sofern nicht *Mischformen* vorliegen.

In den *USA* wurden 1986 insgesamt 71 099 Todesfälle an chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung mit einem *Geschlechterverhältnis* von 1,8:1 zu ungunsten der Männer registriert<sup>47</sup>; dabei bestanden *starke regionale Unterschiede* zwischen den einzelnen Staaten (Wyoming 49,0/100 000, Hawaii 16,9/100 000). Für Deutschland rechnete man im allgemeinen mit einer *Inzidenz wesentlicher chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen* von 3–8% bei Männern und unter 1% bei Frauen. Jedoch haben die Untersuchungen der *Görlitzer Studie*<sup>153</sup> bei einer *Obduktionsrate* von 96,5% für die *Erkrankungen der Atmungsorgane* mit 13,4% bei Männern und 13,0% bei Frauen *recht hoch erscheinende Werte* ergeben. Die großen Differenzen in den statistischen Angaben beruhen auf hoher Selektion bei niedrigen Obduktionsraten und auf der großen Unzuverlässigkeit von Totenscheindiagnosen.

**Ätiologie.** *Rauchen und chronische Bronchitis:* Unter allen exogenen Faktoren ist das *inhalative Rauchen*, speziell *Zigarettenrauchen*, als *wichtigster ätiologischer Faktor* für die Entwicklung der chronischen Bronchitis einschließlich ihrer Komplikationen, besonders des *Emphysems*, nachgewiesen<sup>5,43,87,121,224,232</sup> u. v. a.

Die Frequenz einer *chronischen Bronchitis* (WHO-Kriterien) wurde zu 5% bei *Nichtrauchern*, 20% bei *Geringrauchern* (bis 14 Zig/Tag) und 30% bei *Rauchern* (15 und mehr Zig/Tag) gefunden; *Industriearbeiter* wiesen etwa jeweils doppelt so hohe Werte auf<sup>224</sup>. Nach den umfangreichen *Untersuchungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft*<sup>43</sup> ist bei starken Rauchern eine chronische Bronchitis über doppelt so häufig wie bei Nichtrauchern; ihre Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter auf bis zu 75% der *Raucherkollektive* gegenüber nur 37% der *Nichtraucher*. Die mittleren arteriellen Sauerstoffdrücke nehmen in Abhängigkeit von der Menge des Tabakkonsums in allen Altersklassen signifikant ab, der forcierte expiratorische Atemstoß (FEV<sub>1</sub>) ist reduziert, das sog. closing volume erhöht, während bei ruhiger Atmung oft keine Erhöhung der Atemwegswiderstände nachweisbar ist<sup>232</sup>.

Gleiche Befunde sind an *isolierten Lungen* zu erheben, zusätzlich eine vermehrte frequenzabhängige Abnahme der dynamischen Compliance<sup>240</sup>. Diese Be-

funde gelten als typisch für eine *frühe Erkrankung der kleinen Atemwege* („*small airways disease*“). Entsprechend findet man entzündliche Veränderungen mit Dilatationen im Bereich *terminaler* und *lobulärer Bronchiolen* bis hin zum *zentrolobulären Emphysem*<sup>81,87,240</sup> (▷ S. 580). Verstärkter Makrophagenzerfall (sog. *Rauchermakrophagen*, ▷ Abb. 6.7e) mit erhöhter örtlicher enzymatischer Aktivität kann als Ursache dieser Veränderungen angenommen werden<sup>100</sup>. Weiter wird morphologisch eine starke Belastung des Reinigungsapparates an einer *Hyper- und Dyskrie* erkennbar. Im Zigarettenrauch hat man mit etwa 300 Mio. Partikel/cm<sup>3</sup> zu rechnen<sup>176</sup>.

Von klinischer Seite werden die Beziehungen zwischen dem Rauchen und der chronischen obstruktiven Bronchitis teilweise insofern als problematisch angesehen, als die „obstruktionsrelevanten“ Anteile des Bronchialsystems weniger betroffen seien<sup>60,165,232</sup>. Daß nach morphologischen Befunden jedoch ein nachweisbarer Gewebsschaden an kritischer Stelle im Stiel des Azinus vorliegt, steht außer Zweifel, auch konnte an isolierten Lungen nachgewiesen werden, daß Schäden dieser Art das Symptom Obstruktion bei Atemstoßtests bewirken können<sup>79b,184</sup>.

**Sonstige ätiologische Faktoren.** Entsprechend der großen klinischen Bedeutung wurden zunächst besonders in Großbritannien umfangreiche Untersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse im wesentlichen auch in den übrigen industrialisierten Ländern bestätigt wurden (Übersichten<sup>31,43,55,56,190,222,232</sup>).

- **Luftverschmutzung:** Ihre Bedeutung geht aus den sog. *Smogkatastrophen* hervor; doch handelt es sich hierbei hauptsächlich um *akute toxische Einflüsse*, die zu *Exazerbationen vorbestehender Atemwegserkrankungen* mit zeitlich begrenzter Übersterblichkeit führten. Die Angaben über die relative Häufigkeit chronischer Bronchitis z.B. zwischen Stadt- und Landbevölkerung sind widersprüchlich. Die Analysen sind durch das *Zusammentreffen vieler Umweltfaktoren* (Beruf, Klima, Raucherwohnheiten) sehr erschwert. Auch dürften Unterschiede in der *Art der verschmutzenden Agenzien* (oft wird nur Schwefeldioxid als Leitwert gemessen) eine Rolle spielen.
- **Sozioökonomischer Status:** Besonders britische Autoren haben den Einfluß eines *minderen sozioökonomischen Status* herausgestellt<sup>55,56</sup>; es ergeben sich auch hierbei selbst nach Elimination des Raucherstatus *sehr komplexe Verhältnisse* (Wohnlage, mikroklimatische Bedingungen wie Arbeitsstätte, Freiluftberufe, Ernährungsgewohnheiten u. a.).
- Die erhöhte Bronchitisrate bei *Land- und Forstarbeitern* weist auf die Bedeutung *klimatischer Faktoren* hin.
- **Berufliche Noxen:** Die Schädigungsmöglichkeiten werden entsprechend der geänderten 7. Berufskrankheitenverordnung vom 22.3.1988 in 2 Gruppen eingeteilt (▷ S. 572).

- **BK-Nr. 4301:** Durch *allergisierende Stoffe* verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie),
- **BK-Nr. 4302:** Durch *chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe* verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen,
- **BK-Nr. 4201:** Hinzu kommen allergisierende Stoffe, die zu einer exogen-allergischen Alveolitis (▷ S. 647) führen; (▷ auch Tabelle 6.9).

Unter den in Betracht kommenden beruflichen Noxen führen die Stoffe mit hohem Molekulargewicht besonders zu dem sog. *Berufsasthma*, das etwa 15% aller Asthmaanfalle bei Männern ausmachen soll und bei dem im Gegensatz zu den obstruktiven Erkrankungen, die durch niedermolekulare Stoffe ausgelöst werden, das inhalative Rauchen keine wesentliche Bedeutung haben soll<sup>30</sup>.

Die Anzahl der in der Anlage zur BK-Verordnung aufgelisteten Stoffe ist groß. Unter den *allergisierenden Substanzen* spielen *Mehle, Insekten, Haarstaub, Proteasen, Getreide- und Holzstaub* u. a. eine besondere Rolle, wobei sich Überschneidungen zur Auslösung exogen-allergischer Alveoliden ergeben. Als *chemisch-irritativ* bei chronischer Einwirkung wirksame Stoffe kommen *aliphatische Amine, Persulfate, Acrylate, Formaldehyd* u. a. in Betracht; als Ursache nicht selten unfallartig eintretender *akuter Reizungen* oder *Verätzungen* der Atemwege kommen *wasserlösliche Gase, Dämpfe, Rauche, Nebel* oder *Stäube*, die zu starker Abweichung des pH-Wertes führen, wie *Chlorgas, Ammoniak, Salz- oder Schwefelsäure, Fluorwasserstoff, Diisocyanate, Zinknebel, Phosgen, Aldehyde, Peroxide* u. a. in Betracht. Sie können anatomische Dauerschäden besonders im Bronchiolarbereich hinterlassen. Oft kommt es zu toxischen Ödemen (▷ S. 615).

- Die *chronische Staubbelastung* am Arbeitsplatz läßt eindeutig positive Zusammenhänge nur bei hoher bzw. langdauernder Einwirkung erkennen. Dabei ist streng zwischen *inerten* und *fibrinogenen Stäuben* zu unterscheiden, da letztere zu pneumokoniotischen Läsionen führen (▷ S. 671), die nicht selten ebenfalls mit obstruktiven Funktionsstörungen verbunden sind. Der Nachweis ätiologischer Beziehungen wird durch den wesentlich stärkeren Einfluß der Raucherwohnheiten erheblich erschwert.

**Die Rolle der Infektion bei der chronischen Bronchitis.** Unter dem Einfluß der *WHO-Definition* wurde die Bedeutung von Infektionen teilweise etwas vernachlässigt, namentlich auch von Morphologen, die sich speziell mit den Nachweisen *vermehrter und abnormer Schleimsekretion* befaßten. Dennoch wurde die wichtige *Rolle entzündlicher Schäden* immer allgemein anerkannt<sup>1,5,7,18,94,118,149,232,238</sup> und durch neuere Untersuchungen, z.B. über die Wirkung bestimmter *Zytokine* und *Leukozytenproteasen*<sup>165,203</sup> sowie *nähere*

Charakterisierung der entzündlichen Infiltrate und deren Zelleigenschaften<sup>21,58,163,171,173,198,205</sup>, noch bekräftigt.

Wenn auch die vermehrte Sekretion Folge entzündlicher Reize sein kann, so ist gerade unter morphologischen Aspekten die Abtrennung der einfachen katarrhalischen (simplen) Form der chronischen Bronchitis von den auch klinisch schwerwiegenderen und oft obstruktiven, in ihrer Entwicklung gewöhnlich infektiös geprägten Formen der chronischen Bronchitis aufrechtzuerhalten<sup>65,81,98,224</sup>. Dennoch sind noch manche Fragen ungelöst. Akute Atemwegsinfekte werden anamnestisch von 6–36% der Patienten als Beginn des Leidens angegeben. Oft wird von gehäuften Atemwegsinfekten schon im Kindesalter berichtet.

Verschlimmerungen im Zuge rezidivierender, meist kombiniert viral-bakterieller Infekte, sprechen ebenso für eine ätiologische Beziehung wie die günstige Beeinflussung durch antibiotische Therapie. Die Auslösung obstruktiver Störungen (sog. Infektobstruktion) wird vermutlich durch bakterielle Toxine und/oder bakterielle und leukozytäre Proteasen vermittelt, die auf sensorische Schleimhautrezeptoren einwirken und nach Sensibilisierung starke Kontraktionen der Bronchialmuskulatur hervorrufen.

Die große Masse der „banalen“ viralen Atemwegsinfekte dürfte jedoch keine wesentliche Rolle spielen. Nur schwere Infekte mit bakterieller Superinfektion oder ausgedehnten Schäden am Bronchialepithel kommen in Betracht, bei denen die Abwehrleistung der Schleimhaut, z. B. die Flimmertätigkeit, noch über Monate gestört sein kann.

Durch eine Schwächung der Abwehrfunktionen (▷ S. 552) wird die Adhäsion der Bakterien und ihr Eindringen in die Schleimhaut<sup>18,158</sup> begünstigt. Auch Immundefekte (IgA-Mangel, IgG-Subklassendefekte) könnten eine Rolle spielen. Es bleibt aber die Frage, ob nachgewiesene derartige Defekte ursächlich oder eher Folge vorangegangener Schädigung durch exogene Noxen sind; neuere Untersuchungen<sup>205</sup> haben bei chronischen Bronchitikern unveränderte T-Zellsubpopulationen, aber erniedrigte B-Zellsubpopulationen<sup>58</sup> und z. T. eine allgemeine Minderung der Lymphozytenstimulation, in anderen Untersuchungen dagegen eine erhöhte Zahl aktivierter Lymphozyten ergeben. In einer anderen Untersuchung an Raucherlungen<sup>21,198</sup> wurden bei nachgewiesener Obstruktion eine Vermehrung von B-Lymphozyten und eine mit der Menge gerauchter Zigaretten korrelierte Vermehrung von Leukozyten in der Schleimhaut gefunden, dazu eine Vermehrung des bronchusassoziierten lymphati-

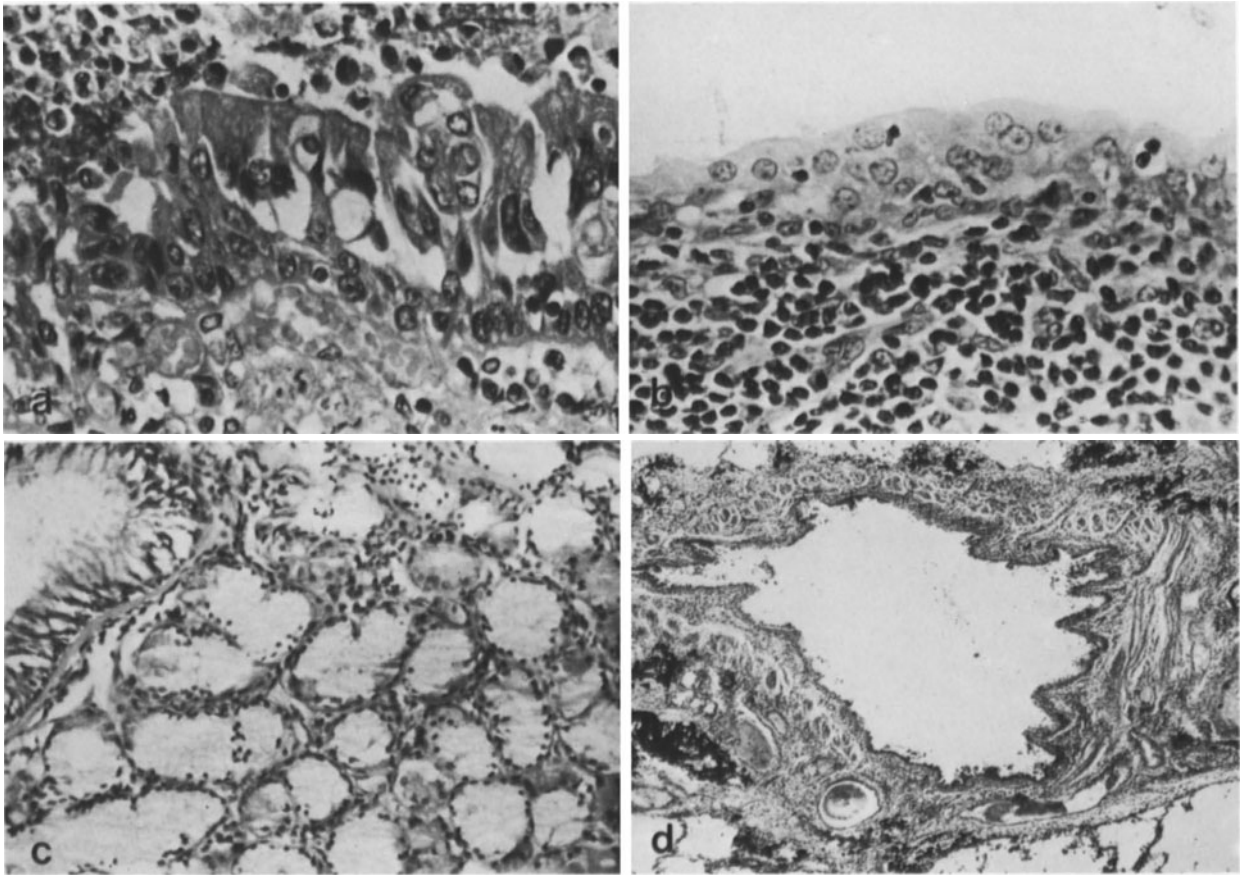
schen Gewebes adventitiell, was allgemein als Hinweis auf eine chronische Entzündung gewertet wird.

**Morphologische Formen.** Morphologisch wurde entsprechend der WHO-Definition zunächst mit dem Reid-Index<sup>81,155,192,224</sup> versucht, die Schleimdrüsenhypertrophie als Zeichen der durch vermehrte Sputumproduktion gekennzeichneten chronischen Bronchitis zu erfassen und mit der klinischen Symptomatik zu vergleichen; auch wurden ausführliche biochemische und rheologische Untersuchungen am Schleim durchgeführt, um dessen dyskrine Komponente zu charakterisieren<sup>187,188,194</sup>. Der Reid-Index ist jedoch in seiner diagnostischen Wertigkeit im ganzen skeptisch zu bewerten. Es besteht eine breite Überlappungszone zwischen Index <0,36 (sicher negativ) und >0,55 (sicher positiv), erfaßt werden nur die größeren Bronchien, auch kann es bei schweren Fällen zu Atrophie und Untergang der Schleimdrüsen kommen<sup>85,163,224</sup>, in Biopsien schließlich wird nicht die gesamte Schleimhautbreite erfaßt.

Weiterhin liegen zahlreiche morphologische Untersuchungen an verschiedenen Bronchuswandbestandteilen zur Frage einer Korrelation mit dem klinischen Symptom Obstruktion vor (Übersicht s.<sup>40,224</sup>), die teilweise ein positives Ergebnis hatten; es stellte sich jedoch immer deutlicher heraus, daß den kleinen Bronchien und Bronchiolen eine stärkere Bedeutung zukommt (▷ S. 569). Insgesamt sollte die morphologische Diagnose der chronischen Bronchitis nach den üblichen Kriterien der pathologischen Anatomie durchgeführt werden, wobei sich zugleich auch unterschiedliche Schweregrade und die wichtige Differentialdiagnose zum atopischen Asthma bronchiale (▷ S. 576) ergeben<sup>1,2,7,10,11,81,91,155,160,224</sup>.

- **Chronische katarrhalische Bronchitis** („simple chronic bronchitis“): Sie ist durch die Hyper- und Dyskrinie gekennzeichnet; wesentliche entzündliche Infiltrate fehlen. Die Schleimdrüsenhypertrophie (Abb. 6.14c), geht gewöhnlich mit einer mukösen Transformation, teilweise auch einer onkozytären Umwandlung der restlichen serösen Drüsenzellen einher<sup>144</sup>. Das abnorm visköse Sekret staut sich in den Ausführungsgängen, deren Ektasie sich makroskopisch an der Schleimhautoberfläche erkennen („pits“<sup>224</sup>) und röntgenologisch als kleine Wanddivertikel nachweisen läßt. Die Becherzellen im Epithel sind bei tabakinduzierter Bronchitis, vor allem aber bei Asthma, anscheinend auch bei chronischer Staubbelastung, vermehrt<sup>81,163,222</sup>. Die Tendenz zur Schleimstauung wird durch eine Einbuße an Zilienaktivität verstärkt<sup>107</sup>. Morphometrisch wurde intraluminaler Schleim in den großen Bronchien bis zum 10fachen, in den kleinen Bronchien sogar bis zum 20fachen vermehrt gefunden<sup>14</sup>.

Hyper- und Dyskrinie sind jedoch für diese Form der Bronchitis nicht spezifisch. Sie sind vor allem ein Hauptsymptom des Asthma bronchiale und der Mukoviszidose, kommen aber auch bei



**Abb. 6.14a–d.** Bronchitis. **a** Akute Bronchitis. Lockerung der oberen Epithelschicht durch ein entzündliches Ödem, Leukozytendurchwanderung, nekrotische Epithelveränderungen. H.E. 250:1. **b** Chronische Bronchitis mit dichter lympho-plasmazellulärer Infiltration und Übergangsepithelmetaplasie des Bronchial-

epithels. H.E. 250:1. **c** Chronische katarrhalische Bronchitis. Hypertrophie und muköse Transformation der bronchialen Schleimdrüsen (positiver Reid-Index) H.E. 50:1. **d** Chronische intramurale Bronchitis eines kleineren Bronchus mit leichter Wandatrophie. H.E. 30:1

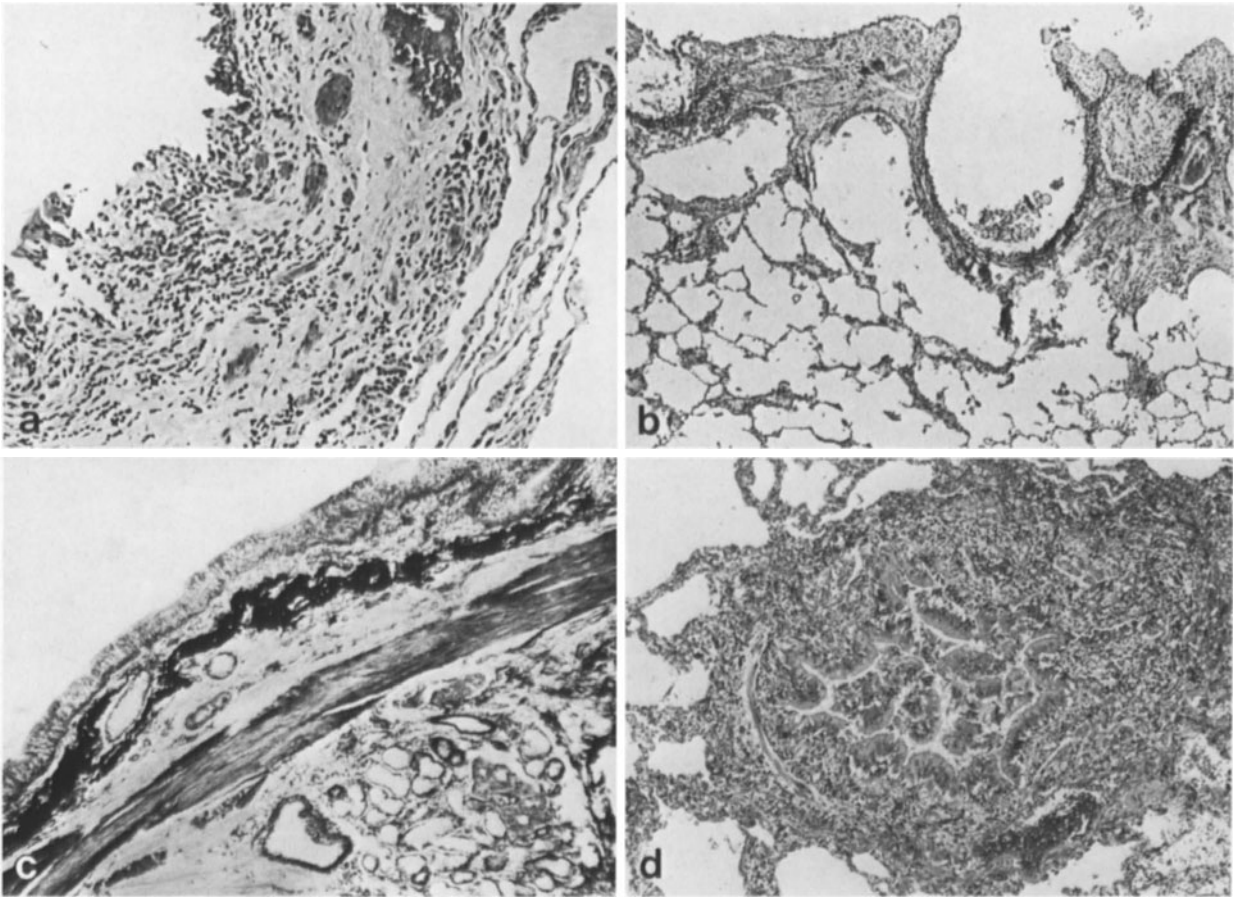
den schwerwiegenden Formen chronischer Entzündung vor.

Die Frage nach etwa bestehenden regelmäßigen Zusammenhängen mit den schwereren Formen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung wurde bereits (▷ S. 564) erörtert.

- **Chronische intramurale und chronische/rekurrierende mukopurulente Bronchitis:** Sie ist durch entzündliche Infiltrate der Schleimhaut gekennzeichnet, deren Zusammensetzung phasenweise wechseln kann (Abb. 6.14 d). Granulozyten, die auch in reichlicher Menge in die Lichtung gelangen (*mukopurulente Bronchitis*), weisen auf bakteriell-entzündliche Exazerbationen hin, an denen häufig *H. influenzae* beteiligt ist. Aus Epithelnekrosen und ggf. Ulzerationen (*ulzeröse Bronchitis*) resultieren Narbenbildungen, in den kleineren Bronchien gelegentlich Obliterationen. Epitheldefekte werden durch reversible, z.T. auch permanente *Plattenepithelmetaplasien* gedeckt (Abb. 6.14 b). Häufig rezidivierende Entzündungen können in den großen Bronchien auch zu einer Wandverdickung (*chronische hypertrophische Bronchitis*) mit gelegentli-

chen pseudopolypösen Faltenbildungen führen. Die *Fibrosierung* ist wohl eine Folge chronischer oder rezidivierender Ödemisierung, die eine Fibroblastenproliferation stimuliert. Oft kommt es auch zu einer Entwicklung von *Lymphfollikeln* in der Submukosa und Adventitia. Diese Bronchitisform wird öfter bei Bronchiektasen in den großen hilusnahen Bronchien gefunden. Eine Vermehrung der glatten Muskulatur kommt besonders in den Lobär- und Segmentbronchien teilweise vor<sup>103</sup>, bleibt aber geringer als bei Asthma; sie könnte wie auch auftretende Eosinophile, deren Anzahl ebenfalls hinter dem Asthma zurückbleibt, auf eine spastische Komponente (*chronische asthmoide Bronchitis*) hinweisen.

- **Chronische destruktive Bronchitis:** Hierbei handelt es sich um die *morphologisch schwerste Form der Entzündung*, die sich besonders im Bereich der mittleren und kleineren Bronchien abspielt. Die anfangs dichten, vorwiegend lympho-plasmazellulären Infiltrate in allen Schleimhautschichten können in späteren Phasen zurücktreten. Sie machen einer *zunehmenden Vernarbung* Platz, die zugleich zum



**Abb. 6.15a–d.** Bronchitis. **a** Schwere chronische destruierende Bronchitis, beginnende Vernarbung der Wand und Verlust der Muskulatur. H.E. 80:1. **b** Sog. Bronchialwanddivertikel bei chronischer atrophischer Bronchitis. H.E. 50:1. **c** Bandförmige

Elastikahypertrophie (im Bild schwarz) bei chronischer Bronchitis. E.v.G. 30:1. **d** Schwere chronische Bronchitis und Peribronchitis eines kleineren Bronchus. H.E. 80:1

Untergang spezifischer Bronchuswandbestandteile, besonders der glatten Muskulatur, z.T. auch der Schleimdrüsen, führt (Abb. 6.15 a,b). *Abbauvorgänge am Knorpel* wurden auch gelegentlich beobachtet<sup>226,249</sup>. In der Lamina propria können breite Bänder von *Elastikahypertrophie* auftreten (Abb. 6.15 c). Die Basalmembran des Epithels ist oft stark verdickt und hyalinisiert, sie bildet gelegentlich sog. *Basalmembranpapillomatosen*<sup>25</sup> (▷ Abb. 6.52 b). Im Epithel bestehen häufig *Basalzellhyperplasien* und *Metaplasien*, auch mit *Dysplasien*<sup>161</sup>. *Durch Schleimhautprolaps können sich bis erbsengroße Divertikel entwickeln*<sup>160</sup> (Abb. 6.15 b).

Die *Bronchien* erscheinen *erweitert*. Die schmale vernarbte Wand (*Bronchomalazie*) bewirkt eine vermehrte expiratorische Kollapsneigung, als deren Folge es unter dem Einfluß des positiven Intra-thorakaldruckes zu starken und abrupten Einschränkungen des forcierten expiratorischen Atemstoßes kommen kann<sup>79b,247</sup>.

**Peribronchitis.** Eine Peribronchitis als Folge langdauernder, rezidivierender oder schwerer bronchitischer Entzündungsschübe betrifft in den großen und mittleren Bronchien das *adventitielle peribronchovasale Bindegewebe* (Abb. 6.15 d). Sie führt ebenfalls häufig zu einer *Fibrosierung*, welche die Bronchien in einen Narbenring einhüllt, wobei es auch zu *Stenosierungen*, seltener zur Abschnürung kleinerer epithelialer Zysten kommen kann. Das umliegende Lungengewebe wird – im Gegensatz zur Peribronchiolitis (▷ S. 570) – nicht wesentlich in den entzündlichen Prozeß einbezogen.

**Sonderformen chronischer Bronchitis.** Abgesehen von den ganz allgemein deskriptiv-morphologisch definierten Bronchitisformen kommen Bronchitiden vor, bei deren Entstehung und Fortentwicklung *besondere ätiologische und pathogenetische Bedingungen* eine Rolle spielen und die deshalb gewöhnlich auch gesondert erfaßt werden.

- *Chronische Komplikationsbronchitiden* entwickeln sich in vorgeschädigten Lungen (*Emphysem, Pneumokoniosen u. a.*); nicht selten bewirken erst sie we-

sentliche klinische Symptome. Auch präfinal auftretende akute eitrige Bronchitiden und Bronchiolitiden mit Übergang in Herdpneumonie können den Charakter einer Komplikationsbronchitis haben.

- *Begleitbronchitiden* kommen bei *chronischer Pneumonie, Lungenfibrosen* und *anderen Lungenerkrankungen* vor. Der hohe Prozentsatz bei Karzinomen könnte Ausdruck einer gemeinsamen Ätiologie sein, zumal wenn sie mit Metaplasien und Dysplasien einhergehen<sup>161</sup>.
- Zunächst lokalisierte *Begleitentzündungen* können sich *später auf den gesamten Bronchialbaum ausbreiten*. Auch bei Tuberkulose kommen häufig chronische unspezifische Begleitbronchitiden vor. Dabei handelt es sich meist um intramurale Formen. Bei Pneumokoniosen, besonders bei den disseminierten feinherdigen Formen, findet man oft die Zeichen einer *Hyperkrinie*, die hier Ausdruck einer stark erhöhten Aktivität des bronchialen Reinigungsmechanismus zu sein scheint<sup>81</sup>, zumal wenn *keine Raucheranamnese* vorliegt.
- *Stauungsbronchitiden* treten bei *chronischer Linksherzinsuffizienz* auf. Die dabei klinisch beobachteten Störungen können mit der Rekompensation schnell schwinden, was darauf hinweist, daß es sich öfter nur um eine durch Stauung bedingte Schleimhautschwellung handelt.

## Spezifische Bronchitiden

### Tuberkulose (Bronchitis tuberculosa)

Die Tuberkulose hat noch die größte Bedeutung<sup>65,80</sup> als Ursache einer spezifischen Bronchitis.

Die Infektion kann *kanalikulär, hämatogen* und von den *Lymphknoten* aus erfolgen.

- Am häufigsten ist die meist produktive, herdnahe, gelegentlich auch verkäsende spezifische *Ableitungsbronchitis* bei *kavernöser Tuberkulose*, die weiter hiluswärts in eine unspezifische Bronchitis übergehen kann. Flächenhafte Plattenepithelmeta- plasien im Bronchusanschlußtrichter können einen Kavernenverschluß verhindern.
- Bei der *lymphonodulären Perforationstuberkulose* wird die Bronchuswand durch die von den Lymphknoten übergreifende Verkäsung zerstört, nach Ausstoßung der Käsemassen kann sich eine sog. *Lymphknotenkaverne* entwickeln. Diese Form kommt als Früh- und als Spätperforation vor. Sie kann eine progrediente Tuberkulose im nachgeschalteten Lungenabschnitt zur Folge haben<sup>80,115</sup>.
- *Bronchitis caseosa*: Sie tritt als eigenständiger Prozeß meist noch in der Primärinfektionsphase auf. Es handelt sich um eine *verkäsende Endobronchitis* mit ausgedehnten röhrenförmigen, später meist abgekapselten Herden, während das zugehörige Lungengewebe atelektatisch wird, gewöhnlich aber nicht der käsigen Pneumonie verfällt. Diese Form

wird als selbständiger Prozeß im Sinne einer *Deckflächentuberkulose* gewertet<sup>65,80</sup>.

- Die kleinen Bronchien und Bronchiolen werden bei den *bronchogenen Streuprozessen* vielfach in die Verkäsung einbezogen und können oft im Zentrum bei tuberkulösen Rundherden mit Hilfe von Faserfärbungen noch nachgewiesen werden<sup>65,80</sup>.

### Sarkoidose

Bei der Sarkoidose treten in den *Stadien II und III* in der Bronchuswand häufiger ebenfalls *Granulome* auf. Sie liegen oft *subepithelial* und können dadurch *bi-optisch*, wenn auch keinesfalls regelmäßig, nachgewiesen werden<sup>175</sup>.

### Lues (Bronchitis luica)

Die Bronchialsyphilis hat derzeit nur noch *historisches Interesse*<sup>65</sup>. Sie führt vornehmlich in der Trachea und den größeren Bronchien zu *Ulzerationen, Narbenbildungen* und *Stenosen*. Im Sekundärstadium tritt die luische Bronchitis meist gleichzeitig mit dem Exanthem auf und bildet *Schleimhautroseolen, Plaques* und *miliare Lungenherde*.

### Panochondritis rheumatica

Selten ist der Befall der Trachea und größeren knorpeltragenden Bronchien bei der Panochondritis rheumatica<sup>81,208</sup>, die durch *Knorpeldestruktion* und *granulomatöse Entzündungen* zu röhrenförmigen verzweigten *Bronchusstenosen* und zur *respiratorischen Insuffizienz* führt.

### Bronchiolitis

Die Sonderstellung der Bronchiolen (▷ S. 547) beruht auf ihrer engen Einbindung in das Lungengewebe und auf ihrer Funktion als Übergangszone zum alveolären respiratorischen Parenchym. Die anatomische Position bewirkt, daß deszendierende Entzündungen unmittelbar in *zentrolobulär beginnende* („*pedunkuläre*“) *Pneumonien* übergehen und auch bei *peribronchiolären Entzündungen* direkt auf das umliegende alveoläre Lungengewebe übergreifen können. Chronische Wandschäden können unter Dilatation der respiratorischen, teils auch terminalen Bronchiolen zur Entstehung *zentrolobulärer Emphyseme* führen. Bedeutsam ist ferner die Neigung zu *obliterativen Prozessen*, die schwere ventilatorische Verteilungsstörungen zur Folge haben, ggf. zur Entstehung *bronchostenotisch-bullöser Emphyseme* beitragen können. Rückwirkungen auf die vorgeschalteten Bronchien stellen ein wesentliches pathogenetisches Moment bei der Bronchiektasenentwicklung dar.

Die *atemmechanische Bedeutung der Bronchiolen* und ihrer Erkrankungen wurde unter dem Einfluß der

morphologisch ermittelten summierten Querschnitte der Lichtungsweiten auf den verschiedenen Ebenen des Bronchialbaumes<sup>237</sup>, die in der Peripherie gegenüber den zentralen Bronchien viel größer sind, erheblich *unterschätzt*, obwohl unter pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten immer wieder auf die zentrale Stellung der Bronchiolen hingewiesen wurde. Diese Auffassung wurde inzwischen insbesondere durch die Ergebnisse von *Messungen mittels der retrograden Kathetertechnik*<sup>141</sup> an isolierten Lungen, bei forcierten expiratorischen Atemstößen als einem Kardinalsymptom der Obstruktion und bei Vergleichen bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung revidiert<sup>35, 79b, 84, 99, 184, 217, 240, 241</sup>. Der *Widerstandsanteil* der peripheren Atemwege liegt wesentlich höher als theoretisch errechnet; *er nimmt mit dem Alter*, besonders aber *bei obstruktiver Lungenerkrankung, noch weiter zu*.

**Epidemiologie, Ätiologie.** Die zentrale Stellung der Bronchiolen, deren entzündlichen Erkrankungen zu den häufigsten Schäden in den Lungen gehören<sup>224</sup>, kommt in der heute gebräuchlichen Bezeichnung „*small airways disease*“ zum Ausdruck. Die besondere Bedeutung, speziell auch der Raucherschäden im Bronchiolarbereich, wird heute allgemein anerkannt<sup>136, 183, 185, 222</sup>.

Besondere Beachtung findet schließlich die *Lockerung des Einbaues der Bronchiolen im Lungengewebe (radialer Traktionsverlust, Minderung der Anheftungspunkte)* als Ursache für Deformationen und abnormes atemmechanisches Verhalten.

Die meisten Entzündungen verlaufen leicht und hinterlassen keine Dauerschäden; *schwere akute virale Entzündungen können besonders im Kindesalter zum Tode führen*. Die Hauptursache der chronischen Schäden im Bronchiolarbereich wird aber durch das *inhalative Rauchen* hervorgerufen. Dies hat dazu geführt, daß in manchen Darstellungen<sup>224</sup> zwischen der *tabakassoziierten Bronchiolitis* und den *sonstigen Formen der Bronchiolitis* unterschieden wird. Zu den letzteren rechnen alle Bronchiolitiden als Folge verschiedener *Infektionen*, Schädigungen durch *Rauche, Stäube* und *Gase*, die Erkrankungen im Rahmen *rheumatischer Prozesse*, sonstige *immunologisch ausgelöste Formen* (z.B. bei Transplantation) und die *kryptogenetische Bronchiolitis*.

#### Morphologische Formen<sup>65, 81, 149, 157, 224</sup>

- Die *akuten Bronchiolitiden* treten häufig in der karrhalisch-eitrigen Form auf. Dabei besteht eine leukozytäre Wandinfiltration, die Lichtung ist oft durch eitriges Exsudat verstopft (Abb. 6.16a), so daß auf der Schnittfläche makroskopisch deutliche *kleblattförmige zentrolobuläre Herde* erkennbar werden. Die Infektion erfolgt meist deszendierend, doch können zumal bei Kleinkindern und im höheren Lebensalter die Bronchiolen in erster Linie betroffen sein. Die Erkrankung setzt akut mit *Fie-*

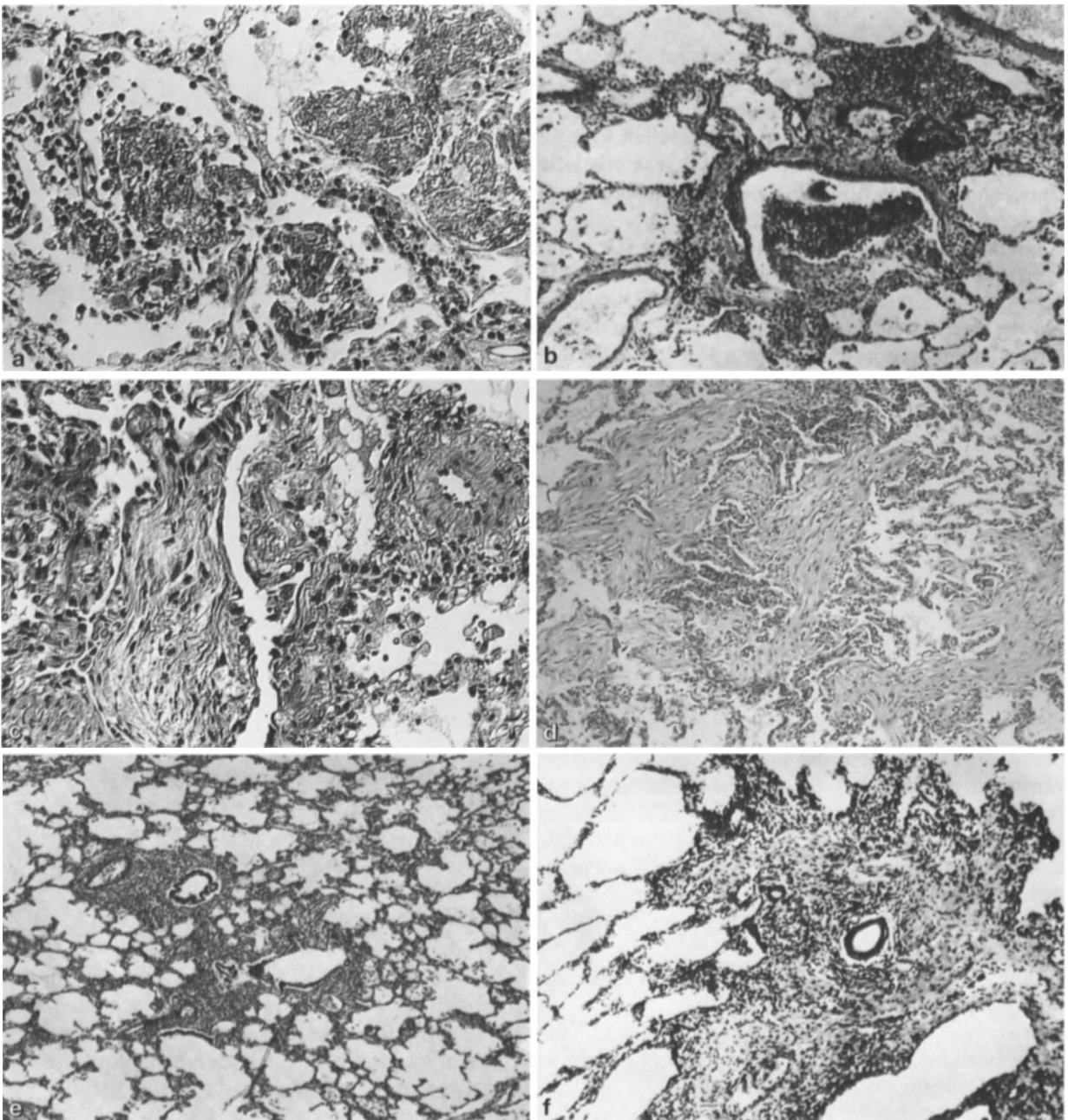
*ber, Dyspnoe* und *Zyanose* ein. Zumal bei alten Menschen, bei denen die eitrigen Formen dominieren, schließen sich häufiger eitrig Herdpneumonien an.

- *Virusinfektionen* herrschen im Kindesalter vor, wobei die *Riesenzellbronchiolitiden* durch die für Virusinfektionen typischen Riesenzellbildungen gekennzeichnet sind<sup>65, 81, 149, 202, 245</sup>.

Bei *Masern* bilden sich die durch große Kernhaufen gekennzeichneten Riesenzellen aus Verschmelzung von Flimmerepithelien. Große dunkle Kerneinschlußkörper in geschwollenen Kernen („*Eulenaugenkerne*“) sind für die *Zytomegalie* typisch, die bei Erwachsenen meist als nosokomiale Infektion auftritt (▷ Abb. 6.34d). Bei anderen Erregern treten auch intrazytoplasmatische Einschlußkörper auf. Ausgedehntere virale Epithelschäden können zu flächenhaften *Epithelmetaplasien* führen.

- *Chronische Bronchiolitiden:* Bei der intramuralen Form herrschen Infiltrate aus *Lymphozyten, Plasmazellen* und *Monozyten* vor. Die Infiltrate können bei der Peribronchitis auf das umliegende Lungengewebe übergreifen (Abb. 6.16e,f), wobei in den Randabschnitten öfter eine sog. *desquamative Reaktion (Makrophagenanhäufung, Schwellung und Ablösung von Alveolarepithel)* gefunden wird. Kommt es später zur Vernarbung, so können gitterartige Fibrosierungen und narbige *Bronchiolostenosen* mit stark eingengter Restlichtung entstehen (Abb. 6.16f). Beim Menschen tritt diese Form der Peribronchiolitis besonders nach Masern und Keuchhusten auf. Als Zeichen chronischer Entzündung entwickeln sich bei der sog. *Bronchiolitis nodularis* besonders bei Kindern peribronchioläre Lymphfollikel<sup>253</sup>, die über Jahre persistieren und bei vielen Fällen von Bronchiektasen ein charakteristisches Hinweiszeichen auf eine ursächliche frühere Bronchiolitis sind<sup>81, 230</sup>.
- Bei der *tabakassoziierten Bronchiolitis* findet man eher geringe entzündliche Infiltrate, Lichtungseingengungen bis zur gelegentlichen Obliteration, Wandfibrosierungen mit Pigmenteinlagerungen, z.T. Hypertrophie der Muskulatur, weiter als besonders charakteristisch Becherzellvermehrung im Epithel, Schleimverschlüsse und allgemein reichliche Ansammlung von sog. *Rauchermakrophagen*, die durch die Einlagerung eines nicht-eisenpositiven gelblich-bräunlichen Pigmentes gekennzeichnet sind; charakteristisch ist der Befall der respiratorischen Bronchiolen („*respiratory bronchiolitis*“) <sup>164, 224, 240, 253</sup>; oft besteht auch ein *zentrolobuläres Emphysem* (▷ S. 580), zu dem enge, wenn auch evtl. nur isokausale Beziehungen bestehen. Die Schäden werden schon bei jungen Zigarettenrauchern, die an anderer Ursache sterben, früh erkennbar<sup>171, 240</sup>.
- Bronchiolitis bei *rheumatischen Erkrankungen*<sup>62, 252</sup> (▷ S. 637).





**Abb. 6.16a–f.** Bronchiolitis. **a** Bronchiolitis mit fibrinös-eitrigem Exsudat in der Lichtung. H.E. 80:1. **b** Subakute obliterative Bronchiolitis. Partieller Epithelverlust und Exsudatpfropf in beginnender Organisation. H.E. 50:1. **c** Bronchiolitis obliterans. Weitgehender Lichtungsverschluß durch Organisationsgewebspfropf (links). H.E. 80:1. **d** Bronchiolitis obliterans, organisie-

rende Pneumonie (BOOP). Übergreifen des organisierenden Bindegewebes auf respiratorische Bronchiolen und zentrolobuläre Alveolarabschnitte. H.E. 50:1. **e** Chronische Peribronchiolitis. H.E. 30:1. **f** Narbige Bronchiolostenose nach Peribronchiolitis. H.E. 50:1

- Bronchiolitis bei *Transplantationspatienten*<sup>252</sup> (▷ S. 642).
- Bronchiolitis bei *Stauberkrankungen*<sup>31,32,248</sup> (▷ S. 675).
- Eine besonders schwere Form ist die *diffuse Panbronchiolitis*, die besonders in Japan beobachtet wird<sup>102,110</sup>. Sie führt zu massiver Entzündung speziell der respiratorischen Bronchiolen in allen Lungenabschnitten („respiratory bronchiolitis“) mit oft

dichten schaumzellig-histiozytären Infiltraten, zum Teil auch Nekrosen. Sie hat eine *schlechte Prognose*, der Tod kann schon früh an respiratorischer Insuffizienz eintreten, etwa ein Drittel der Patienten ist nach 5 Jahren, ein weiteres Drittel nach 10 Jahren verstorben. Auch hier kann es in späteren Phasen zur *Bronchiektasenbildung* oder auch zu assoziierter *kleinherdig-organisierter Pneumonie (BOOP)*, s. unten) kommen.

- **Oblitative Bronchiolitisformen:** Die *Bronchiolitis obliterans* ist morphologisch als Folge der Einwirkung *toxischer Gase* und *Dämpfe* und als *postinfektiöse Schädigung* bei nekrotisierend-ulzeröser Entzündung in lokalisierter oder diffuser Ausbreitung schon lange bekannt<sup>65</sup>. Über Wandnekrosen wird in der Lichtung liegendes *nekrotisches Material* und *Exsudat* durch pflanzartig in die Lichtung vorwachsendes *Granulationsgewebe* organisiert (Abb. 6.16b,c), das später *vernarbt* und teils nur noch eine sichelförmige schmale Restlichtung hinterläßt oder zur vollständigen *Obliteration* der Bronchiolenlichtung führt.
- Dieser Form der Bronchiolitis obliterans bekannter Ätiologie wird neuerdings eine besondere Form gegenübergestellt, die durch angeschlossene, in die respiratorischen Bronchiolen und Alveolargänge ausgebreitete intraluminale Fibrosierungen gekennzeichnet ist: *Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP*<sup>9,19,36</sup> (Abb. 6.16d). Die Erstbeschreibung, einschließlich der klinischen Befunde, erfolgt schon um die Jahrhundertwende<sup>131</sup>, doch ist das Krankheitsbild erst in neuerer Zeit in Zusammenhang mit der Zunahme der Lungenbiopsien von der Klinik beachtet worden; auch tritt es jetzt offenbar häufiger auf, vor allem in *Lungentransplantaten* und durch *Drogen* induziert<sup>13,57,122,218</sup>. Diskutiert wird auch eine *Verbindung mit fibrosierenden Lungenerkrankungen* wie der idiopathischen Lungenfibrose, der „Hypersensitivitätspneumonitis“, Histiozytosen, rheumatischer Arthritis, wofür auch die Bezeichnung als „*cryptogenetic organizing pneumonia, COP*“ als treffender vorge schlagen wurde<sup>9,19,41,122</sup>.
- **Spastische Bronchiolitis:** Sie wird gewöhnlich dem *Asthmakreis* zugerechnet. Der Kontraktionszustand kann noch an einer stärkeren Faltung der Schleimhaut mit *sternförmiger Lichtungseinengung* erkannt werden. *Epithelschäden* können Hinweis auf eine auslösende Infektion geben. Eine *Eosinophilie* ist meist nicht auffällig.

## Bronchiektasen

**Definition.** Bronchiektasen werden definiert als „*irreversible Erweiterungen besonders mittlerer und kleinerer Bronchien, die in der Regel von entzündlichen Veränderungen der Bronchuswände und oft auch des umliegenden Lungengewebes begleitet werden*“<sup>1,2,5,7,10,11,65,81,91,95,118,230</sup>

Ein wichtiges morphologisches Merkmal ist die *Vergrößerung des Durchmessers gegenüber dem begleitenden Pulmonalarterienast*. Als Hauptformen werden *zylindrische* und *sackförmige*, daneben auch *spindelige* und *variköse Bronchiektasen* unterschieden.

**Epidemiologie.** Hinsichtlich der Häufigkeit ist es in den letzten Jahrzehnten zu einem *spektakulären Rückgang* gekommen. Sie liegt nach klinischen Angaben<sup>95</sup> heute bei 0,3–1,3/1000, doch werden in den medizinisch unterversorgten Gebieten noch wesentlich höhere Erkrankungszahlen beobachtet. *Ursache des Rückganges* sind die *Therapiemöglichkeiten* der entzündlichen Vorläufererkrankungen (*Schutzimpfungen* gegen Masern, Keuchhusten, Antibiotika).

Die *Häufigkeitsangaben* aus dem *Obduktionsgut* liegen mit 1–5% eher zu hoch. Oft werden noch die aus 1947 stammenden Zahlen von 4,61% der umfassenden Untersuchungen von *Kartagener* und *Gruber*<sup>118</sup> zitiert, wobei das Verhältnis von *Männern* zu *Frauen* bei 1,3:1 lag und 2/3 der Fälle auf die Altersgruppe von 50–80 Jahre entfielen. Daraus wird klar, daß es sich hier zum großen Teil um Fälle gehandelt hat, die *nicht* der klinischen „Bronchiektasenkrankheit“ entsprechen.

Bei der pathologisch-anatomischen Diagnose sollten die *einfachen (oft auch nur scheinbaren) Bronchuserweiterungen bei chronisch-atrophischer Bronchitis* besonders in den *Unterlappen älterer Menschen nicht als Bronchiektasen gewertet* werden.

Zum Teil beruht der Unterschied auch darauf, daß umschriebene Bronchiektasen bei verschiedenen fibrotischen Lungenveränderungen klinisch gewöhnlich nicht bei den Bronchiektasen, sondern unter der Diagnose des ursprünglichen Prozesses (Tumorstenose, chronische indurierte Atelektase u. a.) geführt werden.

**Ätiologie, Pathogenese.** Bei der Klassifikation wird besonders im angloamerikanischen Schrifttum die rein deskriptiv-morphologische Einteilung noch meist bevorzugt<sup>2,91,224</sup>. Dennoch kann eine *Klassifikation nach ätiologischen und pathogenetischen Kriterien* oft recht charakteristische Unterschiede hinsichtlich Formen und Ausbreitungsmuster ergeben<sup>81,191</sup>.

Die früher intensiv diskutierte Frage der *kongenitalen Bronchiektasen* hat an Bedeutung verloren, zumal der oben erwähnte starke Rückgang der Erkrankungen besonders deutlich gezeigt hat, daß es sich dabei offensichtlich hauptsächlich um frühkindlich erworbene Formen gehandelt hat. Stärker beachtet werden heute Bronchiektasen, die *auf dem Boden genetisch verursachter Defekte*, z. B. der *Mukoviszidose*<sup>213</sup> entstehen. Dazu kommt eine große Zahl von Fällen, die als *lokalisierte Formen* bei anderweitig verursachten chronischen, meist mit *Fibrosierung oder Bronchostenose einhergehenden Lungenerkrankungen* entstehen. Eine *infektiöse Genese* wird heute bei 60–90% aller Fälle angenommen<sup>18,65,81,202</sup>.

- Nach pathogenetischen Gesichtspunkten kann man
- *angeborene* und
  - *erworbene* (*postinfektiöse*, *poststenotische* und „*atelektatische*“, d.h. durch Schrumpfung des umliegenden Lungengewebes entstandene) Formen unterscheiden (Abb. 6.17 a–f).

### Formen der Bronchiektasen

**Kongenitale Bronchiektasen.** Sie sind *recht selten*, klinische Angaben reichen von unter 10 bis 14%<sup>95</sup>. Die Hemmungsmißbildungen und ihre Folgen sind an anderer Stelle (▷ S. 557) besprochen. Angeborene örtliche oder diffuse Wandschwäche einschließlich der Knorpel in den großen Bronchien sollen Ursache der sog. *dysplastischen* oder *bronchomalazischen Bronchiektasen* sein, die auch als *Williams-Campbell-Syndrom*<sup>244</sup> bezeichnet werden und bei hilusnaher Lokalisation in ätiologischer Beziehung zu dem angeborenen lobären Emphysem (▷ S. 559) stehen sollen. Störungen der Blutversorgung oder der Innervation wurden als Ursache einer „*funktionellen Bronchoparalyse*“ oder „*tonogenen Bronchiektasie*“ diskutiert.

Deutlicher tritt das genetische Moment bei den *angeborenen Sekretionsstörungen*, insbesondere der *Mukoviszidose*<sup>213</sup> (▷ S. 575), oder *mechanischen Sekrettransportstörungen*, z.B. *Ziliendiffehlbildungen*, „*Syndrom der unbeweglichen Zilien*“<sup>28</sup>, hervor. Bei der *Trias nach Kartagener*<sup>118</sup> bestehen Bronchiektasen neben Situs inversus und chronischer Sinusitis.

### Erworbene Bronchiektasen

- *Zylindrische Bronchiektasen* sind unter den erworbenen Formen *am häufigsten* und damit auch die häufigste Ursache der klinischen Bronchiektasenkrankheit. Diese tritt oft schon bei *Jugendlichen*, häufig *doppelseitig* und vorwiegend in den *dorso-basalen Segmenten*, auf. Die meist nicht sehr hochgradige Dilatation betrifft besonders Bronchien der 6. bis 10. Teilungsgeneration. Peribronchial sind häufig *Lymphfollikel* („*follikuläre Bronchiektasie*“) entwickelt (Abb. 6.17 a, d). Im umliegenden Lungengewebe werden oft alte narbige Veränderungen im Bronchiolarbereich als Folge der frühkindlichen Vorläufererkrankung gefunden (Abb. 6.17 b). *Hypertrophische entzündliche Veränderungen* sieht man oft in den großen hilusnahen Bronchien (Abb. 6.17 a). Bei der *atrophischen Form* erscheint eine strickleiterartige trabekuläre Wandstruktur. Flächenhafte Plattenepithelmetaplasien sind öfter zu finden. Die durch *Sekretstagnation* (*Dittrich-Pfröpfe*) unterhaltene chronische Entzündung kann mit herdförmiger *Geschwürsbildung* und *Blutungen* einhergehen. Verkalkung des eingedickten Sekrets führt zur Bildung der sog. *Bronchialsteine*. Sekundäre Pilzbesiedelung ist nicht selten.
- *Sackförmige Bronchiektasen* entwickeln sich meist in den *mittleren Bronchien* und enden bei verschlossenen Seitenzweigen in Gruppen aufgetriebener Hohlräume. Ihre *Wand* ist meist unter Einbeziehung

des ebenfalls stark entzündeten peribronchialen Gewebes *vernarbt*, flächenhafte *Epithelmetaplasien* sind häufig. Das umliegende Lungengewebe kann noch kollateral belüftet sein, häufiger ist es atelektatisch. Die Säcke reichen gewöhnlich nicht bis unter die Pleura.

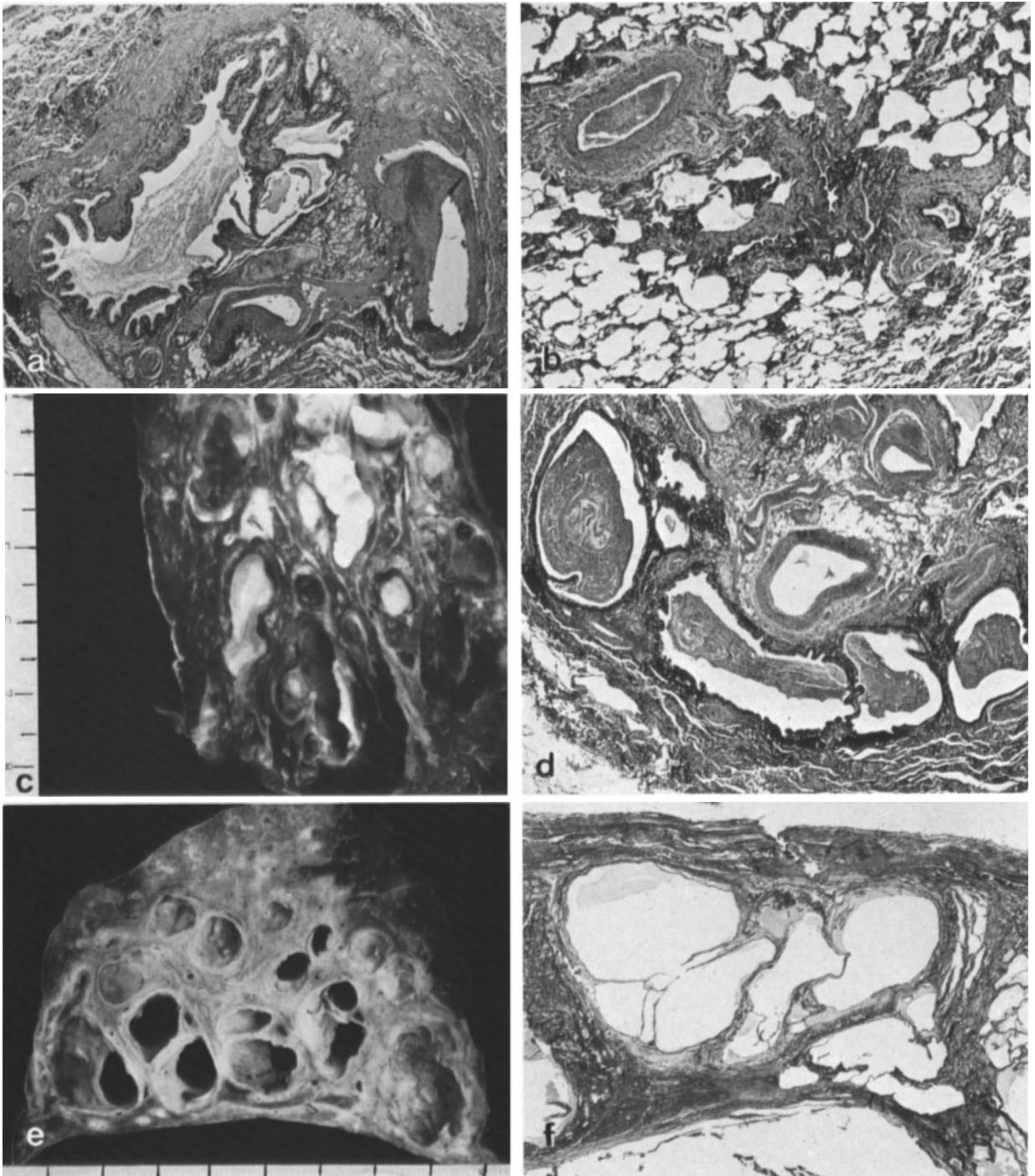
Dieser Typ wird *häufiger bei Erwachsenen* und *im höheren Lebensalter* gefunden. Er kommt in allen Lungenabschnitten, teils *Bronchostenosen* zugeordnet, vor und ist gelegentlich differentialdiagnostisch nicht sicher gegen epithelisierte alte Lungenabszesse abzugrenzen.

- *Variköse* und *spindelförmige Bronchiektasen* werden vor allem röntgenologisch beschrieben. Reversible Bronchiektasen sind nur klinisch definiert<sup>95</sup>.

**Prognose.** Durch *konsequente Therapie* konnte die *Prognose* des Leidens, das wesentlich von entzündlichen Schüben geprägt wird, *deutlich gebessert* werden<sup>5,95,127</sup>. Das *mittlere Todesalter* ist von unter 40 auf über 55 Jahre gestiegen. Dabei ist das Auftreten *metastatischer Hirnabszesse* auf unter 1% abgesunken, andererseits die Zahl später Todesfälle mit *Cor pulmonale* von 5–10% auf 22–47% angestiegen. Auch doppelseitige Bronchiektasen werden heute zunehmend öfter operiert.

**Lokalisierte Bronchiektasen.** Sie entwickeln sich *herdbezogen* als Folge örtlicher Erkrankungen der Bronchien oder des Lungengewebes, bieten auch klinisch andere Probleme und haben eine gegenüber der Bronchiektasenkrankheit abweichende Prognose. Sie werden heute häufig, oft unter Indikation durch den verursachenden Prozeß, operiert.

- *Poststenotische Bronchiektasen* treten hinter oft hilusnahen Bronchostenosen, z.B. narbigen Lichtungseinengungen (Abb. 6.17 e), *lymphadenogenen Wanderstörungen*, nach *Fremdkörperaspiration* oder besonders auch *hinter Tumoren* auf. Die Ekstasie durch Sekretstau ist zunächst reversibel, sie wird durch die kaum je ausbleibende *Infektion* irreversibel fixiert. Nicht selten wird die Entwicklung der Bronchiektasie durch poststenotische Pneumonie und Abszedierung „überholt“. Bei Stenosen im Hauptbronchus kann der gesamte Lungenflügel betroffen sein (*bronchiektatische Form der „destroyed lung“*).
- Die *atelektatische Form der Bronchiektasie* wird durch Narbenzug, z.B. unter Pleuraschwarten, oder bei chronischen indurierenden Pneumonien hervorgerufen. Sie kann bei Fällen chronischer Atelektasen mit einem poststenotischen Entstehungsmechanismus verbunden sein.
- *Bronchiolektasen* treten besonders bei fibrosierenden Lungengerüsterkrankungen auf. Sie sind in den fibrotischen Wabenlungen sowohl interstitiell-entzündlicher als auch granulomatöser Genese häufig mit einem Narbenemphysem eng verbunden<sup>81,146,178</sup>.



**Abb. 6.17a-f.** Bronchiektasen. **a** Chronische hypertrophische Bronchitis in einem Subsegmentbronchus bei Bronchiektasie. H.E. 33:1. **b** Alte obliterative Bronchiolitis (*rechte Bildhälfte*) und Peribronchiolitis bei einem Fall von Bronchiektasie. H.E. 50:1. **c** Schwer entzündete zylindrische Bronchiektasen mit eitrigem Exsudat in den Lichtungen (Operationspräparat). **d** Quer-

schnitt durch Bronchiektasenperipherie. Mäßige Wandfibrose und Schleim-Eiterpfropfe in den Lichtungen. H.E. 3:1. **e** Poststenotische Segmentbronchiektasie bei alter Hilustuberkulose mit Bronchusverschluß (Operationspräparat). **f** Großwabige Narbenbronchiektasie subpleural. Pleura und Interlobularsepten fibrös verbreitert, Alveolarstruktur geschwunden. H.E. 8:1

## Mukoviszidose (zystische Fibrose)

▷ auch Kap. 3

**Epidemiologie, Ätiologie.** Es handelt sich um die in weißen Populationen häufigste genetisch bedingte Erkrankung, die autosomal-rezessiv vererbt wird. Etwa 5% der mitteleuropäischen Bevölkerung sind heterozygote Merkmalsträger; die Inzidenz der manifesten Erkrankung beträgt in der Bundesrepublik etwa 1:2000–4000<sup>132,213</sup>. Das pathologisch mutierte *CFTR* („*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*“) *Gen*<sup>196</sup> bewirkt eine Fehlfunktion der Chloridkanäle. Der intrazellulär erhöhte Chloridanteil führt zu einem erhöhten Natriumeinstrom, die hohe NaCl-Konzentration entzieht den Sekreten Wasser. Das pathogenetische Prinzip beruht auf einer Obstruktion der Drüsenausführungsgänge und der Kanalsysteme durch das abnorm visköse Sekret. Folgen können postpartal Mekoniumileus, Stau und später Fibrose im exokrinen Pankreasparenchym mit Malabsorption und Gedeihstörung, Cholestase mit in seltenen Fällen Entwicklung einer biliären Leberzirrhose sein; prognostisch besonders schwerwiegende Folgen ergeben sich aber aus dem chronischen Sekretstau im Bronchialsystem. Unter dem Einfluß hinzukommender Infektionen, wobei *Pseudomonas aeruginosa* die Hauptbedeutung zukommt<sup>45</sup>, entwickelt sich eine diffuse Bronchiektasenerkrankung, die schließlich bei etwa 70% der Patienten zur Ausbildung eines chronischen Cor pulmonale führt. Pneumonische Schübe, Pilzinfektion, Hämoptysen und Pneumothorax sind typische weitere Komplikationen.

Es wurde eine Bedeutung der Krankheitsanlage bei Heterozygoten in der Pathogenese der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung diskutiert<sup>124</sup>; morphologische Beweise (z.B. gehäuft Pankreasveränderungen bei chronischen Bronchitikern) liegen aber nicht vor.

**Morphologie**<sup>79a,132</sup>. In den Schleimdrüsen besteht das Vollbild der mukösen Transformation; die Gänge sind verstopft, dilatiert, die Drüsen selbst z.T. zystisch umgewandelt (▷ Abb. 6.18 a). Die Becherzellen im Epithel sind dagegen nicht vermehrt, wahrscheinlich besteht aber zusätzlich eine Motilitätsstörung der Zilien. In den Bronchien bestehen Sekretstauungen mit ungewöhnlich eingedicktem Sekret, vermischt mit Zelldebris und Bakterienrasen, ähnlich den Dittrich-Pfröpfen. In den Wänden der ektatischen Bronchien und Bronchiolen werden destruierende entzündliche Prozesse gefunden, oft bestehen auch peribronchiale und peribronchioläre Fibrosierungen. Die Bronchiektasen sind meist diffus in allen Lungenlappen entwickelt. Das Lungengewebe ist vielfach überbläht, oft von kleinfleckigen, gelegentlich nur lobulären Atelektasen durchsetzt. Zugleich bestehen häufig eine oft polyöse Rhinitis und schleimig-eitrig Sinusitiden.

**Therapie, Prognose.** Da eine kausale Genterapie einstweilen nur eine Hoffnung darstellt, ist die Therapie symptomatisch: Mukolyse und Expektationsförderung, einschließlich physikalischer Therapie, Antibiotika, öfter als Dauertherapie (Problemkeim *Pseudomonas*), ggf. Behandlung einer Malabsorption. In der Terminalphase kommt eine Herz-Lungentransplantation in Betracht.

Die Prognose hat sich in den letzten Jahrzehnten entscheidend verbessert. Ohne Therapie sterben 90% der Patienten in den ersten zwei Lebensjahren. Zur Zeit erreichen 31,5% der in Spezialambulanzen behandelten Kranken das Erwachsenenalter. Die individuelle Prognose ist schwierig, weil recht unterschiedlich schwere Verläufe vorkommen<sup>213</sup>.

## Asthma bronchiale

**Definition.** Unter Asthma bronchiale versteht man anfallsweise auftretende Zustände schwerer expiratorischer Dyspnoe, die mit einer Lungenüberblähung einhergehen. Die reversible obstruktive Ventilationsstörung ist somit das Zentralsymptom<sup>60,93,147,232</sup>. Ein schwerer, länger (z.B. über 24 Stunden) anhaltender Anfall wird als Status asthmaticus bezeichnet.

Asthma ist gegen andere, ggf. auch anfallsweise auftretende oder verstärkte, vorwiegend expiratorische Dyspnoezustände aus dem Formenkreis der nicht-atopischen unspezifischen obstruktiven Atemwegserkrankungen oder auch anderer Erkrankungen, z.B. Lungenembolie, akute Linksherzinsuffizienz („Asthma cardiale“), abzugrenzen<sup>232</sup>. Die Differenzierung zwischen der chronischen Bronchitis, mit oder ohne Emphysem (Raucher u.a.), der „asthmoiden“ Bronchitis, einschließlich der durch Bronchodilatatorengabe beeinflussbare Hyperreagibilität, und dem eigentlichen Asthma bronchiale der Atopiker kann wegen der fließenden Übergänge ohne scharfe Grenzen schwierig sein; zunehmend werden für die Diagnostik morphologische Befunde (Bronchusbiopsien, Lavage) eingesetzt (Übersicht ▷<sup>224</sup>).

**Ätiologie, Pathogenese.** Die übliche Einteilung in intrinsisches und extrinsisches Asthma ist in die Diskussion geraten, weil infektiöse intrinsische Faktoren nicht eindeutig bewiesen und ggf. auch bei extrinsischem Asthma wirksam werden können, vor allem aber auch, weil nahezu alle Asthmatiker auf inhalative Allergene reagieren<sup>224</sup>.

- **Atopisches Asthma:** Es ist die häufigste Form. Atopie ist eine genetisch bedingte Anlage zur Entwicklung hypersensitiver Sofortreaktionen vom Typ I<sup>34</sup> auf Umweltallergene, die sich in abnehmender Reihenfolge als allergische Rhinitis, Asthma, atopische

*Bronchitis* und *Nahrungsmittelallergien* äußern kann. Die *genetische Disposition* geht daraus hervor, daß Kinder mit einem atopischen Elternteil zu 50%, bei Atopie beider Eltern zu etwa 75% ebenfalls unter Atopie leiden. *Klinisch* besteht gewöhnlich eine *Bluteosinophilie*, *IgE* und *IgG* sind erhöht, Hauttestungen auf meist mehrere Allergene fallen positiv aus. Eine Unzahl von *Allergenen* kann wirksam sein (Pollen, Tierhaare, Schimmel, Hausstaub, Nahrungsmittel u. a.).

- *Nicht-atopisches Asthma*: Die Grenze kann unscharf sein, weil die Patienten z.T. ebenfalls asthmatische Reaktionen gegen Inhalationsallergene entwickeln können; jedoch fehlen sonstige Zeichen für das Vorliegen einer Atopie. Klinisch ergibt sich meist ein *erst späterer Beginn jenseits des 15. Lebensjahres*. Die Patienten zeigen im allgemeinen ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie, die *Krankheitsverläufe* sind *ungünstiger*; ein *Tod im Status asthmaticus* kommt vor<sup>24</sup>.

Das klinische Symptom *erhöhter Irritabilität des Bronchialsystems*<sup>97,232b</sup> ist *nicht an die Atopie gebunden* (Rolle der Infektion ▷ unten). Bekannt als Sonderformen sind:

- *Belastungs-Asthma* („*exercise induced asthma*“) als typische Reaktion aller Asthmatiker auf Kälte, Austrocknung der Schleimhaut u. a.
- *Aspirin-Asthma* (und andere *Analgetika*), das bei 3–28% der Asthmatiker (in der allgemeinen Bevölkerung unter 1%) auftritt, jenseits des 50. Lebensjahres etwa sechsmal häufiger als unterhalb des 20. Lebensjahres ist.
- *Umweltbedingtes Asthma*: Auch gesunde Menschen können auf hohe Luftwerte von SO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, Ozon, Zigarettenrauch mit Bronchuskonstruktionen reagieren; *Asthmatiker* sind jedoch zumal unter körperlicher Belastung schon bei *niedrigeren Luftwerten* betroffen.
- *Berufsbedingtes Asthma*: Es wird durch *spezielle Allergene am Arbeitsplatz* ausgelöst und soll bei etwa 15% aller männlichen Asthmatiker vorliegen; eine Atopie spielt dabei nur z.T. bei bestimmten Allergenen eine Rolle<sup>30</sup>.

Die typische asthmatische Reaktion entspricht der *allergisch-hyperergischen Reaktion vom Typ I* (*Sofortreaktion*<sup>34</sup>), an der vor allem das *IgE* (*Reagin*) beteiligt ist<sup>109</sup>. Sie wird durch eine Interaktion zwischen spezifischen T-Lymphozyten-Subklassen mit Eosinophilen in Gang gesetzt<sup>120</sup>, die unter Degranulation der Mastzellen und basophilen Granulozyten über eine Freisetzung von *Mediatorstoffen* (Histamin, Bradykinin, chemotaktischer Faktor für Eosinophile, Serotonin, Leukotriene) verläuft.

- *Infektiöse, aus bakterieller oder viraler Entzündung stammende (endogene) Allergene* haben offenbar ebenfalls eine Bedeutung bei Auslösung und Unterhaltung des Asthma und vermutlich besonders

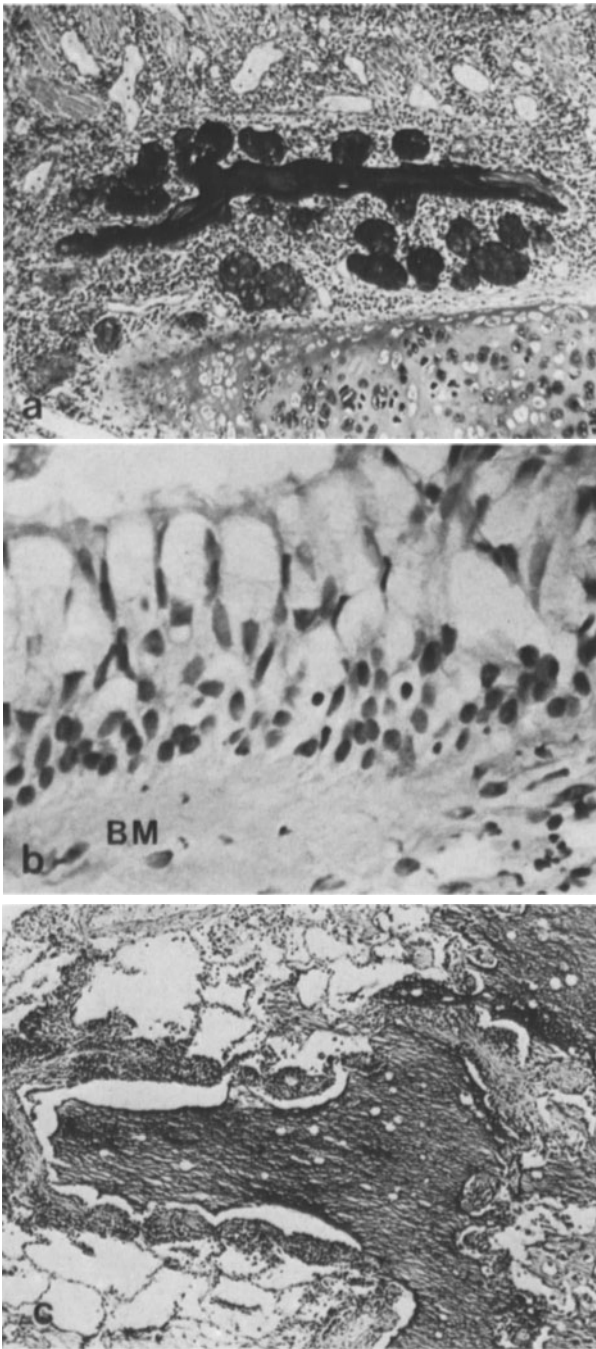
einer chronischen asthmoiden Bronchitis, doch wird entzündlichen Veränderungen auch eine direkte, nicht über Allergene vermittelte Rolle bei der Auslösung obstruktiv wirkender Konstruktionen des Bronchialsystems beigemessen<sup>24,48,98,224</sup>. Das kindliche Asthma beginnt anamnestisch öfter mit *Infektionen*, besonders durch *Viren* und *Mykoplasmen*; auch Gesunde können bei unkomplizierten Infektionen eine erhöhte Reagibilität auf Histamin aufweisen. Infektionen können Auslöser von Asthmaepisoden bis hin zum Status asthmaticus sein.

- Noch nicht sicher geklärt ist die Bedeutung der sog. *Irritantrezeptoren*, der „*slow reacting substance of anaphylaxis*“ (*SRS-A*) und der *Prostaglandine*<sup>60</sup>. Dem cholinergischen System kommt offenbar Bedeutung zu, wie Versuche mit Vagolyse (Atropingabe, operativ) gezeigt haben<sup>233</sup>; Rezeptoren können die bis zwischen das Epithel nachweisbaren feinsten freien Nervenendigungen<sup>155,156</sup> sein. *Allergische Reaktionen vom Typ III*, hauptsächlich durch *IgG*, seltener durch *IgA* und *IgM* unter Komplementverbrauch vermittelt, können ggf. in Verbindung mit einer zuvor ablaufenden Reaktion des Typ I zu einer *verzögerten asthmatischen Reaktion* führen, obwohl die Hauptbedeutung dieses Allergietypus bei der sog. allergischen Alveolitis (▷ S. 647) liegt<sup>97,181</sup>.

**Morphologie des Asthma und der asthmoiden Bronchitis.** Die morphologische Abgrenzung des Asthma und der asthmoiden Bronchitis mit zumindest einer teilweise atopischen Komponente sowie die Veränderungen im Intervall und unter Langzeittherapie wurde in neuerer Zeit mit den modernen immunhistochemischen bzw. immunzytochemischen Techniken erneut intensiv untersucht, doch sind die Ergebnisse teilweise widersprüchlich und bergen noch manche Probleme<sup>22,44,114,115,173,175</sup>.

Ganz allgemein kann für die praktische lichtmikroskopische Diagnostik noch immer die sog. *morphologische Asthma-Trias aus Dyskrinie, Eosinophilie und Basalmembranverdickung*<sup>143</sup> als Leitschiene dienen.

- *Dyskrinie*: Sie führt zu Schleimverstopfungen besonders im Bereich der kleinen Bronchien und Bronchiolen (Abb. 6.18c). Die *Schleimdrüsen* zeigen das Bild der Hypertrophie und der mukösen Transformation. Die *Becherzellen* im Epithel sind bis in den Bronchiolarbereich stark vermehrt (Abb. 6.18b); sie zerfallen im Anfall nach Art einer *holokrinen Sekretion* und werden bis auf die Basalzellschicht abgestoßen (sog. „shedding“). In der Lichtung bilden sie mit den spiralig zusammengedrehten Schleimmassen die *Curschmann-Spiralen* (z.T. auch als „*Creola bodies*“ bezeichnet). Im Stadium der Anfallslösung kommt es zu einer ver-



**Abb. 6.18.** a Mukoviszidose. Drüsenumbau und massive Schleimausgüsse des Schleimdrüsenausführungsganges. PAS. 80:1. b Asthma bronchiale. Becherzellmetaplasie und Basalmembranverquellung (BM). H.E. 250:1. c Tod im Status asthmaticus: Schleimverschluß eines kleineren Bronchus. PAS. 30:1

stärkten serösen Sekretion, die zu der Ausstoßung der Schleimpfröpfe beiträgt.

- **Eosinophilie:** Die Tunica propria ist meist ödematös geschwollen und besonders in den mittleren und kleineren Bronchien dicht von Eosinophilen durchsetzt; die Massivität der *Eosinophilie* (>3% der Infiltratzellen) kann zur Differentialdiagnose gegenüber einer Mukoviszidose wichtig sein. Eine

Sputumeosinophilie wird nicht regelmäßig beobachtet<sup>188</sup>; ist sie vorhanden, können sich aus dem Zerfall *Charcot-Leyden-Kristalle* bilden. Im Intervall und besonders unter Kortikoid-Langzeittherapie gehen die Infiltrate, besonders auch die Mastzellen, zurück; das morphologische Bild wird dann der chronischen Bronchitis ähnlicher.

- **Flüchtige eosinophile Lungeninfiltrate** (▷ S. 648) können bei Asthmatikern *gelegentlich* auftreten. Sie bestehen aus einer Ansammlung von *Eosinophilen in den Alveolarräumen*, oft mit einem serösen, u.U. auch fibrinreichen Exsudat<sup>65</sup>; ein begleitender eosinophiler Pleuraerguß kann hinzukommen.
- **Basalmembranverquellung:** Verquellungen der Basalmembran (Abb. 6.18 b), die im Stadium der akuten exsudativen entzündlichen Reaktion oft etwas wolkig und unscharf begrenzt erscheinen, beruhen auf einer *Insudation von Plasmaproteinen, Quellung der Mukopolysaccharide* und *Zunahme von Kollagen Typ IV*. Man nimmt hier den Hauptort der Antigen-Antikörperreaktion an; die Basallamellen des Epithels und deren Lamina densa bleiben nach elektronenmikroskopischen Befunden unverändert<sup>157</sup>. *Immunhistochemisch* konnten, wenn auch nicht regelmäßig, *Immunglobuline*, speziell *IgE*, aber auch *IgA* und *IgG*, *Albumin* und *Fibrinogen* nachgewiesen werden<sup>22,44,63</sup>. Später bildet sich eine oft dicke hyaline Schicht unter der eigentlichen Basalmembran<sup>145</sup>, die auch nach Rückgang der übrigen entzündlichen Veränderungen erhalten bleibt<sup>81,145</sup>. Auch die tieferen Schichten der Bronchioluswände werden in späteren Stadien durch Bindegewebsproliferation verdickt<sup>129</sup>.
- Zusätzlich zu diesen Kardinalsymptomen wird verstärkt auf eine *Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskulatur* geachtet, die sich, stärker in den größeren Bronchien, bis in den Bronchiolenbereich entwickeln kann<sup>103,114,222</sup>. Sie trägt aktiv zu den obstruktiven Ventilationsstörungen bei<sup>112</sup>.
- Bei *Tod im Status asthmaticus* findet sich im allgemeinen das Vollbild des Asthmas mit *massiven Schleimverlegungen, Epithelabstoßung, Eosinophilie und starker Überblähung der Lungen*, die nach Öffnung des Thorax nicht kollabieren. Eine *akute Dilatation der rechten Herzkammer*, bei längerem Verlauf auch frische Myolysen in ihrer Wand, weisen auf die gleichzeitige Überlastung des rechten Herzens durch massive Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf hin (*akutes Cor pulmonale*, ▷ S. 613).

Es kommen aber auch *Todesfälle im Status bei nicht-atopischen Patienten* vor, bei denen anscheinend *akute Infektionen* eine auslösende Rolle spielen<sup>24,235</sup>. Bei „trockenen“ Fällen schwerster Obstruktion wurde vereinzelt lediglich eine durch Muskelkontraktionen bedingte sternförmige Lichtungseinengung der Bronchiolen beschrieben<sup>65</sup>.

### Folgestände und Komplikationen des Asthma

- Für die ätiologische und pathogenetische Einordnung der *chronischen asthmoiden (spastischen) Bronchitis* ist es zweifelhaft, ob es sich gewöhnlich um eine „banale“ (*nichtatopische*) *Bronchitis* handelt, die im Rahmen des „irritablen Bronchialsystems“ unter dem Einfluß der Entzündung *Asthma*-charakter gewinnt, oder um ein im Verlauf *infektiös überlagertes primär atopisches Asthma*. *Morphologisch* nimmt sie eine gewisse *Mittelstellung* ein: Die *Eosinophilie* ist geringer, öfter ist eine ausgeprägte *Basalmembranhyalinose* entwickelt, auch besteht meist eine deutliche *Muskelhypertrophie*. Charakteristisch ist oft auch eine *stärkere entzündliche Infiltration im terminalen Bronchiolenbereich (respiratorische Bronchiolitis)* mit Übergängen zu zentrolubulärem Emphysem, deren Ausmaß stärker als die übrigen Veränderungen im Bronchialsystem die Schwere der obstruktiven Ventilationsstörung bestimmt<sup>114</sup>.
- *Destruktive Bronchitis*: Bei einem Teil der Asthmapatienten entwickeln sich im Laufe der Zeit unter dem Einfluß hinzutretender Infektionen destruktive Wandschäden. Mit ihrer Entwicklung geht klinisch der episodenhafte Charakter des Asthmas in den Typ der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung über, die in der *kardio-respiratorischen Insuffizienz* mit *Cor pulmonale* enden kann.
- *Emphysem*: Die Häufigkeit der Entwicklung eines Emphysems als Folge der rezidivierenden Überblähungen beim typischen Anfallsasthma wird unterschiedlich beurteilt<sup>60,65,68,79a,97,222,224</sup>. Das „reine“ (atopische) Asthma scheint nur recht selten zu Emphysem zu führen; bei Übergang in die übliche chronische obstruktive Lungenerkrankung mit chronischer Bronchitis findet man dagegen häufiger ein Emphysem, nicht selten vom bronchostenotisch-bullösen Typ.
- *Cor pulmonale*: Akutes *Cor pulmonale* ▷ S. 613. Hinsichtlich der Entwicklung eines chronischen *Cor pulmonale* scheinen ähnliche Verhältnisse wie bei Emphysem zu bestehen.

## Lungenemphysem

### Vorbemerkungen

Das Lungenemphysem wird oft noch unter dem Begriff „Störungen des Luftgehaltes“ abgehandelt, weil der mittlere Lungenluftgehalt im allgemeinen erhöht und das normale Verhältnis der Lungenluftteilvolumina an der Totalkapazität meist schwer gestört ist. Dies zeigt schon der äußere Aspekt der dem Thorax entnommenen, nicht vollständig sich retrahierenden Lunge an und entspricht der Generaldefinition von der „irreversiblen Erweiterung der peripheren, alveolenträgenden Lufträume.“ Die *Irreversibilität* dieser Veränderungen unterscheidet das (chronische) Lungenem-

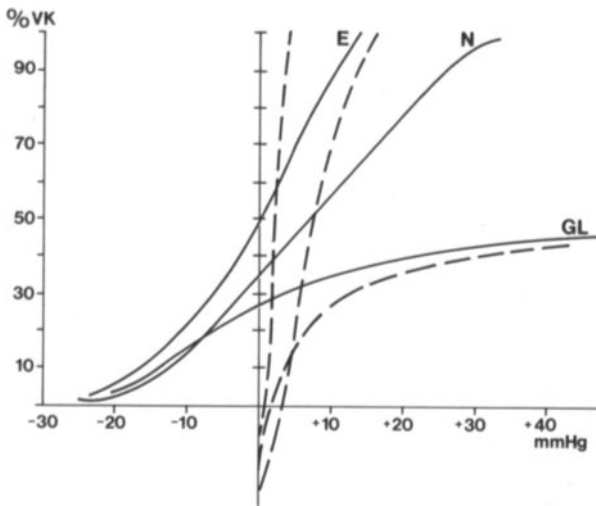
physem von der akut überblähten, aber strukturell im wesentlichen intakten Lunge z.B. im Asthmaanfall („akutes“ *Lungenemphysem*, ein Begriff, der eliminiert werden sollte) und dem sog. *Volumen pulmonum acutum*, bei dem definitionsgemäß die strukturell intakte Lunge ständig auf einem inspiratorisch erhöhten Niveau atmet, z.B. als Restlunge nach Resektionen (▷ S. 587) oder bei Atemneurosen.

Andererseits nimmt das Lungenemphysem bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung teils als Folge, aber auch als Ursache der schweren Ventilationsstörungen neben der Atemwegserkrankung eine so zentrale Stellung ein, daß es zweckmäßig erscheint, es *im Zusammenhang mit der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung* zu diskutieren<sup>222,224</sup>.

### Thorax, Lungen und Lungenluftvolumina

- Die *elastische Retraktionskraft der Lungen* ist die für ruhige Atembewegungen wichtigste expiratorische Kraftkomponente. Die relativ schwächere Expirationsmuskulatur (und ggf. die Bauchmuskulatur, die das Zwerchfell hochdrängen kann) wird nur bei verstärkter und forcierter Ausatmung eingesetzt. Die elastische Retraktionskraft der Lunge, die klinisch und am isolierten Organ als (statische) Compliance in 1 Volumenzunahme pro Drucksteigerung um 1 cm H<sub>2</sub>O gemessen werden kann, beruht auf der *geweblichen Azinusstruktur* (▷ S. 551) und den durch Surfactant modifizierten *Oberflächenspannungskräften* (▷ S. 551). Letztere machen etwa 50–70% der Gesamtretraktionskraft aus, sind aber insofern ebenfalls von der Struktur abhängig, als sie sich bei schwerwiegenderem Strukturumbau, z.B. bei Emphysem, mit Vergrößerung der Krümmungsradien vermindern. Bei dem Typus der schlaffen Lunge ist die Compliance erhöht, die Retraktionskraft erniedrigt<sup>79,123,251</sup>.
- *Thoraxwandelastizität*: Die statische Ruhestellung des *knöchernen Thorax* liegt im oberen Bereich der Totalkapazität, wirkt also noch im Bereich der inspiratorischen Reservekapazität in inspiratorischer Richtung. Das *Zwerchfell* übt seine inspiratorische Bewegung gegen den *Bauchdruck* aus, dessen Erhöhung (Lipomatose, Aszites, Schwangerschaft, Tumoren) die inspiratorische Atemarbeit erhöht. Der wichtigste *Inspirationsmuskel* ist das Zwerchfell. Die Inspirationsbewegung erfolgt aktiv, muskulär, während die Expirationsmuskulatur im allgemeinen nur bei vertiefter und beschleunigter Ausatmung eingesetzt wird.
- Das Zusammenspiel der passiv-elastischen, in- und expirationswärts gerichteten Kräfte im gesamten Thorax-Lungensystem bestimmt maßgeblich die *Zusammensetzung der Teilvolumina der Lungenluft* (Abb. 6.19). Die Compliance des Gesamtsystems kann am narkotisierten, muskulär relaxierten Patienten, aber auch an der Leiche gemessen werden<sup>83</sup>; sie bietet Anhaltspunkte für die Atemarbeit.





**Abb. 6.19.** Einfluß der Lungenelastizität auf Mechanik und Volumina des Thorax-Lungensystems: *Ausgezogene Linien*=Druck-Volumendiagramme des Gesamtsystems, ihr Schnittpunkt mit der Druck-Nulllinie zeigt die elastische Ruhestellung bei funktioneller Residualkapazität (Ordinate=Volumina in Prozent der Vitalkapazität). *Gestrichelte Linien*=Druck-Volumendiagramme der isolierten Lungen. *N* normale Verhältnisse, *GL* Einschränkung der Atemvolumina bei durch Pleuraschwarte gefesselter Lunge, *E* Erhöhung der funktionellen Residualkapazität und inspirationswärtige Verlagerung des Atemzugvolumens bei schlaffer Emphysemlunge. Nach Leichenmessungen, vgl. Text

- **Aufteilung des Luftvolumens in der Lunge:** Die *Totalkapazität* (TC) ist das gesamte bei maximaler Inspiration in den Lungen befindliche Luftvolumen. Sie ist unterteilt in die zwischen maximaler In- und Expiration atembare *Vitalkapazität* (VC) von ca. 3,5–6 l und das *Residualvolumen* (RV), das nach maximaler Expiration noch in der Lunge verbleibt. Dieses nimmt mit dem Lebensalter von etwa 25% der TC bei Jugendlichen bis auf 35–40% im höheren Alter zu und kann unter krankhaften Verhältnissen, insbesondere bei schlaffer Emphysemlunge, auf Werte weit über 50% anwachsen; die VC wird bei gleichbleibender TC entsprechend reduziert. Innerhalb der VC entspricht die *funktionelle Residualkapazität* (FRC) der passiv-elastischen Ruhestellung des Gesamtsystems, von der das Ruheatemzugvolumen von 500–600 ml ausgeht; oberhalb schließt sich das *inspiratorische Reservevolumen*, exspirationswärts das *expiratorische Reservevolumen* an. Bei einer obstruktiven Ventilationsstörung sind alle Teilvolumina inspirationswärts verlagert.
- Die *Atemarbeit* setzt sich aus einem Anteil gegen die *elastischen Widerstände* und einem Anteil gegen *nicht-elastische (viskose) Widerstände*, ganz überwiegend die Strömungswiderstände in den Atemwegen, zusammen. Die bei der Atmung aktuelle frequenzabhängige dynamische Compliance ist daher stets niedriger als die statische Compliance (s. oben).

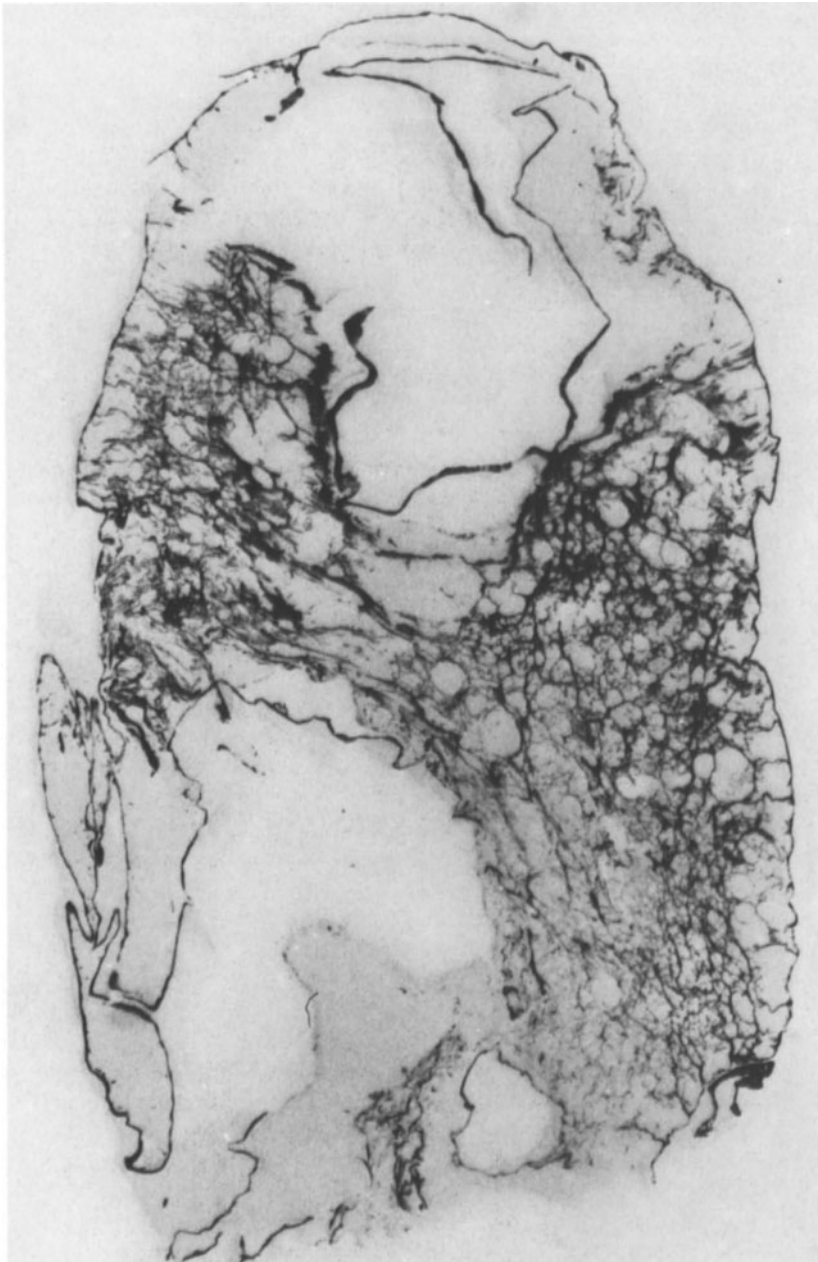
**Definitionen.** Emphysem wurde ursprünglich als Zustand erhöhten Luftgehaltes angesehen, der die intrapulmonalen Lufträume betrifft<sup>130</sup> (*vesikuläres bzw. alveoläres Emphysem*). Hiervon abzutrennen ist das interstitielle Emphysem, bei dem sich Luft in den interstitiellen Bindegewebsräumen ausbreitet. Bei dem eigentlichen (*chronischen alveolären*, manchmal auch noch als *substantiell* bezeichneten) Emphysem im engeren Sinne liegt ein *irreversibler Strukturschaden* vor.

Nach internationaler Übereinkunft wurde Emphysem 1959 zunächst als „irreversible Erweiterung der Lufträume jenseits der Bronchioli terminalis mit und ohne Zerstörung ihrer Wände“ definiert<sup>33,64,65,66,78</sup>. Diese Definition wurde alsbald auf „mit Destruktion ihrer Wände“ eingeschränkt<sup>89,91,177,193,220</sup>. Später kam in Zusammenhang mit der näheren Charakterisierung des Begriffes Destruktion hinzu, daß diese „nicht mit einer offensichtlichen Fibrose verbunden“ sein sollte; auch wirkte sich die anatomische Klassifikation auf eine nähere Beschreibung der „Erweiterung“ aus<sup>210</sup>. Diese Entwicklung der Definitionsfrage hatte Konsequenzen: Mit „*Destruktion*“ sollte das Altersemphysem eliminiert werden, obwohl es in fortgeschrittenen Stadien dem panazinären Emphysem gleicht und auch Alveolargewebe schwindet (Destruktion?); mit „*ohne offensichtliche Fibrose*“ sollten fokale (irreguläre) Narbenemphyseme ausgeschlossen werden, für die man nun Umschreibungen wie „dem zentrolobulären Emphysem ähnliche Erweiterung respiratorischer Bronchiolen bei Staubfibrose“ etc. gebrauchen müßte<sup>82,224</sup>.

Damit ergibt sich *folgende derzeit überwiegend akzeptierte Definition:*

Emphysem ist ein Zustand der Lunge charakterisiert durch eine *abnorme permanente Erweiterung der Lufträume distal vom Bronchiolus terminalis (d.h. des Azinus)*, einhergehend mit *Destruktion ihrer Wände und ohne offensichtliche Fibrose*<sup>210</sup>.

**Klassifikation.** Vor allem mangels ausreichender Kenntnisse über die Ätiologie wird Emphysem gewöhnlich *strikt morphologisch klassifiziert*. Die korrekte Diagnose setzt in der Regel die vorherige expandierte Fixation (möglichst mit standardisiertem Einfülldruck von 25 cm H<sub>2</sub>O) voraus; die Anwendung *papiermontierter Lungenganzschnitte* ist von größtem Nutzen<sup>70,77,176,222</sup> (Abb. 6.20); eine gute Übersicht bietet auch die Betrachtung von mit Barium imprägnierten Lungenscheiben<sup>88</sup>. Für das *Grading an Großschnitten* wurden verschiedene Techniken angegeben<sup>225</sup>; als einfachste Methode wurde der Vergleich („*matching*“) mit einer Standardvergleichsserie angeführt<sup>224</sup>. Je nachdem, *welcher Anteil der terminalen Einheit des Azinus vorwiegend betroffen* ist, unterscheidet man<sup>33,46,79a,91,177,222,224</sup>:

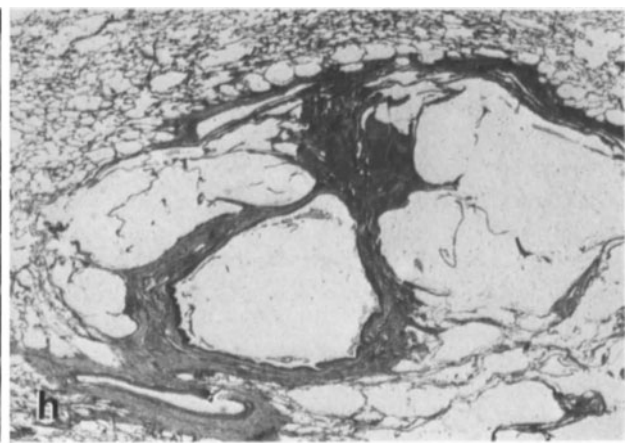
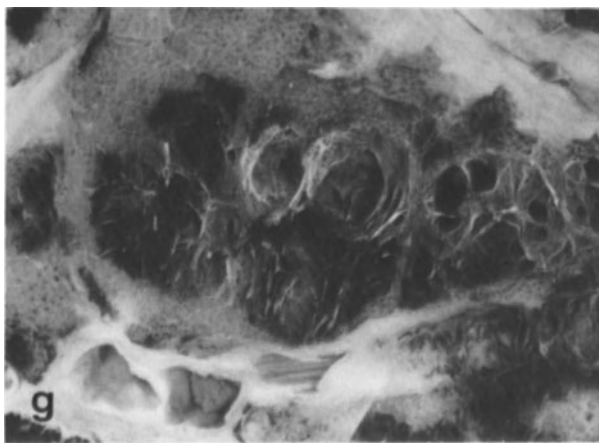
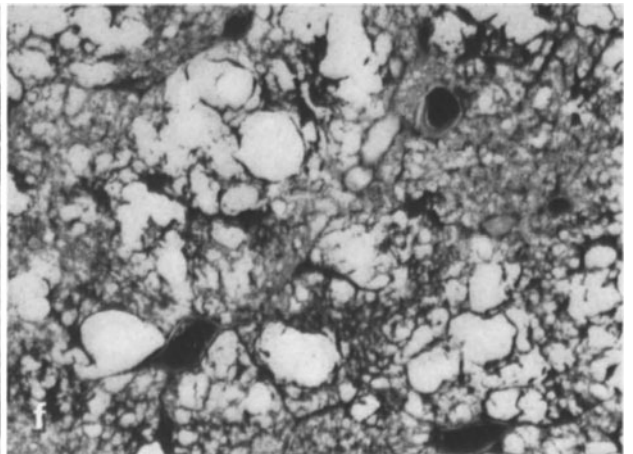
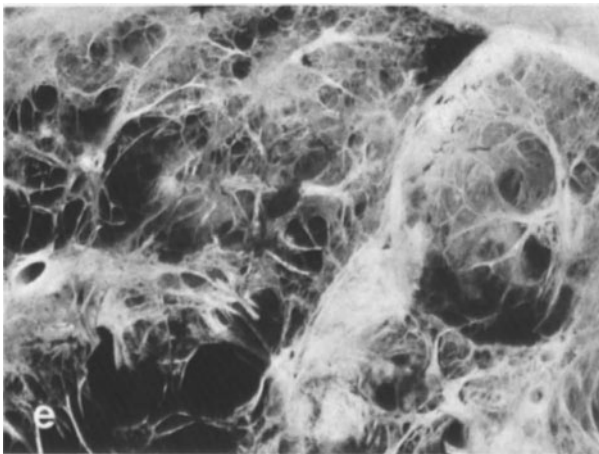
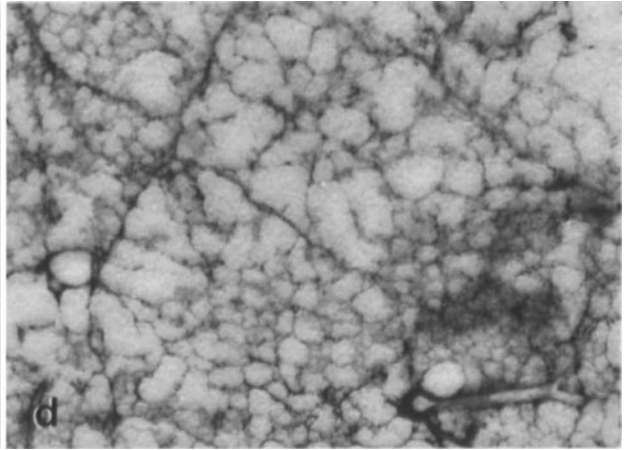
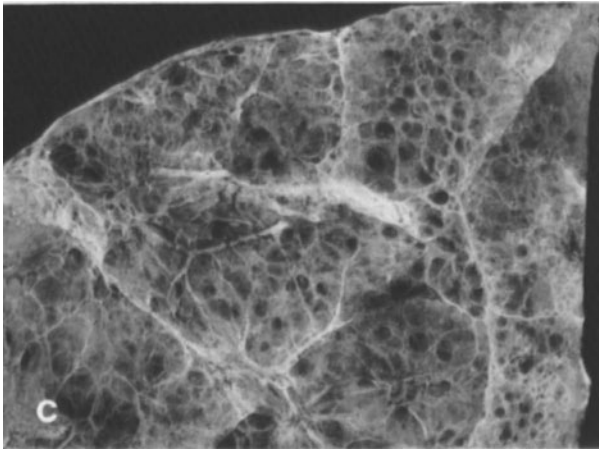
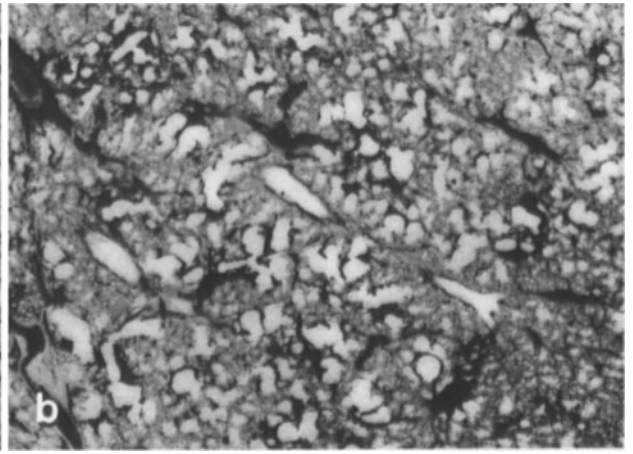
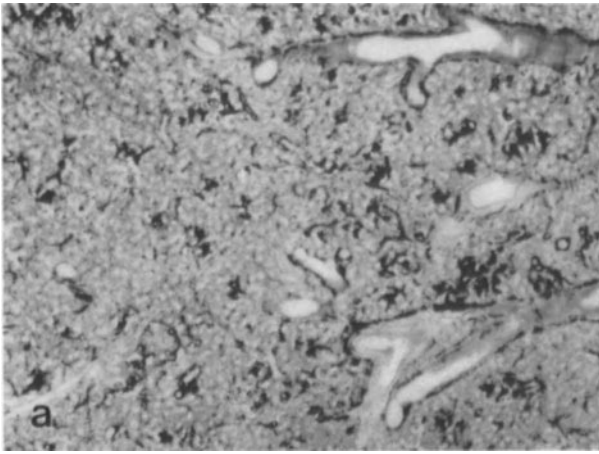


**Abb. 6.20.** Hochgradiges bullöses Lungenemphysem („vanishing lung“). Papiermontierter Lungenganzschnitt, ca. 0,6:1

- **Panazinäres Emphysem**<sup>250</sup>: Es betrifft *alle* Lufträume im Azinus in annähernd gleichem Ausmaß und beginnt vorwiegend in den *Alveolargängen*, die sich unter Verlust der Alveolargliederung erweitern (Abb. 6.21 b–d); der Prozeß kann bis zum weitgehend „leeren“ Lobulus fortschreiten.
- **Proximal-azinäres (zentroazinäres bzw. zentrolobuläres**<sup>134</sup>) **Emphysem**: Betroffen ist (entsprechend dem Emphysema bronchiolectaticum, dessen erweiterten zentralen Hohlraum Loeschcke<sup>138</sup> als Atrium bezeichnet hatte) vorwiegend die *zentrale Region der respiratorischen*, ggf. auch *terminalen Bronchiolen* (Abb. 6.21 e,f); die peripheren Alveolargänge bleiben zunächst erhalten, können aber später in den Prozeß einbezogen werden, so daß schließlich ebenfalls eine Art „leerer“ Azinus bzw.

*Lobulus* mit einer Tendenz zur rundlich-blasigen Form entsteht; die Diagnose ist *unabhängig von dem Grad einer etwaigen Pigmenteinlagerung* in den Wänden der zentrolobulären Hohlräume<sup>90</sup>, so-

→  
**Abb. 6.21a–h.** Lungenemphysem. **a** Normale Lunge eines 22-jährigen Mannes, expandiert-fixiert bei  $p=25$  cm  $H_2O$ , Ausschnitt von Lungengroßschnitt. Englumiges terminales Gangsystem. 2:1. **b** Beginnendes Emphysem mit Gangektasie, gleiche Technik und Vergrößerung. **c,d** Panlobuläres (seniles) Emphysem: Schnittfläche (**c**) und Ausschnitt von Lungengroßschnitt (**d**). Verlust an Alveolargliederung. 2:1. **e,f** Zentrolobuläres Emphysem: Schnittfläche (**e**) und Ausschnitt von Lungengroßschnitt (**f**). Fortgeschrittenes, teilweise konfluierendes bronchiolitisches Emphysem. 2:1. **g,h** Irreguläres (narbenbedingtes) Emphysem, Schnittfläche (**g**) und mikroskopisches Präparat (**h**). E.v.G. 7:1



fern es sich nicht um Fälle von fokalem Emphysem bei Pneumokoniosen ( $\triangleright$  S. 675) mit „offensichtlicher Fibrose“ handelt.

- *Distal-azinäres (auch paraseptales<sup>88</sup> Emphysem:* Es betrifft vorwiegend die *peripheren Azinusanteile*, vor allem *Alveolargänge, die an Fibrosefronten* (Pleura, Septen, Leitungsbahnen) angrenzen.
- *Irreguläres Emphysem:* Dabei bestehen *unregelmäßige, zufällig verteilte partielle Erweiterungen und Zerstörungen* in den Azini; die Diagnose sollte *eher restriktiv* angewendet werden; da diese Emphysemform im übrigen häufiger bei *Narbenbildungen* („*Narbenemphysem*“) auftritt, fällt ein großer Teil ohnehin aus dem enge gezogenen Rahmen der Emphysemdefinition.
- *Unklassifiziertes Emphysem:* Dieser Begriff wurde *fallengelassen*; Bullae bei Emphysem werden gesondert beschrieben, Emphysem bei Lungenfibrosen („*emphysematöse Lungensklerose*“<sup>178</sup>) sollte bei diesen erfaßt werden, das „*echte Emphysem*“ alter Menschen ist bei den obigen Formen einzuordnen.

Im übrigen ist zu bemerken, daß diese anatomischen Typen *nur sehr selten allein in reiner Form* auftreten, am ehesten noch als panazinäre Emphyseme bei alten Menschen („*seniles*“ *Emphysem*), bei denen keine zusätzlichen komplizierenden Lungenerkrankungen bestehen. Der Einteilungsversuch zeigt die Schwierigkeiten, die äußerst komplexen Strukturschäden bei den verschiedenen Emphysemformen deskriptiv-morphologisch zu erfassen.

**Morphometrie.** Von den mit den Methoden der Morphometrie arbeitenden Forschern wurden große Mühen aufgewandt, um die morphologischen Formen und Schweregrade der Emphyseme zu erfassen, insbesondere zu einem brauchbaren *Kriterium der Destruktion* („*Destruktionsindex*“<sup>200</sup>) zu kommen und um eine morphologische Basis für klinisch-pathologische Vergleiche und damit Anhaltspunkte für die funktionellen Folgen zu gewinnen (ausführliche Übersicht und Diskussion  $\triangleright$ <sup>224</sup>). Alle vorkommenden Struktur-anomalien wurden in die Untersuchungen einbezogen:

- *Alveolarporen:* Die zunehmende *Septenfensterung* durch *Erweiterung und Konfluenz Kohn'scher Poren* ist lange bekannt; es wurde versucht, durch Angabe einer *Grenzgröße von 20  $\mu\text{m}$* <sup>20</sup> bzw. *Einteilung in zwei Grade*<sup>186</sup> die Grenze zum Emphysem zu ziehen; auch wurde *auflichtelektronenmikroskopisch* ermittelt, daß Porenvergrößerungen bei Rauchern vermehrt und vor allem in der Nähe zu den Bronchiolen, entsprechend dem zentroazinären Emphysem, vorkommen und in besonderem Maße funktionell mit einem Verlust an elastischer Reaktionskraft und Abschwächung des forcierten Atemstoßes einherzugehen scheinen<sup>166</sup>; dies entspricht der histomechanisch erhärteten These von der Bedeutung des Azinus als peripherer mechanisch-ela-

stischer Einheit ( $\triangleright$  S. 551) und seiner Störung durch Verlust der Bezugspunkte im Azinusstiel.

- *Alveolarflächenreduktion:* Der Verlust an Kontaktfläche bei Emphysem ist offenkundig; Meßergebnisse sind aber für die Diagnose eines Emphysems bzw. des Ausmaßes der Destruktion nicht geeignet, weil selbst bei Berücksichtigung von Körpergröße etc. die individuelle Variabilität zu groß ist<sup>221</sup>.
- *Luftraumerweiterung:* Meßgrößen sind a) „*mean linear intercept*“, b) „*air space wall per unit volume*“: a) erwies sich als unsicheres Kriterium, selbst ein Wert  $>350 \mu\text{m}$  kommt in normalen Lungen vor, wird von Emphysemungen teilweise nicht erreicht, es besteht eine generelle Zunahme der Werte mit dem Alter; b) war bei Emphysem reduziert, erwies sich aber im praktischen Versuch wegen zu geringer Sensibilität ebenfalls als nicht geeignet<sup>225</sup>; übrigens kann sich auch ein systematischer Fehler einschleichen, weil elastizitätsschwache Lungen stärker als normale bei der Fixation mit standardisierten Drücken expandiert werden.
- *Fasergerüst:* Der *Kollagenanteil* ist bei zentroazinärem, distal-azinärem, besonders aber bei irregulärem Emphysem morphometrisch (und auch biochemisch ähnlich wie Elastin) *erhöht*<sup>29</sup>; die definitorische Grenze zu den z.B. mit postinfektiöser Vernarbung einhergehenden Emphysemen (ohne „*offensichtliche*“ Fibrose) wird unscharf.
- *Reduktion der bronchiolären Verspannung im Lungengewebe:* Die Reduktion der alveolären Anheftungspunkte an den Bronchiolen wird als *frühes Stadium* und sicheres Zeichen der Destruktion von Lungengewebe<sup>167,242</sup>, d.h. von Emphysem, und als Ursache distorsiver und destruktiver Bronchiolusveränderungen<sup>136</sup> gewertet; es ließen sich in Raucherlungen Korrelationen zwischen der Zahl der Anheftungspunkte und klinischer Schwere der Obstruktion nachweisen<sup>199</sup>.
- *Destruktionsindex:* Von den einzelnen Veränderungen werden herangezogen<sup>224</sup>: Lufträume mit Unterbrechungen in den Alveolarwänden (*Dib*), histologisch mit kuboidem Epithel ausgekleidete Lufträume (*Dif*) und Auftreten „*klassischen Emphysems*“ (*Die*); derartige Veränderungen wurden z.B. in Raucherlungen gefunden *DiB* in 59–86%, *DiF* in 0–15%, *DiE* in 11–26%<sup>200</sup>; bei Emphysemungen, deren Schweregrad anhand von Großschnitten im Vergleich mit einer Standardserie (also durch matching) bestimmt wurde<sup>225</sup>, nahm der Index mit der Schwere des Emphysems zu und betrug 5,8% bei normalen Lungen, 10,9% bei geringem Emphysem bis Panel-Grad 25 und 55,7% bei mittlerem und schwerem Emphysem von Panel-Graden über 25%<sup>201</sup>, es bestand auch eine gewisse Korrelation mit Lungenfunktionswerten, die jedoch im wesentlichen an den *DiE*-Anteil gebunden war; insgesamt erwies sich die *zeitraubende Methode* der Bestimmung dieses Destruktionsindex als *nicht sonderlich für die Emphysemdiagnostik geeignet*<sup>224</sup>.

**Klinisch-pathologische Korrelation.** Die *modernen bildgebenden Verfahren*, speziell die Computertomographie, Kernspintomographie und Perfusionsszintigraphie, haben für die Kliniker erhebliche Fortschritte hinsichtlich einer geweblichen Erfassung von Emphysem gebracht<sup>54,71,212,246</sup>. Die feineren, oft klassifikatorisch wichtigen Veränderungen und Schweregrade sind im allgemeinen aber nicht erfassbar<sup>159b</sup>, wie auch an Lungenscheiben CT-kontrollierte Studien<sup>150</sup> ergeben haben. Dagegen lassen sich lokalisierte Emphyseme gut darstellen, was ggf. für eine Operationsindikation wichtig ist.

Auch die durch ausgiebige *Funktionsdaten* gestützte klinische Diagnostik kann *problematisch* sein, zumal bei der Erfassung noch nicht sehr ausgeprägter Fälle im Rahmen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen<sup>12,159b,232,246</sup>. *Eindeutige Korrelationen der anatomisch klassifizierten Emphysemtypen zu bestimmten Funktionsstörungsmustern und klinischen Krankheitsbildern haben sich nicht ergeben*<sup>79a,224</sup>. Dies gilt auch für die klinisch definierten Krankheitstypen des (*vorwiegend emphysematischen*) „pink puffer“ und des (*vornehmlich bronchitischen*) „blue bloater“<sup>206,224</sup>.

Für den *Morphologen* ist die *Abschätzung des Ausmaßes einer anzunehmenden Funktionsstörung ebenfalls schwierig*. Das optimale Ergebnis der Korrelation morphologisch-morphometrischer Befunde mit einem aus den wichtigsten klinischen Meßgrößen (Atemvolumina, insbesondere Residualluftvolumen, Atemstoßtest, CO-Diffusionskapazität) gebildeten Vergleichswert ergab einen Korrelationsquotienten von 0,84<sup>222</sup>. So bleiben auch das *morphologische Grading*<sup>225</sup> oder *anderweitige morphometrische Analysen*<sup>40</sup> im Vergleich auf die *Abschätzung der klinischen Bedeutung unvollkommen*. Die postmortalen Funktionsanalysen am isolierten Organ haben zwar einige verblüffend gute Übereinstimmungen mit klinischen Meßdaten ergeben, bleiben aber im wesentlichen auf die Analyse der Ventilationsstörungen begrenzt<sup>79b,86,240</sup>; ihre Hauptbedeutung liegt in der Entwicklung pathogenetischer Vorstellungen (▷ S. 584). Der Befund einer pulmonalen Hypertonie mit den entsprechenden Gefäßveränderungen und *Cor pulmonale* ist ein *spätes und ziemlich globales Anzeichen für schwerwiegende Funktionsstörungen*<sup>206</sup>.

Die *Quantität emphysematischer Läsionen* sagt noch nicht viel über deren *funktionelle Qualität* aus. Der Gegensatz vom „*klinisch bedeutsamen*“ zum lediglich „*anatomischen*“ Emphysem<sup>138</sup> ist auch heute noch nicht ganz überwunden.

### Epidemiologie

- *Klinische Häufigkeitsangaben* sind nicht sehr verläßlich, weil sie sich meist auf das Gesamtbild der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung bezie-

hen, in deren fortgeschrittenen Stadien allerdings gewöhnlich auch mit einem Emphysem zu rechnen ist.

- Die Häufigkeitsangaben nach dem *Obduktionsgut* sind sehr unterschiedlich, wobei abgesehen von der Intensität der Untersuchung die Differenzen vor allem darauf beruhen, ob die senilen Lungenveränderungen zumindest höheren Grades als Emphysem gewertet und von welchem Ausmaß an umschriebene geringfügigere („banale“) Befunde in die Diagnose einbezogen werden; *kaum eine Lunge Erwachsener ist frei von zumindest einzelnen Herden von Emphysem*<sup>78,224</sup>. *Maximalzahlen bei unselektierten Erwachsenenobduktionen* liegen um 70% bei Männern, um 59% bei Frauen<sup>78,89</sup>; andere Autoren nennen 50–55%<sup>39,220</sup>, bei Erfassung nur „ausgeprägter Fälle mit angenommener klinischer Relevanz“ 9%<sup>179</sup> bis 30%<sup>69</sup>. Nach neuesten Untersuchungen scheinen sich bei einer *unselektierten Obduktionsquote* von nahezu 100% (*Görlitzer Studie*<sup>153</sup>) *etwas höhere Werte* ergeben zu haben, auch tritt die sonst meist markante Geschlechterdifferenz zu Ungunsten der Männer weniger deutlich hervor. Als *Hauptkrankheit* zu wertende Emphyseme (meist mit *Cor pulmonale*) werden ziemlich übereinstimmend mit 3–8% angegeben<sup>81</sup>.
- Die Untersuchung *geographischer Differenzen* leidet unter der oft geringen Vergleichbarkeit der Werte. Eine Studie über Vorkommen und Schweregrade in verschiedenen Ländern<sup>227</sup> ergab *Höchstwerte für Cardiff*, vor allem eine Abhängigkeit von der Raucheranamnese; ein Vergleich zwischen der stark luftverschmutzten Region von *St. Louis* ergab erheblich höhere Werte als in dem klimatisch rauheren *Winnipeg*<sup>108</sup>. Die *extrem niedrigen* Emphysemraten in *Nigeria*<sup>16</sup> und *Uganda*<sup>116</sup> dürften einer realen geographischen Differenz entsprechen.

**Ätiologie.** Emphysem hat sicherlich *keine einheitliche Ätiologie*, so wie es „das Emphysem“ auch nicht gibt. Die aus der Epidemiologie bekannten Unterschiede hinsichtlich des Alters, Geschlechtes, möglicherweise auch der Rasse, der Umweltbedingungen, vorangehender oder begleitender anderweitiger Lungenerkrankungen, besonders aber der Rauchergewohnheiten weisen auf *verschiedene wirksame exogene und endogene Faktoren* hin. Die Hoffnung, mit der Entwicklung des Konzeptes von der Proteinase-Antiproteinase-Imbalance<sup>51,73,133</sup> eine einheitliche Ätiologie, verbesserte klinische Diagnosemöglichkeiten und den generellen Ansatz für eine kausale Therapie gefunden zu haben, hat sich nur teilweise erfüllt<sup>5,38,49,50,52,113,126,152,195,214,219,234</sup>.

- Unter den *exogenen Faktoren* finden sich überwiegend die gleichen, die auch für die Entstehung der chronischen Bronchitis und Bronchiolitis (▷ S. 564) Bedeutung haben.
- Die *Beziehungen zum Asthma* sind problematisch; die massive Überblähung im Anfall ist reversibel, auch scheinen rezidivierende Anfälle selbst nach

Jahrzehnten nicht regelmäßig zu Emphysem zu führen<sup>68</sup>; vielfach entwickelt sich jedoch im weiteren Verlauf eine chronische asthmoide Bronchitis (▷ S. 578), die dann gewöhnlich auch mit einem Emphysem verbunden ist.

- *Schäden anderweitiger Lungenerkrankungen* sind, soweit sie Narben hinterlassen, *per definitionem ausgeschlossen*, auch wenn sie zu „emphysem-ähnlichen“ Strukturschäden führen, die wie z. B. die generalisierten fokalen (irregulären) Narbenemphyseme, weniger die Lungenfibrosen klinisch unter dem Bild eines schwerwiegenden obstruktiven Emphysems verlaufen<sup>79a, 146</sup> können.
- Durch zahlreiche Untersuchungen ist die *überragende Rolle des inhalativen Rauchens* erwiesen<sup>18b, 50, 81, 87, 89, 159, 171, 177, 211, 224, 227, 232</sup>. So könnte der in Raucherlungen gefundene erhöhte Gehalt an *Cadmium*<sup>96</sup> eine Rolle spielen. Besondere Bedeutung wird aber einem *Überschuß an proteolytischen Enzymen und Oxidantien* beigemessen, die aus Aktivierung und Zerfall der bei Rauchern stark vermehrten Makrophagen und z. T. Leukozyten sowie aus dem Tabakrauch stammen<sup>18b, 50, 75, 101, 187, 216</sup>.
- Eine *Proteasen-Antiproteasen-Imbalance* kann auf unterschiedlichen Ursachen beruhen. Daß ihr heute – eher wohl unberechtigt – eine so besonders große Bedeutung als pathogenetischer Faktor bei der Entstehung chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen, speziell des Emphysems, beigemessen wird, beruht auf der Entdeckung schwerer Emphyseme bei jungen Patienten mit *a<sub>1</sub>-Antitrypsinmangel*<sup>49, 51, 126, 133, 159b</sup> und der fast gleichzeitig gelungenen experimentellen Erzeugung von Emphysem mittels *pertrachealer Papaininstillationen*<sup>73</sup>.

Das genetisch determinierte Emphysem durch *Proteaseninhibitor-(PI-)Mangel* ist indessen selten (▷ S. 585); betroffen sind offenbar nur Homozygote, während mit Heterozygotie verbundener Mangel keine merkliche Bedeutung zu haben scheint oder zumindest nur unter wesentlicher Mitbeteiligung anderer exogener Faktoren, besonders des inhalativen Rauchens, wirksam wird<sup>104, 126, 159b</sup>.

Das *proteolytische Potential* stammt vorwiegend aus *Leukozyten* und *Makrophagen* und wird durch deren Aktivierung oder Zerfall frei. Neben der *Neutrophilen-Elastase* spielen auch *β-Glucuronidase*, die *Proteoglykane* der Grundsubstanz angreift, und *Myeloperoxidase* als Lieferant *toxischer O<sub>2</sub>-Metabolite* eine Rolle<sup>195</sup>. So kann im Rahmen der Abwehrreaktionen ein erhebliches proteolytisches Potential entstehen, das sich nicht nur gegen Elastika, sondern auch gegen andere Matrix- und Strukturproteine richtet und Oberflächenstrukturen wie Zilien und Zellmembranen angreift.

Das *Proteinase-Hemmpotential* stammt nicht nur aus dem *Blut* (*a<sub>1</sub>-Antitrypsin*, *a<sub>2</sub>-Makroglobulin*, *a<sub>1</sub>-Antichymotrypsin*), sondern auch aus *lokaler Synthese und Sekretion* (sekretorischer Leukozytenprotease-Inhibitor)<sup>128</sup>. Es ist nicht nur im *Alveo-*

*larbereich*, sondern auch in den *Atemwegen* vorhanden, wo es u. a. auch einen Schutz gegen eine Bakterieninvasion bildet<sup>170</sup>. Als Phasenprotein steigt sein Spiegel bei Entzündungen normalerweise an.

Insgesamt besteht *normalerweise ein erheblicher Überschuß an antiproteolytischem Potential*, das auch bei hohen Belastungen, z. B. akuter Pneumonie<sup>23</sup>, noch ausreichen kann. Seine Schädigung wird besonders Oxidantien und O<sub>2</sub>-Radikalen zugeschrieben<sup>128</sup> wie u. a. durch die protektive Wirkung von Katalase gezeigt werden konnte<sup>142</sup>.

*Morphologisch* wurden die alten Befunde von *Schäden an der Lungenelastika* bei Emphysem erneut bestätigt<sup>61, 73, 174</sup>; sie lassen sich als *Zeichen proteolytischer Schädigung* deuten.

- Der *Einfluß örtlicher Durchblutungsstörungen* im Kapillarbereich wurde eine Zeit lang lebhaft diskutiert. Die regelmäßig nachweisbaren Veränderungen am Kapillarsystem sind aber offensichtlich Folge bzw. Begleiterscheinung des emphysematischen Umbaus, die sich möglicherweise als zusätzlich *die Gewebsatrophie* begünstigend auswirken können, wie Embolisierungsversuche<sup>215</sup> gezeigt haben. Dieser ätiologische Faktor ist durch die Beobachtung *schwerer (panlobulärer) Emphyseme bei jugendlichen süchtigen Ritalin-Fixern*, deren Lungen durch Talkumgranulome verschiedenartige Gefäßschäden ohne sonstige wesentliche Fibrosen aufwiesen, wieder in die Diskussion geraten<sup>204</sup>.
- Noch ganz hypothetisch ist ein möglicher Zusammenhang zwischen einem *Mangel an Pneumozyten Typ II* (und dem *Surfactant*) und der *Emphysem-entstehung*<sup>180</sup>.

### Pathogenese und pathogenetische Klassifikation.

Für die formale Pathogenese hat Loeschcke<sup>138</sup> die Bedeutung der Faktoren *Überdehnung* („*Streß*“), *Atrophie* (*Abbau*) und *Anämie* diskutiert, die in wechselnder Folge und in unterschiedlichem Ausmaß wirksam werden können. Die Auffassung, daß ganz generell jede Strukturstörung im Lungengewebe und jede dauerhafte obstruktive Stenose im ständigen Ablauf der Atembewegungen einen emphysematischen Umbau einleiten, unterhalten und verstärken kann<sup>6, 81, 82</sup>, fand seither wenig Beachtung und wird erst in neuerer Zeit teilweise wieder zögernd anerkannt<sup>224</sup>. Alle derartigen Emphyseme sind *Folge unterschiedlicher Vorerkrankungen* und als *sekundäre Emphyseme* denen gegenüberzustellen, die sich *primär* aus *Atrophie* oder einer *primären Gerüsterkrankung* ergeben. Hierauf beruht der Versuch einer pathogenetischen Klassifikation der Emphysemformen<sup>64, 66, 78, 81, 82, 86</sup> (von denen einige gemäß der restriktiven internationalen Definition heute nicht mehr als Emphysem anerkannt werden). Diese Klassifikation, die eine engere Beziehung zur Klinik und klinischen Diagnostik sowie zur Wertung der am Patienten zu beobachtenden Funktionsstörungen ermöglicht, hat sich bislang nicht allgemein durchgesetzt.

- *Senile Lunge, seniles (primär-atrophisches) Emphysem*: Die Altersveränderungen, die am Lungengewebe wie an den übrigen Geweben und Organen ablaufen, führen zu einer Erschlaffung der Gerüststrukturen („welche Alterslungen“) <sup>236</sup>, die Minderung der elastischen Retraktionskraft und deren Folgen (▷ S. 578) sind durch histomechanische Messungen vielfach erwiesen <sup>6, 72, 78, 121, 240, 251</sup>. *Morphologisch* vollzieht sich ein auch als *Gefügedilatation* <sup>7, 66</sup> bezeichneter Umbau, bei dem die Alveolen unter Verstreichen der Alveoleineingangsringe in der Wand der sich erweiternden Alveolargänge aufgehen (Abb. 6.22 a), dann kommt es unter zunehmender *Septenfensterung* zu fortschreitendem *Gewebsschwund* und schließlich unter Übergreifen auf die respiratorischen und ggf. terminalen Bronchiolen zum Bild des „leeren Lobulus“. Die Grenze zwischen der *einfachen Gangerweiterung* („*senile duct ectasia*“ <sup>176, 197</sup>) und einem unbezweifelbaren *panazinären Emphysem* <sup>17, 78, 224</sup> ist unscharf. Ob man generell ein *seniles (konstitutionelles) Emphysem* anerkennt, hängt z.T. von der Interpretation der Definition „mit Destruktion“ ab; die Auffassung, daß eine konstitutionsgebundene Emphysementwicklung vorliege, wird mit der Annahme, es handele sich um die Folgen über die Lebenszeit summierter Mikroschäden an der Lungenstruktur <sup>119, 224</sup>, in Zweifel gezogen.  
Die mit dem Umbau verbundenen *Funktionsänderungen* sind in den altersbezogenen Normwerttabellen enthalten <sup>12</sup>; sie weisen mit *Zunahme des Residualvolumens und der funktionellen Residualkapazität* (bei erhöhter statischer Compliance), *Abschwächung des Atemstoßes* und *Abnahme des arteriellen Sauerstoffdruckes* in Richtung Emphysem und fügen sich im allgemeinen in den Rahmen der übrigen altersbedingten Funktionseinbußen ein, die pulmonalen Reserven sind reduziert. Wesentliche klinische Bedeutung gewinnen erst die fortgeschrittenen schweren Entwicklungsgrade, besonders wenn entzündliche Komplikationen (Bronchitis, Pneumonie) hinzutreten.
- *Endogenes Emphysem bei genetisch bedingtem Proteaseninhibitor-(PI)-Mangel*: Beim Menschen wird das  $\alpha_1$ -Proteaseninhibitor-( $\alpha_1$ -Antitrypsin-)Potential durch mehrere kodominante Allele erblich bestimmt, von denen z.Z. 75 Varianten bekannt sind; dabei gilt als Normaltyp PI<sup>M</sup>, während die niedrigste  $\alpha_1$ -PI-Konzentration mit der Variante PI<sup>Z</sup> verbunden ist.  
– Der *homozygote Phänotyp* mit dem schwersten PI-Mangel (PI-ZZ) ist sehr selten. Unter Nordeuropäern hat man mit einem Fall auf 1500–2000 Normalpersonen und in der Bundesrepublik mit maximal 5000 dadurch bedingten teilweise noch asymptomatischen Patienten zu rechnen; er ist *unter den Emphysematikern mit 1–2% vertreten* <sup>50, 126, 159b, 224</sup>. Bei diesen Patienten beträgt die PI-Serumkonzentration nur etwa 20%

der Norm; sie entwickeln fast regelhaft ein Emphysem, oft schon *vor dem 40. Lebensjahr*.

- Bei *Heterozygoten*, am häufigsten dem Typ PI-MZ, liegen die Serumkonzentrationen um 60–100%; sie zeigen *keine auffälligen Häufungen an Atemwegserkrankungen bzw. Emphysem*.

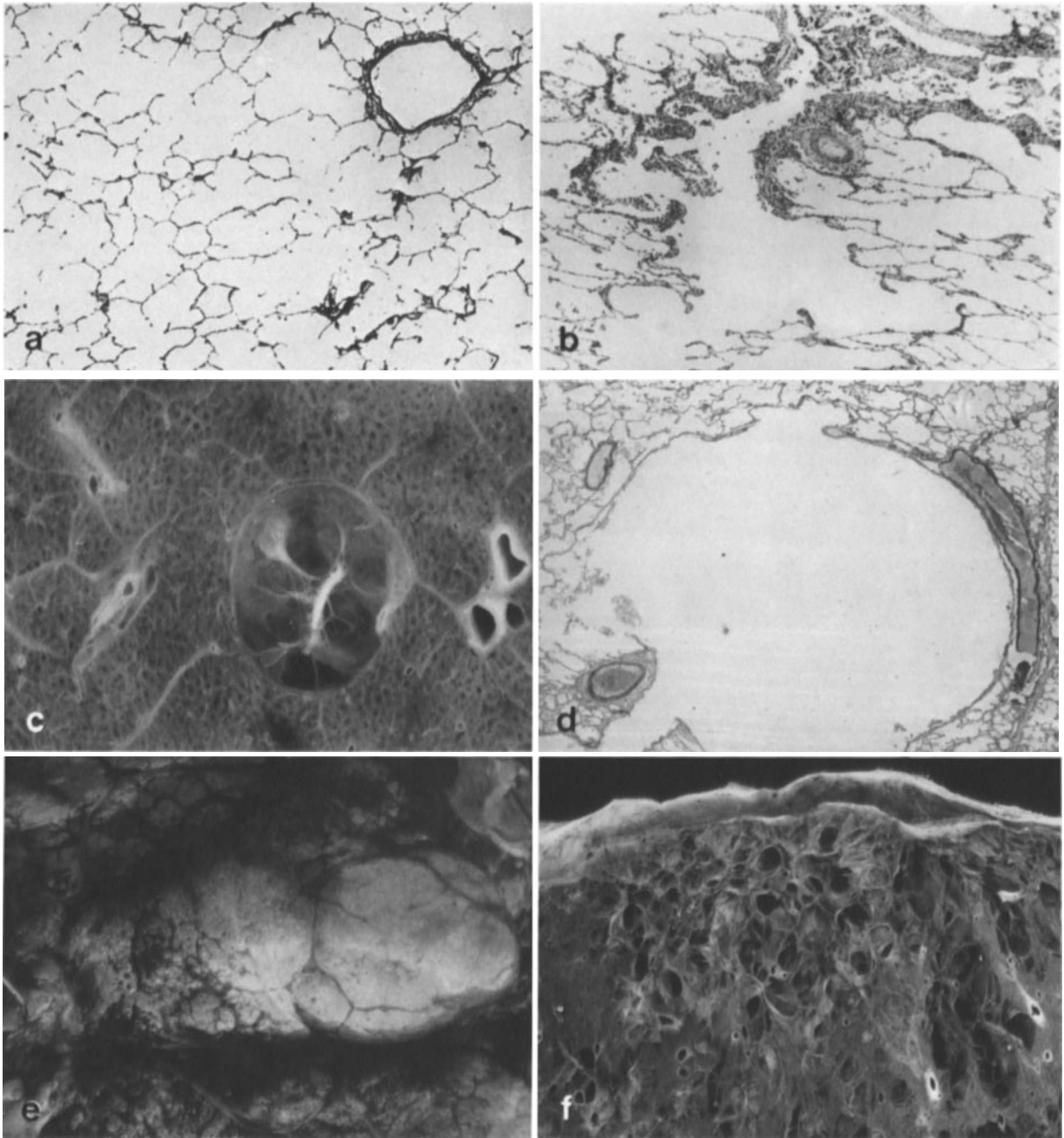
In vielen Fällen sind *Kofaktoren*, vor allem das *Inhalationsrauchen*, wesentlich beteiligt <sup>113</sup>. Die generelle Bedeutung der PI-Defizienz (allgemeine Ätiologie ▷ S. 583) wird dadurch eingeschränkt.

*Morphologische Untersuchungen* haben im übrigen gezeigt, daß auch das „klassische“ PI-Mangel-Emphysem nicht dem postulierten, im Unterlappen am stärksten entwickelten panazinären Emphysem entspricht, sondern daß meist Mischformen, überwiegend mit zentroazinären Formen vorliegen <sup>82, 224</sup>.

Das *experimentelle Papain-Emphysem* <sup>73</sup> entspricht dem Typus eines panazinären Emphysems.

Die *durch andere Lungenerkrankungen verursachten*, nach der pathogenetischen Klassifikation *sekundären Emphyseme* (bzw. emphysemähnlichen Veränderungen des respiratorischen Parenchyms) werden durch diese geprägt und sind deshalb herdbezogen, der Ausdehnung nach reichen sie vom belanglosen Einzelherd bis zu generalisierten Prozessen mit Konfluenz der Einzelherde. *Funktionell* bestehen oft schwerwiegende, *klinisch* emphysemtypische Störungen, die in die kardio-respiratorische Insuffizienz führen können <sup>66, 79a</sup>. Nach den vorherrschenden *pathogenetischen Mechanismen* können *mehrere Typen* mit unterschiedlicher Morphologie und unterschiedlichen funktionellen Folgen unterschieden werden (Abb. 6.22 b–f):

- *Bronchostenotische Emphyseme* sind meist mit einer chronischen Bronchitis verbunden und fehlen bei einer schweren, länger andauernden chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (▷ S. 561) selten. Der *pathogenetische Mechanismus* ist die *chronische poststenotische Überblähung des Lungengewebes*; der *morphologische Grundtyp* ist die *rundliche Blase*, die im Lungenkern und in den Intermediärzonen meist klein ist, in den Lungenrändern und Lungenspitzen aber sehr groß werden kann (*bullöses Emphysem*, s. unten).
- Die *destruktiv-bronchiolitische Form*, auch als *bronchiolektatisches, „kleinblasiges“ Emphysem* bezeichnet, entsteht durch eine Ausbreitung der bronchitischen chronischen *Entzündung* auf die *terminalen und respiratorischen Bronchiolen*, die zu deren Wandschwäche und Ektasie führt. Dieses Emphysem entspricht dem morphologischen Typ des *zentrolobulären Emphysems*, dessen besondere Beziehung zu Bronchitis/Bronchiolitis immer hervorgehoben wird <sup>134</sup>. In der weiteren Entwicklung kann sich das Emphysem auf den *ganzen Lobulus* ausbreiten und auch die *Lobulusgrenzen über-schreiten*.
- *Isolierte Emphysemblasen* werden meist von einer ventilartig wirksamen *Bronchiolostenose* (Bron-



**Abb. 6.22a-f.** Lungenemphysem, pathogenetische Typen. **a** Fortgeschrittenes senil-atrophisches (panlobuläres) Emphysem, dünnwandiger Bronchiolus mit reduzierter Verspannung im Lungengewebe. H.E. 18:1. **b** Bronchiolitisch-dilatatives (zentrolobuläres) Emphysem, Bronchiolus terminalis und Bronchioli respiratorii. H.E. 30:1. **c,d** Bronchiolostenotische Emphysemblase. Schnittflächenfoto (**c**) und mikroskopisches Präparat (**d**). H.E.

9:1. Offener, kollapsanfälliger dünnwandiger Bronchiolus als Blasenzugang (in **d**, unten links). **e** Große subpleurale bronchostenotische Emphysemblase, die starke Überdehnung wird an den auseinandergezogenen pigmentmarkierten Lobulusgrenzen auf der Pleura deutlich. Ca. 0,7:1. **f** Emphysemherd mit Fibrose („emphysematöse Gerüstsklerose“) bei abgeheilter tuberkulöser Streuung. Schnittflächenfoto, Originalgröße

chiolitis obliterans, klappenartiger Ventilmechanismus eines dünnwandigen Bronchiolus) ausgelöst. Oft sind ganze Lobuli oder auch größere Einheiten betroffen; der Umbau zur großen Blase setzt anscheinend eine Insuffizienz des kollateralen Luftabstromes voraus, die durch einen kompressionsateletatischen Randsaum oder durch bestehende intersti-

tielle Entzündung bedingt sein kann. Weiter zentral liegende Stenosen haben ausgedehnte konfluierende Emphysemfelder oder Gruppen emphysematischer Bullae zur Folge.

- **Bullöses Emphysem:** Diese Diagnose soll nach der deskriptiv-morphologischen Klassifikation vermieden werden, doch hat die groß-bullöse Sonderform



des Emphysems eine besondere klinische Bedeutung. Als Bulla werden *blasige Hohlräume schon von mindestens 1 cm Durchmesser* an bezeichnet. Solche Fälle sind aber oft nur unter die oben genannte destruktiv-bronchiolitische Form einzuordnen. Die Blasen des „eigentlichen“ groß-bullösen Emphysems sind meist viel größer, *bis doppelfaustgroß*. Klinisch ergibt sich die *Differentialdiagnose* zum *Pneumothorax* oder zur sog. „vanishing lung“ bzw. „*progressiven Lungendystrophie*“<sup>37,229</sup>, bei der es sich meist um bullöse Emphyseme handelt<sup>18a,81,125</sup> (▷ Abb. 6.20).

Bullae haben eine anscheinend *unterschiedliche Ätiologie*. Als *bronchostenotische Riesenblasen* haben sie bei klinischen<sup>18a</sup> oder postmortalen<sup>84</sup> intrabullösen Druckmessungen expiratorisch erhöhte Innendrucke. Die sog. „offenen“, *meist gekammerten Blasensysteme* folgen dagegen den Intraalveolardrücken des umliegenden Lungengewebes. Hier findet man an der Blasenbasis öfter *Narbenherde*, die Blasen entstehen anscheinend durch Abriß interlobulärer Septen von der Pleura und Retraktion des Lungengewebes.

Die Funktionsstörungen durch Kompression des übrigen Lungengewebes geben nicht selten Anlaß zur *Bullektomie*<sup>182,254</sup>. (▷ unten).

Die Langzeitprognose ist je nach dem Typus unterschiedlich, bei dem narbenbedingten Typ relativ gut, während es bei den bronchostenotischen Typus meist zu einem weiteren Fortschreiten des blasig-emphysematischen Lungenumbaues kommt.

- Das sog. *kongenitale lobäre Emphysem* (▷ S. 559) wird ebenfalls durch einen meist im Lappenbronchusbereich ausgelösten, ggf. funktionellen Stenosemechanismus verursacht, doch handelt es sich nur um eine akute Überblähung, kein eigentliches Emphysem.
- *Narbenemphyseme* treten in sehr vielfältiger Form auf und reichen vom unbedeutenden Emphysemherd bis hin zum funktionell schwerwiegenden generalisierten Prozeß. Sie sind Folge örtlicher narbiger Strukturstörungen (*fokales Emphysem*), v.a. vernarbender Granulome; nicht selten ergeben sich Übergänge zu Lungenfibrosen („*emphysematöse Gerüstsklerose*“<sup>177,178</sup>, Abb. 6.22f). Nach heutiger Definition handelt es sich oft nicht um Emphysem, weil eine „*offensichtliche Fibrose*“ vorliegt.
- *Fokales Emphysem*: Bei dem *perinodulären Typ* entwickelt sich durch Narbenzug (Traktionsemphysem) oder Vernarbung des zentralen Bereiches ein Emphysemmantel um die Narbe; häufig ist auch die A. terminalis mit eingeschlossen. Bei dichter Beherdung können die Emphysemmäntel benachbarter Lobuli zu größeren, von Narben durchsetzten Emphysemfeldern zusammenfließen, z.B. bei dem posttuberkulösen respiratorischen Syndrom (▷ S. 669). Das *zentrolobulär-dilatative fokale Staubemphysem* (▷ S. 675) kann in seiner

schweren Form klinisch oft nicht sicher gegen eine nicht staubbedingte, chronisch-obstruktive Lungenkrankung mit zentrolobulärem Emphysem abgegrenzt werden<sup>78,82,189</sup>. Das örtlich umschriebene subpleurale *kleinblasige Narbenemphysem* kann Bedeutung als Ausgangspunkt rezidivierender Pneumothoraces haben und wird dann öfter operativ entfernt. Während es früher als typisches Spitzennarbenemphysem meist als Folge einer alten tuberkulösen Spitzenstreuung auftrat, werden heute zunehmend auch anderenortes subpleural entwickelte Herde als *Folge einer vernarbenden Langerhans-Granulomatose (Histiocytozosis X)*, (▷ S. 649) beobachtet.

- Als *paraseptale Emphysemform* kann sich ein Emphysem auch an *Fibrosefronten* infolge örtlicher *Überdehnung unter Pleuraschwarten* entwickeln und zu einer gewissen Remobilisierung der Lunge während der Atembewegungen führen; es kann aber auch an anderen intrapulmonalen Narbenfronten entstehen. Bei subpleuraler Lage kann es in fortgeschrittenen Fällen zur Bildung „*offener bullöser Systeme*“ (▷ oben) kommen. Nach der anatomischen Klassifikation fällt ein Teil dieser Emphyseme unter den distal-azinären Typ<sup>224</sup>.
- *Überdehnungsemphyseme*, definiert als *großräumig-kompensatorische* (besser *komplementäre*), der anatomischen Form nach meist *panazinäre* Emphyseme, sind hinsichtlich ihres Vorkommens und, sofern als solche anerkannt, hinsichtlich ihrer Häufigkeit und funktionellen Bedeutung umstritten. Sie können wohl durch *chronische Überdehnung* in der *konkaven Zone eines Skoliose- bzw. Kyphoskoliose-thorax* entstehen<sup>228</sup>, zumal wenn die Lappenverschieblichkeit behindernde Pleuraverwachsungen bestehen. Die Frage der Beziehungen zwischen starrem Altersthorax mit Wirbelsäulenkyphose und Emphysem<sup>138</sup> ist wohl dahingehend entschieden, daß die Retraktionsschwäche der alternden bzw. emphysematischen Lunge die Weitstellung des Thorax bedingt (▷ S. 578). In der *Restlunge nach Lungenresektionen*<sup>81</sup> haben ausführliche neuere Untersuchungen ergeben, daß der Raumausgleich neben der Engstellung des Hemithorax, ggf. mit Mediastinalverziehung, und einem Zwerchfellhochstand durch eine inspiratorisch erhöhte Atemlage der Lunge (*chronisches Volumen pulmonum auctum*) und ein *begrenzt Lungenwachstum*<sup>27</sup> (▷ S. 556) ausgeglichen werden kann. *Definitionsgemäß* liegt wegen des Fehlens einer „*Destruktion*“ *kein Emphysem* vor. Nach funktionellen Gesichtspunkten hat die in der Anfangszeit der Thoraxchirurgie lebhaft diskutierte Frage nach der Notwendigkeit der Plombierung von Resthöhlen jede Bedeutung verloren.

**Emphysemoperationen** in Form der *Bullektomie* werden häufiger und schon seit längerer Zeit ausgeführt<sup>182,254</sup>. Als Indikation gilt vor allem ein röntgeno-

logisches Bullavolumen von mindestens einem Drittel des Hemithorax<sup>254,255,256</sup>. Die zumeist kurz- bis mittelfristig *erzielbaren Verbesserungen* beruhen vor allem auf einer *Dekompression des übrigen Lungengewebes*, auch scheint besonders bei basal entwickelten Bullae die *Zwerchfellfunktion* durch stärkere mechanische Koppelung des Lungengewebes infolge Fortfalles des von den Bullae gebildeten Luftpolders verbessert zu werden, was besonders für die vorwiegend basal entwickelten Bullae bei  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel hervorgehoben wird<sup>257</sup>.

Anders verhält es sich mit den sog. *volumenreduzierenden Operationen*, die nach früheren ersten Versuchen<sup>259,260</sup> in neuester Zeit zunehmend häufig bei klinisch „diffusem“ (morphologisch aber besonders subpleural oft kleinbullösem) Emphysem uni- oder auch bilateral ausgeführt werden<sup>261,262,263,264</sup>. Es werden oft in mehreren Portionen *erhebliche Anteile besonders stark emphysematisch veränderten Lungengewebes entfernt*, die vom Chirurgen auf bis zu 20–30% des Gesamtvolumens geschätzt werden und als formalfixierte Präparate bis zu 60–80 g wiegen. Die *bisherigen Kurzzeiterfolge* sind befriedigend. Es kommt zu einer subjektiven Besserung, in allen Fällen konnte eine O<sub>2</sub>-Langzeittherapie abgesetzt werden; *funktionsanalytisch* ergab sich nach 6 Monaten eine Verbesserung (Abnahme des absoluten und relativen Residualvolumens, Zunahme des Atemstoßes bei verbesserter spezifischer Conductance, Renormalisierung der statischen Compliance), offenbar als *Folge der stärkeren Vordehnung des restlichen Lungengewebes* und einer *stärkeren Ausspannung der kleineren Luftwege*. Der Rückgang der emphysemtypischen Abflachung und Tiefstellung des Zwerchfells wies ebenfalls auf eine *verbesserte Ventilationsmechanik* hin.

Die *morphologische Untersuchung* der Präparate, die nach Möglichkeit bei der Fixation aufgespritzt sein sollten, ist nach eigenen Beobachtungen aus einer laufenden Studie<sup>265</sup> *sehr uneinheitlich*. Fälle chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung mit wechselnd intensiven *entzündlichen und obliterativen Veränderungen* an den kleinen Bronchusästen und Bronchiolen mit subpleural *klein- bis mittelgroßblasigem*, in der Tiefe *öfter zentrolobulärem Emphysem* stehen anderen mit eher *diffus-atrophischem Emphysem*, dünnwandigen, *kollapsanfällig erscheinenden kleinen Bronchusästen ohne wesentliche entzündliche Veränderungen* gegenüber, *subpleural* durch Konfluenz der „leeren Lobuli“ *oft ebenfalls kleinbullös* umgewandelt. Eine *klare Zuordnung zu den operierten Patientengruppen* mit klinisch typischer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung einerseits, Patienten mit  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel andererseits hat sich bislang *nicht deutlich gezeigt*.

Unklar ist auch noch, inwieweit der Operationserfolg durch eine *Substitutionstherapie des Antiproteasenmangels*<sup>50,52,126</sup> *stabilisiert* werden kann.

**Emphysem und Cor pulmonale.** Eines der sichersten morphologischen Zeichen für eine schwerwiegende Störung der Lungenfunktion ist der Nachweis einer *pulmonalen Hypertonie* und eines *chronischen Cor pulmonale*<sup>6,79,207,209,239</sup>.

Reale Differenzen in der klinischen Bedeutung verschiedener Lungenerkrankungen, z. B. auch der unterschiedlichen Emphysemtypen, sollten sich an einer unterschiedlichen Inzidenz von Cor pulmonale erkennen lassen. Sie zeigten sich bei der pathogenetischen Klassifikation und haben zu deren Formulierung beigetragen<sup>6,66,78,79</sup>. Die *Inzidenz des Cor pulmonale* ist groß bei den bronchostenotischen bzw. bronchiolostenotischen, auch bullösen obstruktiven Emphysemen, relativ hoch auch bei den generalisierten, z. T. mit deutlichen Fibrosierungen verbundenen Narbenemphysemen, bei den diffusen atrophischen Emphysemen ist sie wesentlich niedriger und bei den unkomplizierten senilen Lungen einschließlich senil-atrophischer Emphyseme minimal.

Für die anatomisch klassifizierten Emphyseme ergab sich keine vergleichbare Differenzierung; z. T. wurde – unter der Annahme „pink puffer“ = *Emphysem*, „blue bloater“ = *chronische Bronchitis* – ein häufigeres Vorkommen bei Emphysem überhaupt weitgehend geleugnet<sup>148,206</sup>. Andere Autoren fanden häufiger ein Cor pulmonale im Zusammenhang mit zunehmender Schwere einer obstruktiven Lungenerkrankung und damit auch des gewöhnlich gleichzeitig bestehenden Emphysems<sup>151,222</sup>. Durch neuere morphometrische Analysen konnte ein deutlicher Zusammenhang besonders mit Erkrankungen der kleinen Luftwege (z. B. morphometrischer Anteil der Luftwege <0,4 mm) herausgestellt werden<sup>111</sup>, während in einer anderen Untersuchung anhand des Vorkommens einer pulmonalen Hypertonie bei ätiologisch verifiziertem Emphysem ohne bestehende Hypoxie auf die Bedeutung einer Erhöhung des Strömungswiderstandes durch Auslichtung des Gefäßbettes hingewiesen wurde<sup>243</sup>.

Offenbar spielen auch *ätiologische Momente* (z. B. Bronchitis/Bronchiolitis mit Obstruktion, alveoläre Hypoventilation und ventilatorische Verteilungsstörungen, Störungen des Ventilations-Perfusionsverhältnisses, Narbenprozesse mit peripherem Gefäßuntergang, andererseits eine einfache Altersatrophie unter Erhaltung der groben Stromkapillarnetze) eine gleichzeitige gemeinsame Rolle in der Pathogenese der Emphysemformen und bei der Ursache pulmonaler Hypertonie.

## Atelektase

**Definition.** Der Begriff Atelektase wurde zunächst zur Kennzeichnung der Nichtentfaltung der Neugeborenenlunge geprägt. Er wird heute auch auf *alle Zustände stark verminderten oder aufgehobenen Luftgehaltes* angewendet, bei denen die Lungen zuvor belüftet waren, bei denen es sich also um sekundäre Atelektasen handelt.

- Zustände eines global verminderten Luftgehaltes werden auch als *Volumen pulmonum diminutum* bezeichnet,
- während der Begriff *Dystelektase* eher Zustände von Minder- und Fehlbelüftung, d.h. erheblichere Luftverteilungsstörungen mit in der Summe reduziertem Luftgehalt kennzeichnet.
- Neben den „klassischen“ Atelektaseformen kommen ätiologisch sehr *unterschiedlich ausgelöste Belüftungsstörungen* vor, bei denen als ein wesentliches Merkmal eine erhöhte Kollapsanfälligkeit des Lungengewebes als Folge mangelnder Surfactantwirkung besteht und die als *besondere atelektatische Syndrome* meist unter dem Begriff *Atemnotsyndrom* zusammengefaßt werden können; sie werden an anderer Stelle behandelt (▷ S. 616).

**Ätiologie, Pathogenese.** Verschiedene pathogenetische Mechanismen sind bekannt und vielfach experimentell untersucht worden<sup>6,79a,135,137,172</sup>. Sie sind mit *unterschiedlichen morphologischen* Formen von Atelektasen verbunden. Insgesamt kommen Atelektasen relativ häufig vor und geben klinisch oft Hinweis auf die sie auslösenden Erkrankungen der Lunge bzw. Luftwege<sup>137</sup>. Bei der Entstehung von Atelektasen spielen *mechanische Faktoren* eine wesentliche Rolle. Obstruktiv ausgelöste Atelektasen treten wegen der unterschiedlichen Resorptionsgeschwindigkeit der Atemgase ( $O_2 > CO_2 \gg N_2$ ) unter Beatmung mit Sauerstoff wesentlich schneller auf; eine durch hohe toxische  $O_2$ -Konzentration bewirkte Schädigung der Surfactantproduktion (▷ S. 551) kann zusätzlich wirksam werden.

**Kollaterale Ventilation.** Sie stellt einen *Ausgleichsmechanismus* dar, indem sie durch interalveoläre (*Kohn'sche Poren*) und akzessorische bronchiolär-alveoläre (*Lambert-Kanäle*) Verbindungen zur Belüftung stenosierter atelektatischer Lungenabschnitte beiträgt<sup>6,15,74,92,140</sup>. Die Kapazität dieser Verbindungen ist in der Kinderlunge noch gering, sie nimmt in der alternden Lunge und besonders bei Emphysem erheblich zu<sup>99</sup>; hieraus erklärt sich die besondere Neigung der kindlichen Lunge zur Entwicklung von Dys- und Atelektasen. Neuerdings wird auch eine gewisse kollaterale Ventilation durch Diffusion diskutiert<sup>139</sup>.

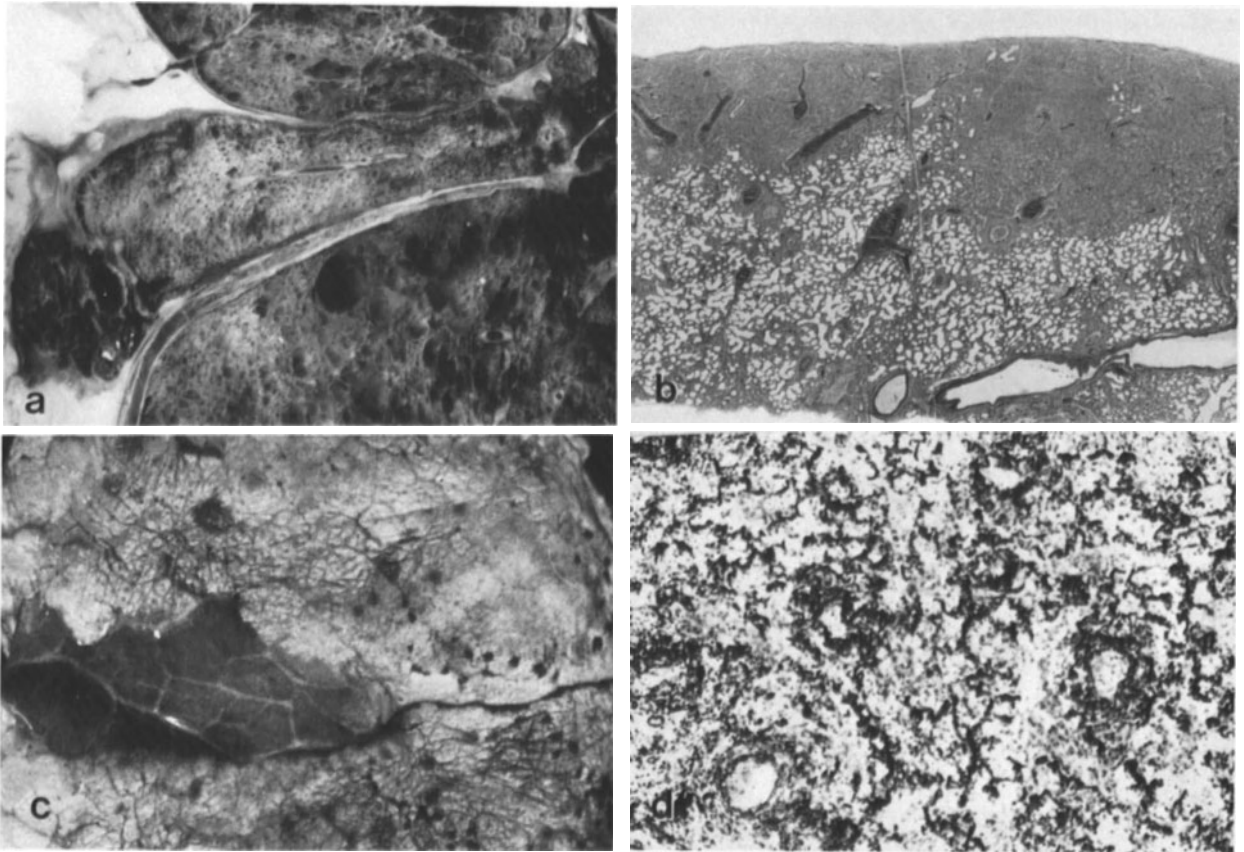
**Funktionsstörungen bei Atelektase.** Der atelektatische Lungenabschnitt wird vom Gasaustausch ausgeschaltet. Die noch erhaltene Durchblutung bewirkt eine *Zunahme des Shuntblutanteiles*. Es kommt jedoch z.T. als Folge der mechanischen Koppelung zwischen Lungendehnungsgrad und Durchblutung (▷ S. 602) zu einer Umleitung des Blutes in besser belüftete Abschnitte. Die anfangs dunkelrote, blutreiche Atelektase wird blasser. Ausgedehntere Atelektasen können in die respiratorische Insuffizienz führen; auch kommt es zur Drucksteigerung im Lungenkreislauf mit *Belastung der rechten Herzkammer*. Der Zwang zur Beatmung mit hohen Sauerstoffkonzentrationen und hohen Beatmungsdrücken, insbesondere eines positiven endexpiratorischen Druckniveaus (*PEEP-Beatmung*) kann die vorliegenden Störungen verstärken und in einen *Circulus vitiosus* führen.

Durch die Induration chronischer Atelektasen können größere Lungenabschnitte, ggf. ganze Lungenlappen, endgültig von der Funktion ausgeschaltet werden (Abb. 6.23 a).

## Atelektaseformen

**Obstruktions-(Resorptions-)atelektase.** Die Atelektase entsteht durch *Bronchusverschluß* und nachfolgende *Resorption der Luft* im stenosedistalen Abschnitt. Die Größe des stenosierte Bronchus bestimmt das Ausmaß der Atelektase. Frische blut- und ödemreiche Atelektasen („rote Atelektasen“) müssen ggf. gegen Lungeninfarkte abgegrenzt werden. Vor allem bei noch nicht vollständigem Tumorverschluß kann der Atelektase eine Phase der Überblähung vorausgehen.

- *Hilusnahe Bronchusverschlüsse* durch Tumoren, Lymphknoteneinbrüche in den Bronchus oder daraus resultierende narbige Bronchuswandschäden, besonders bei Lymphknotentuberkulose, Silikose bzw. Siliokotuberkulose<sup>53</sup> haben oft die Atelektase ganzer Lungenlappen zur Folge (Abb. 6.23 a).
- Bei *Fremdkörperaspirationen* oder auch bei *traumatischen Bronchusabrissewn* treten häufig pneumonische Komplikationen und Lungenabszesse zusätzlich auf.
- *Chronische*, insbesondere *oblitative Bronchiolitiden* führen oft besonders starke *ventilatorische Verteilungsstörungen* mit einem Nebeneinander überblähter und atelektatischer lobulärer Herde herbei;
- auch bei *Schleimstenosen* im *Asthmaanfall* sind in das überblähte Lungengewebe häufiger lobuläre Atelektasen eingestreut.
- Der früher wegen der häufigen Schleimstauung in den Bronchien als Obstruktionsatelektase gedeutete, vorwiegend einseitig in den basalen Lungenabschnitten auftretende *akute massive Lungenkollaps* wird heute im Rahmen der Atemnotsyndrome zu



**Abb. 6.23a–d.** Atelektase. **a** Mittellappenatelektase bei Hiluslikose. **b** Flächenhafte subpleurale Atelektase bei Pleuraerguß (Sammlung Giese). **c** Streifenatelektase bei Zwerchfellhochstand

infolge riesiger Metastasenleber. **d** Atelektatische Induration des Lungengewebes mit elastischer Zirrhose. E.v.G. 30:1

den Formen der besonderen atelektatischen Syndrome gerechnet (▷ S. 618).

**Entspannungsatelektase.** Sie entwickelt sich bei Aufhebung des Koppelungszwanges zwischen Lunge und Thoraxwand, v.a. infolge eines *Pneumothorax* oder einer *Ergußbildung*, so daß sich die Lunge mittels ihrer Eigenelastizität hiluswärts retrahieren kann.

Diese Form der Entspannung und Ruhigstellung der Lunge wird bei dem *therapeutischen Pneumothorax* angestrebt<sup>169</sup>. Dabei auftretende vollständige Atelektasen des meist besonders betroffenen Oberlappens (*Selektivkollaps*) werden auf zusätzliche (relative) Bronchusstenosen zurückgeführt. Pleurale Komplikationen bestimmen die spätere Wiederausdehnung der Lunge („*unexpandable lung*“); auch kommt es bei komplikationslos länger bestehendem *Pneumothorax* zu Gefäßveränderungen, die auch nach gelungener Reexpansion eine starke Einschränkung des Gasaustausches zur Folge haben können.

**Kompressionsatelektasen.** Sie kommen in unterschiedlicher Form vor:

- Bei Auftreten *positiver Intrapleuraldrücke* geht die Entspannungsatelektase in eine Kompressionsatelektase über. Diese betrifft bei großen Pleuraergüssen

wegen der hydrostatischen Druckschichtung im Erguß bevorzugt die *basalen Lungenabschnitte* (*Ellis-Damoiseau-Linie*). Bei dem gefährlichen *Ventil-* (oder *Spannungs-*)*pneumothorax* kann sich sehr rasch eine totale Lungenkompression ergeben. Auch bei dem sog. *Aszito-Thorax*<sup>76</sup> (*Meigs-Syndrom*, *portale Hypertonie*) kann sich nach ausgiebiger Aszitespunktion ein u.U. ebenfalls lebensbedrohlicher Pleuraerguß entwickeln. Bei sehr hohen Drücken wird auch die kontralaterale Lunge durch *Mediastinalverschiebung* mitbetroffen; die schwere respiratorische Störung muß dann durch mechanische Druckentlastung (Pleurapunktion, Thoraxdrainage mit „Gegenventil“ oder operativem Verschuß des Pleuralecks) behoben werden.

- *Intrapulmonal wachsende Tumoren* werden häufig von einer kugelschalenförmigen Zone kompressionsatelektatischen Lungengewebes umgeben.
- Ein ähnlicher Mechanismus kann sich auch bei großen *Emphysebullae* entwickeln und durch Verlegung des kollateralen Luftabflusses die weitere Entwicklung der emphysematischen Bulla begünstigen.
- Unter der Pleura kommen flächenhafte subpleurale *Mantelatelektasen* (Abb. 6.23 b) zur Entwicklung.

- *Platten- und Streifenatelektasen* (Abb. 6.23c) entstehen häufig bei ein- oder doppelseitigem *Zwerchfellhochstand* z.B. durch Aszites oder abdominale Tumoren; sie sind nicht segmentgebunden, sondern verlaufen in typischer Weise meist zwerchfellparallel suprabasal und können als eine Art Stauchungsphänomen, also ebenfalls als Kompressionsatelektasen, gedeutet werden.
- Zonen der Minderbelüftung bei *Thoraxdeformitäten* mit seitlichen Achsabweichungen der Wirbelsäule, besonders bei der Kyphoskoliose im skoliosekonvexen Abschnitt<sup>228</sup>, sind schließlich ebenfalls als eine Art von Kompressionsatelektase anzusehen.

### Chronische Atelektase

- *Reexpansion*: Chronische Atelektasen können unter günstigen Umständen noch nach Jahren wieder belüftet werden. Meist wird eine Reexpansion aber durch *pneumonische Komplikationen* oder *Pleuraerwachsungen* verhindert. Auch kommt es öfter zu *obliterativen Gefäßveränderungen*<sup>6,79a</sup>, die den Gasaustausch einer wieder belüfteten Lunge erheblich einschränken<sup>137,169</sup>. Meist besteht ein verstärkter Anschluß an das Bronchialarteriensystem.
- *Atelektatische Induration*: Häufiger kommt es zur atelektatischen Induration, mit der die Atelektase irreversibel wird. Sie tritt in unterschiedlichen Formen auf:
- Die *interstitielle Fibrose*, bei der die spaltförmigen Restlichtungen senkrecht zur Retraktionsrichtung liegen, geht oft mit einer kubischen Alveolarepitheltransformation einher; dadurch kann histologisch ein drüsenähnliches Bild resultieren. Durch Pleuraerwachsung *an der Thoraxwand fixierte Atelektasen* werden zipfelförmig zu einem flachen, zum Hilus ziehenden Streifen mit längsgestellten Restlichtungen ausgezogen. Die Fibrosierung geht öfter auch mit einer sog. *elastischen Zirrhose* einher, die durch eine starke Wucherung und Verklumpung elastischer Fasern in den Alveolar- und Gefäßwänden gekennzeichnet ist. *Lappenatelektasen* treten wegen der engen Beziehungen zwischen Lymphknoten und Lappenbronchien besonders häufig im Mittellappen und in den Lingulasegmenten auf; bei diesem sog. *Mittellappen- bzw. Lingulasyndrom*, das meist Folge lymphadenogener Bronchialwandschäden wird<sup>53,231</sup>, kommen auch sekundäre Bronchiektasen häufiger zur Entwicklung.

### Literatur

- 1.–12. Weiterführende Literatur (> S. 525)
13. Abernathy EC, Hruban RH, Baumgartner WA et al. (1991) The two forms of bronchiolitis obliterans in heart-lung transplant recipients. *Hum Pathol* 22:1102
14. Aikawa T, Shimura S, Sasaki H et al. (1989) Morphometric analysis of intraluminal mucus in airways in chronic obstructive airways disease. *Am Rev Resp Dis* 140:477
15. Allen CM van (1932) Kollaterale Ventilation. *Z Anat Entwickl-Gesch* 98:453, 466
16. Alli AF (1973) Emphysema in Nigeria and in the English Midlands. A comparative incidence study. *J Pathol* 110:VI
17. Anderson AE Jr, Foraker AG (1976) Pathology of disruptive pulmonary emphysema. Ch C Thomas, Springfield
18. Bartmann K (1980) Die pathogene Bedeutung der Infektion für chronische Atemwegserkrankungen. In: Intorp HW, Nolte D (Hrsg) Immunabwehr des Respirationstraktes. Duistri Verlag Dr. K Feistle, München-Deisenhofen
- 18a. Beatty OA (1961) Air space studies with special reference to emphysematous air spaces. *Dis Chest* 39:111
- 18b. Black LF, Kueppers F (1978) Alpha-1-antitrypsin deficiency in smokers. *Am J Respir Dis* 117:421
19. Bois RM du, Geddes DM (1991) Obliterative bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: three names for two different conditions. *Eur Respir J* 4:774
20. Boren HG (1962) Alveolar fenestrae. Relationship to the pathology and pathogenesis of pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 85:328
21. Bosken CH, Hards J, Galler K, Hogg JC (1992) Characterization of the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using immunocytochemistry. *Am Rev Resp Dis* 145:911
22. Bradley BL, Azzavi M, Jacobson M et al. (1991) Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 88:661
23. Braun J, Schaaf B, Dahlhoff K, Wießman K-J (1992) Proteinase-Antiproteinase Imbalance bei akuter Pneumonie. *Pneumologie* 46:282
24. British Thoracic Society (1987) Comparison of atopic and non-atopic patients dying of asthma. *Br J Dis Chest* 81:30
25. Brunner P, Meinel M (1980) Die bronchiale Basalmembran. *Münch Med Wochenschr* 122:237
26. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG (1987) The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 317:1309
27. Cagle PT, Thurlbeck WM (1988) State of the art. Post-pneumonectomy compensatory lung growth. *Am Rev Respir Dis* 138:1314
28. Camner P, Jarstrand C, Philipson K (1978) Tracheobronchial clearance 5–15 months after infection with *Mycoplasma pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 97:1071
29. Cardoso WV, Sekhou HS, Hyde DM, Thurlbeck WM (1993) Collagen and elastin in human pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 147:975
30. Chan-Yeung M, Lam S (1986) Occupational asthma. *Am Rev Resp Dis* 133:686
31. Churg AM, Green FHY (1995) Occupational lung disease. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
32. Churg AM, Wright JL, Wiggs B et al. (1985) Small airways disease and mineral dust exposure. *Am Rev Resp Dis* 131:139
33. CIBA Guest Symposium Report (1959) Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 14:286
34. Coombs RRA, Gell PGH (1975) *Clinical aspects of immunology*, 3rd edn. Blackwell, Oxford
35. Cosio MG, Ghezzi H, Hogg JC et al. (1978) The relations between structural changes in small airways and pulmonary lung function tests. *N Engl J Med* 298:1277

36. Costabel U, Guzman J (1991) BOOP: what is old, what is new? *Eur Respir J* 4:771
37. Crenshaw L (1954) Degenerative lung disease. *Dis Chest* 39:111
38. Crystal RG (1990) Alpha-1-antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. *J Clin Invest* 85:1343
39. Dalquen P (1974) Incidence of pulmonary emphysema, a study of 467 randomized autopsy cases. *Beitr Pathol* 153:330
40. Dalquen P, Oberholzer M, Wyss H et al. (1977) Bronchus morphometry. Correlations between morphometric data and lung function parameters in chronic obstructive lung disease. *Respiration* 34:171
41. Davidson AG, Heard BE, McAlister WAC, Turner-Warwick MEH (1983) Cryptogenic organizing pneumonia. *Q J Med* 52:382
42. Delarue J (1946) Remarques sur le signification, la pathogenie et la pathophysiologie de la dilatation des bronches. *Ann Med* 47:434
43. Deutsche Forschungsgemeinschaft (1975, 1981) Forschungsbericht chronische Bronchitis und Staubbelastung am Arbeitsplatz; Teil I (1975), Teil II (1981). Boldt, Boppard
44. Djukanović R, Lai CKW, Wilson JW et al. (1992) Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between asthmatics, atopic non asthmatics and healthy controls. *Eur Respir J* 5:538
45. Döring G, Goldstein W, Röhl A et al. (1985) Role of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzymes in lung infections of patients with cystic fibrosis. *Infect Immunol* 49:557
46. Dunnill MS (1974) The contribution of morphology to the study of chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 57:506
47. Editorial JAMA (1989) Chronic obstructive pulmonary disease mortality – United States 1986. *J Am Med Ass* 262:1301
48. Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L et al. (1978) Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Resp Dis* 113:131
49. Endres P (1981) Proteaseninhibitoren und chronische Atemwegserkrankungen. *Prax Klin Pneumol* 35:249
50. Endres P (1991) (Hrsg) Lungenemphysem und Proteasenhemmer. Thieme, Stuttgart
51. Eriksson S (1964) Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 175:197
52. Eriksson S (1991) The potential role of elastase inhibitors in emphysema treatment. *Eur Respir J* 4:1041
53. Escher F (1956) Die Tracheal- und Bronchialstenosen. In: *Handbuch der inneren Medizin*, 4. Aufl, Bd IV/2. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
54. Fichter J (1991) Quantifizierung des Lungenemphysems bei COPD und alpha-1-Proteinase-Inhibitor-Mangel mit der Computertomographie im Vergleich zur Lungenfunktionsanalyse. In: Endres P (Hrsg) Lungenemphysem und Proteasenhemmer. Thieme, Stuttgart
55. Fletcher CM (1959) Chronic bronchitis: Its prevalence, nature and pathogenesis. *Am Rev Resp Dis* 80:483
56. Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer FE (1976) The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford Univ Press, New York Toronto
57. Fournier M, Groussard O, Sleiman C et al. (1992) Bronchiolite oblitérante après transplantation pulmonaire. *Presse Méd* 21:816
58. Fournier M, Leborgy F, Le Roy Ladurie F et al. (1989) Intra-epithelial T-lymphocyte subsets in the airways of normal subjects and of patients with chronic bronchitis. *Am Rev Resp Dis* 140:737
59. Fruhmann G (1994) Sonstige Berufskrankheiten. In: Ferlinz R (Hrsg) *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
60. Fuchs E (1979) Allergische Atemwegsobstruktion (allergisches-extrinsic-Asthma bronchiale). In: Ulmer WT (Hrsg) *Handbuch der inneren Medizin*, 5. Aufl. Bd IV/2. Springer, Berlin Heidelberg New York
61. Fukuda Y, Masuda Y, Ischizuki M et al. (1989) Morphogenesis of abnormal elastic fibers in lungs of patients with panacinar and centriacinar emphysema. *Hum Pathol* 20:652
62. Geddes DM, Webley M, Amerson PA (1972) Airways obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 38:222
63. Gerber MA, Paronello F, Kochwa S (1971) Immunohistochemical localization of IgE in asthmatic lungs. *Am J Pathol* 62:339
64. Giese W (1959) Einteilung und Abgrenzung der Emphyseme. *Verh Dtsch Ges Pathol* 43:269
65. Giese W (1960) Atemorgane. In: Kaufmann E, Staemmler M (Hrsg) *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, 11. u. 12. Aufl., Bd II/3. de Gruyter, Berlin
66. Giese W, Hartung W (1964) Pulmonary emphysema. Pathogenetic classification and clinico-pathological correlation. *Med Thorac (Respiration)* 21:193
67. Götz H (1975) Bedeutung der Immunologie im Bereich der Atemwege. *Atemwegs-Lungenkh* 1:79
68. Gough J (1961) Post mortem differences in „asthma“ and in chronic bronchitis. *Acta Allerg (Kbh)* 16:391
69. Gough J, Ryder RC, Otto H, Heller G (1967) Vergleichende morphologische Untersuchungen zur Häufigkeit des Lungenemphysems. *Frankf Z Pathol* 77:317
70. Gough J, Wentworth JE (1949) The use of thin sections of entire organs in morbid anatomical studies. *J Roy Micro Soc Ser III*, 69:231
71. Gould GA, MacNee W, Mclean A et al. (1988) CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement – an essential defining feature of human emphysema. *Am Rev Respir Dis* 137:380
72. Greaves IA, Colebatch JH (1980) Elastic behavior and structure of normal and emphysematous lungs post mortem. *Am Rev Respir Dis* 121:127
73. Gross P, Babyak MA, Tolker E, Kaschak M (1964) Enzymatically produced pulmonary emphysema. A preliminary report. *J Occup Med* 6:481
74. Haag W, Eisenreich FX (1956) Experimentelle Untersuchungen zur patho-physiologischen Bedeutung der Kollaterallventilation. *Thoraxchir* 4:52
75. Harris JO, Swenson EW, Johanson JE (1970) Human alveolar macrophages: Comparison of phagocytic activity, glucose utilization, and ultrastructure in smokers and non-smokers. *J Clin Invest* 49:2086
76. Hartmann C-A (1989) *Der Aszito-Thorax*. Atemwegs-Lungenkrankh 15:171
77. Hartung W (1960) Gefrier-Großschnitte von ganzen Organen, speziell der Lunge. *Zbl Allg Pathol Anat* 100:408
78. Hartung W (1964) Lungenemphysem: Morphologie, Pathogenese und funktionelle Bedeutung. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg New York
79. Hartung W (1979) a) Pathologische Anatomie der Bronchitis und Bronchiektasie, des Lungenemphysems und der Atelektase, p 143; b) Die obstruktiven Atemwegserkrankungen: Morphologie und klinisch-pathologische Korrelation, p 431. In: Ulmer WT (Hrsg) *Handbuch der inneren Medizin*, 5. Aufl., Bd IV/2. Springer, Berlin Heidelberg New York
80. Hartung W (1982) Pathologie der Lungentuberkulose. In: Hein J, Ferlinz R (Hrsg) *Lungentuberkulose; Handbuch der Tuberkulose*, Bd II. Thieme, Stuttgart
81. Hartung W (1983) Krankheiten des Bronchialsystems. Störungen des Luftgehaltes. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg) *Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 16/I. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo

82. Hartung W (1994) Pathologische Aspekte verschiedener Emphysemformen. *Atemw-Lungenkh* 20:172
83. Hartung W, Kafarik D (1966) Zur Statik des Thorax-Lungen-Systems. I. Methodik, globale Volumendehnbarkeit und Vergleich mit Meßwerten am Lebenden. II. Einfluß krankhafter Veränderungen und experimenteller Variation der Versuchsbedingungen auf die Volumendehnbarkeit. *Med Thorac (Respiration)* 23:1, 77
84. Hartung W, Kissler W (1970) Distribution of resistances in artificially ventilated human autopsy lungs. *Respiration* 27:176
85. Hartung W, Meyer-Carlstaedt D (1968) Über den Reid'schen Index zur Diagnose der chronischen Bronchitis. *Beitr Pathol Anat* 137:85
86. Hartung W, Shakeri S (1971) Correlation of morphological and histomechanical data in normal and diseased lungs. *Bull Physiol-Pathol Resp* 7:361
87. Hasley RA Jr (1988) Tobacco. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin New York
88. Heard BE (1958) A pathological study of emphysema of the lungs with chronic bronchitis. *Thorax* 13:136
89. Heard BE (1969) Pathology of chronic bronchitis and emphysema. Churchill Ltd, London
90. Heard BE, Izukawa T (1963) Dust pigmentation of the lungs and emphysema in Londoners. In: Reploh H, Klosterkötter W (Hrsg) *Fortschritte der Staublungenforschung. Niederrheinische Druckerei, Dinslaken*
91. Heard BE, Khatchatourov V, Otto H et al. (1979) The morphology of emphysema, chronic bronchitis, and bronchiectasis: Definitions, nomenclature, and classification. *J Clin Pathol* 32:882
92. Henderson R, Horsfield K, Cummings G (1968) Intersegmental collateral ventilation in the human lung. *Resp Physiol* 6:128
93. Herxheimer H (1975) A guide to bronchial asthma. Academic Press, London
94. Herzog H (1979) Infektionen des Atemtrakts. Funktionsdiagnostik. *Wien Med Wochenschr* 129:91
95. Hilpert P (1979) Bronchiektasie, Klinik. In: Ulmer WT (Hrsg) *Handbuch der inneren Medizin, 5. Aufl., Bd IV/2*. Springer, Berlin Heidelberg New York
96. Hirst RN Jr, Perry HM Jr, Cruz MF, Pierce JA (1973) Elevated cadmium concentration in emphysematous lungs. *Am Rev Resp Dis* 108:30
97. Hogg JC (1988) Extrinsic immunologic lung disease. In: Thurlbeck WM (ed) *Pathology of the lung*. Thieme, Stuttgart New York
98. Hogg JC, Halbach WC, Armour C, Paré PDL (1985) The effect of mucosal inflammation on airways reactivity. In: Kay AB, Austen KF, Lichtenstein LM (eds) *Asthma. Physiology, immunopharmacology, and treatment*. Academic Press, New York
99. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM (1968) The site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 278:1355
- 99a. Hogg JG, Macklem PT, Thurlbeck WM (1969) The resistance of collateral channels in excised human lungs. *J Clin Invest* 48:421
100. Hoidal JR, Niewoehner DE (1983) Cigarette smoke inhalation potentiates elastase-induced emphysema in hamsters. *Am Rev Resp Dis* 127:478
101. Holt PG, Keast D (1973) Acute effects of cigarette smoke on murine macrophages. *Arch Environm Hlth* 26:300
102. Homma H, Yamanaka A, Tanimota S et al. (1983) Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 83:63
103. Hossain S, Heard BE (1970) Hyperplasia of bronchial muscle in chronic bronchitis. *J Pathol* 101:171
104. Hutchison DCS (1990) The epidemiology of alpha-1-Antitrypsin deficiency. *Lung (Suppl)*:535
105. Huzly A (1975) Bronchologie. In: Hein H, Kleinschmidt A, Uehlinger E (Hrsg) *Handbuch der Tuberkulose, Bd III*. Thieme, Stuttgart
106. Intorp HW, Nolte D (Hrsg) (1980) *Immunabwehr des Respirationstraktes*. Dustri-Verlag Dr. K Feistle, München-Deisenhofen
107. Irvani J (1971) Physiologie und Pathophysiologie der Cilientätigkeit und des Schleimtransportes im Tracheobronchialbaum (Untersuchungen an Ratten). *Pneumologie* 14:393
108. Ishikawa S, Bowden DH, Fisher V, Wyatt JP (1969) The „emphysema profile“ in two midwestern cities in North America. *Arch Environm Hlth* 18:660
109. Ischizaka K, Ischizaka T (1967) Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 99:1187
110. Izumi T (1989) Diffuse panbronchiolitis. *Atemwegs-Lungenkh* 15:283
111. Jamal K, Fleetham JA, Thurlbeck WM (1990) Cor pulmonale: Correlations with central airways lesions, peripheral airways lesions, emphysema and control of breathing. *Am Rev Resp Dis* 141:1172
112. James AL, Paré PD, Hogg JC (1989) The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Resp Dis* 139:242
113. Janoff A (1985) Elastases and emphysema: current assessment of the proteinase-antiproteinase hypothesis. *Am Rev Resp Dis* 132:417
114. Jeffery PK (1991) Morphology of the airway wall in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 143:1152
115. Jeffery PK, Godfrey RW, Ädelroth E et al. (1992) Effects of treatment of airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma: a quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Resp Dis* 145:890
116. Jones AW, Mada PJ (1974) Necropsy incidence of emphysema in Uganda. *Thorax* 29:195
117. Kammler E, Ulmer WT (1979) Die primäre chronische, nicht-obstruktive Bronchitis. In: Ulmer WT (Hrsg) *Handbuch der inneren Medizin, 5. Aufl., Bd IV/2*. Springer, Berlin Heidelberg New York
118. Kartagener M (1956) Die Bronchitiden. Die Bronchiektasen. In: *Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd IV/2*. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
119. Kawakami M, Paul JL, Thurlbeck WM (1984) The effect of age on lung structure in male BALB cNnIa inbred mice. *Am J Anat* 170:1
120. Kay AB (1991) Lymphocytes in asthma. *Resp Med* 85:87
121. Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL et al. (1991) Centrilobular and panlobular emphysema in smokers: two distinct morphologic and functional entities. *Am Rev Resp Dis* 144:1385
122. King TE (1989) Bronchiolitis obliterans. *Lung* 167:69
123. Kluge A (1967) Oberflächenspannung in der Lunge: *Erg Lungen- u Tuberkuloseforsch* 16:10
124. Koch E (1968) Über die Erwachsenen-Mucoviscidose. In: Windorfer A, Stephan U (Hrsg) *Mucoviscidosis, Cystische Fibrose*. Thieme, Stuttgart
125. Könn G (1960) Über morphologische Befunde bei dem klinischen Bild der progressiven Lungendystrophie. *Verh Dtsch Ges Pathol* 44:151
126. Kotsietzko N (Hrsg) (1989) *Lungenemphysem bei schwerem Alpha-1-PI-Mangel*. Dustri-Verlag Dr. K Feistle, München-Deisenhofen

127. Konietzko NFJ, Carton RW, Leroy EP (1969) Causes of death in patients with bronchiectasis. *Am Rev Resp Dis* 100:852
128. Kueppers F (1991) Proteinase-Inhibitoren in der Lunge. In: Endres P (Hrsg) *Lungenemphysem und Proteinase-Inhibitor*. Thieme, Stuttgart
129. Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T et al. (1990) The diagnosis of mild emphysema. Correlations of computed tomography and pathological score. *Am Rev Resp Dis* 141:169
130. Laennec RTH (1819) *Traité de l'auscultation médiante et des maladies du poumon et du coeur*. Paris
131. Lange W (1901) Über eine eigenthümliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen. *Dtsch Arch Klin Med* 70:342
132. Langston C, Askin FB (1995) Pulmonary disorders in the neonate, infant, and child. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2 edn. Thieme, Stuttgart New York
133. Laurell CB, Eriksson S (1963) The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 15:132
134. Leopold JG, Gough J (1957) The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax* 12:219
135. Lichtheim A (1879) Versuche über Lungenatektase. *Arch Exper Pathol Pharmak* 10:54
136. Linhartova A, Anderson AE Jr, Foraker AG (1977) Further observations on luminal deformity and stenosis of non-respiratory bronchioles in pulmonary emphysema. *Thorax* 32:55
137. Loeffler W (1956) Die Lungenatektase. In: *Handbuch der inneren Medizin*, 4. Aufl., Bd IV/2. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
138. Loeschke H (1928) Störungen des Luftgehaltes der Lunge: In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd III/1. Springer, Berlin
139. Luijendijk SCM, de Vries WR, Zwart A (1991) Collateral ventilation by diffusion across the alveolar wall and the exchange of inert gases in the lung. *Eur Respir J* 4:1228
140. Macklem PT (1971) Airway obstruction and collateral ventilation. *Physiol Rev* 51:368
141. Macklem PT, Mead J (1967) Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 22:395
142. Mangione S, Kueppers F, Paglia C, Greenspon W (1991) Erythrocytes prevent inactivation of alpha-1-antitrypsin by cigarette smoke. *Eur Respir J* 4:26
143. Marchand F (1916) Ein Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Bronchialasthma mit Berücksichtigung der plastischen Bronchitis und der Colica mucosa. *Beitr Pathol Anat* 61:251
144. Matsuba K, Takizawa T, Thurlbeck WM (1972) Oncocytes in human bronchial mucus glands. *Thorax* 27:181
145. McCarter JH, Vaquez JJ (1966) The bronchial basement membrane in asthma. *Arch Pathol* 82:328
146. Meier-Sydow J, Jacobi V, Kronenberger H et al. (1991) Emphysem bei interstitiellen Lungenerkrankungen/Lungenfibrosen. *Atemwegs-Lungenkh* 17:600
147. Meneely GR, Renzetti AD Jr, Steele JD et al. (1962) Chronic bronchitis, asthma and emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory disease. *Am Rev Resp Dis* 85:762
148. Millard J, Reid L (1974) Right ventricular hypertrophy and its relationship to chronic bronchitis and emphysema. *Brit J Dis Chest* 68:103
149. Miller RR (1995) Viral infections of the respiratory tract. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
150. Miller RR, Müller N, Vidal S et al. (1989) Limitation of computed tomography in the assessment of emphysema. *Am Rev Resp Dis* 139:980
151. Mitchell RS, Stanford RE, Silvers GW, Dart G (1976) The right ventricle in chronic airway obstruction. A clinico-pathologic study. *Am Rev Resp Dis* 114:147
152. Mittman Ch (1985) (ed) *Pulmonary emphysema and proteolysis*. Symposium. Academic Press, New York
153. Modelmog D, Goertchem R, Steinhard K et al. (1991) Vergleich der Mortalitätsstatistik einer Stadt bei unterschiedlicher Obduktionsrate (Görlitzer Studie). *Pathologie* 12:191
154. Morgenroth K (1980) Morphological alterations in the bronchial mucosa in high-dosage long-term exposure to sulfur dioxide. *Respiration* 39:39
155. Morgenroth K (1983) *Bronchitis*. PVG Pharm. Verlagsgesellschaft, München
156. Morgenroth K (1983) *Asthma bronchiale*. PVG Pharm. Verlagsgesellschaft, München
157. Morgenroth K (1995) *Bronchiolitis*. W de Gruyter, Berlin
158. Morgenroth K, Opferkuch W (1991) *Abwehrsysteme der Lungen und Lungenentzündung*. de Gruyter, Berlin
159. Morr H (1994) *Asthma bronchiale, Bronchitis, Bronchiektasen (a); Lungenemphysem (b)*. In: Ferlinz R (Hrsg), *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
160. Müller K-M (1973) *Chronische Bronchitis und Emphysem*. Veröff aus der morph Pathologie H 93. Fischer, Stuttgart
161. Müller K-M (1979) *Krebsvorstadien der Bronchialschleimhaut*. *Verh Dtsch Ges Pathol* 63:112
162. Mullen JBM, Wiggs BR, Wright JL et al. (1986) Nonspecific airway reactivity in smokers. Relationship to airway pathology and baseline lung function. *Am Rev Resp Dis* 133:100
163. Mullen JBM, Wright JL, Wiggs BR et al. (1985) Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J* 291:1235
164. Myers JL, Veal CF, Stin MS, Katzenstein A-L A (1987) Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. *Am Rev Resp Dis* 135:880
165. Nadel JA (1991) Role of mast cells and neutrophilic proteases in airways secretion. *Am Rev Resp Dis* 144:548
166. Nagai A, Thurlbeck WM (1991) Scanning electron microscopic observation of emphysema in humans. A descriptive study. *Am Rev Resp Dis* 144:901
167. Nagai A, Yamawaki I, Takizawa T, Thurlbeck WM (1991) Alveolar attachments in emphysema of human lungs. *Am Rev Resp Dis* 144:888
168. Nagai A, Yamawaki I, Thurlbeck WM, Takizawa T (1989) Assessment of lung parenchymal destruction using routine histological sections. *Am Rev Resp Dis* 139:313
169. Nagel O (1975) *Pneumothorax*. In: *Handbuch der Tuberkulose*, Bd III:646. Thieme, Stuttgart
170. Niederman S, Merrill WW, Polanski LM et al. (1986) Influence of sputum IgA and elastase on tracheal cell bacterial adherence. *Am Rev Resp Dis* 133:255
171. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB (1974) Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 291:755
172. Nissen R (1923) *Die Bronchusunterbindung, ein Beitrag zur experimentellen Lungenpathologie und -chirurgie*. *Dtsch Z Chir* 179:160
173. Ollerenshaw SL, Wordacek AJ (1992) Characteristic of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Resp Dis* 145:922
174. Orsós F (1907) Über das elastische Gerüst der normalen und der emphysematösen Lunge. *Beitr Pathol Anat* 41:95
175. Otte W, Schiessle W, Könn G (1971) *Biopsische Diagnostik endothorakaler Erkrankungen*. *Erg ges Lungen-Tuberkforsch*, Bd 20. Thieme, Stuttgart



176. Otto H (1970) Die Atmungsorgane. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd III/4. Springer, Berlin Heidelberg New York
177. Otto H (1976) Bedeutung, Morphologie und Einteilungsprinzipien des chronischen destruktiven Lungenemphysems. *Atemwegs-Lungenkh* 2:95
178. Otto H (1991) Die emphysematöse Lungensklerose. *Pneumologie* 45:476
179. Otto H, Zeildorfer R, Reissinger O (1969) Vergleichende Untersuchungen zur Klinik und Symptomatik morphologisch gesicherter Emphysemfälle. *Prax Pneumol* 22:776
180. Otto-Verberne CJM, Ten Have-Opbrock AAW, Willems LNA et al. (1991) Lack of type II cells and emphysema in human lungs. *Eur Respir J* 4:316
181. Pepys J (1973) Immunopathology of allergic lung disease. *Clin Allergy* 3:1
182. Petro W (1991) Bullöses Emphysem. *Atemwegs-Lungenkh* 17:585
183. Petty TL, Silvers GW, Stanford RE (1986) Radial traction and small airways disease in excised human lungs. *Am Rev Resp Dis* 133:132
184. Petty TL, Silvers GE, Stanford RE et al. (1980) Small airway pathology is related to increased closing capacity and abnormal slope of phase III in excised human lungs. *Am Rev Resp Dis* 121:449
185. Pratt PC, Haque A, Klugh GH (1961) Correlation of postmortem function and structure in normal and emphysematous lungs. *Am Rev Resp Dis* 83:856
186. Pump KK (1976) Emphysema and its relation to age. *Am Rev Respir Dis* 114:5
187. Rasche B (1974) Über die Bedeutung der proteolytischen und antiproteolytischen Aktivität für die Pathogenese der chronisch obstruktiven Bronchitis und des Lungenemphysems (Untersuchungen am Bronchialschleim). *Prax Pneumol* 28:833
188. Rasche B (1979) Das Sputum. In: Ulmer WT (Hrsg) *Handbuch der inneren Medizin*, 5. Auf., Bd IV/2. Springer, Berlin Heidelberg New York
189. Reichel G (1994) Pneumokoniosen durch anorganische Stäube. In: Ferlinz R (Hrsg) *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
190. Reichel G, Ulmer WT (1970) Luftverschmutzung und unspezifische Atemwegserkrankungen. Springer, Berlin Heidelberg New York
191. Reid L (1950) Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax* 5:233
192. Reid L (1960) Measurement of the bronchial mucous gland layer: A diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax* 15:132
193. Reid L (1967) The pathology of emphysema. Lloyd-Luke, London
194. Reid L (1974) Rheologie-Relation to the composition of sputum. *Scand J Resp Dis* 90:27
195. Renkema TEJ, Postma DS, Nordwek JA et al. (1991) In vitro release of neutrophil elastase, myeloperoxidase and  $\beta$ -glucuronidase in patients with emphysema and healthy subjects. *Eur Respir J* 4:1237
196. Riordan JR (1993) The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Am Rev Physiol* 55:609
197. Ryan SF, Vincent TN, Mitchell RS et al. (1965) Duct ectasia, as asymptomatic pulmonary change due to age. *Med Thorac (Respiration)* 22:181
198. Saetta M, di Stefano A, Maestrelli F et al. (1993) Activated T lymphocytes and macrophages in bronchi of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Resp Dis* 147:301
199. Saetta M, Ghezzi H, Kien WD et al. (1985) Loss of alveolar attachments in smokers. A morphometric correlate of lung function impairment. *Am Rev Resp Dis* 132:894
200. Saetta M, Shiner RJ, Angus GE et al. (1985) Destructive index. A measurement of lung parenchymal destruction in smokers. *Am Rev Resp Dis* 131:764
201. Saito K, Cagel P, Berend N, Thurlbeck WM (1989) The „destructive index“ in nonemphysematous and emphysematous lungs. *Am Rev Resp Dis* 139:308
202. Schaefer H-E (1981) Virus und Respirationssystem – morphologische Aspekte pulmonaler Veränderungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 65:107
203. Schleimer RP, Benenati SV, Friedman B, Bochner B (1991) Do cytokines play a role in leucocyte recruitment and activation in the lungs? *Am Rev Resp Dis* 143:1169
204. Schmidt RA, Glenny RW, Godwin JD et al. (1991) Panlobular emphysema in young intravenous Ritalin abusers. *Am Rev Resp Dis* 143:649
205. Schönfeld N, Remy N, Bartmann P et al. (1992) In vitro Untersuchungen zur zellulären Immunität bei chronischen Bronchitiden mit und ohne Kortikoidmedikation. *Pneumologie* 46:179
206. Schüren KP, Hüttemann U, Schröder R (Hrsg) (1975) *Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und Cor pulmonale*. Schattauer, Stuttgart
207. Schulz V (1994) Respiratorische Insuffizienz. In: Ferlinz R (Hrsg) *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
208. Seifert G, Strobel W (1961) Über die chondrolytische Perichondritis („Chondromalacie“) vorwiegend der Luftwege. *Frankf Z Pathol* 71:95
209. Sill V (1994) Cor pulmonale und Erkrankungen des Lungenkreislaufs. In: Ferlinz R (Hrsg) *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
210. Snider GL, Kleinerman JL, Thurlbeck WM, Bengali ZH (1985) The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Disease, Workshop. *Am Rev Respir Dis* 132:182
211. Spain DM, Siegel H, Braden VA (1973) Emphysema in apparently healthy adults, smoking, age, and sex. *J Am Med Ass* 224:322
212. Stender H-S, Majewski A, Schober O (1994) Bildgebende Verfahren in der Pneumologie. In: Ferlinz R (Hrsg) *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
213. Stephan U, Wiesemann HG (1994) Zystische Fibrose (Mukoviszidose). In: Ferlinz R (Hrsg) *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
214. Stone PJ (1983) The elastase-antielastase hypothesis of the pathogenesis of emphysema. *Clin Chest Med* 4:405 (zit. nach Thurlbeck 1995)
215. Strawbridge HTG (1960) Chronic pulmonary emphysema. III Experimental pulmonary emphysema. *Am J Path* 37:331
216. Szemenyici K (1988) Neue Ergebnisse der Emphysemforschung. *Zentralbl Allg Pathol* 134:627
217. Takashima T, Yanai M, Sasaki H (1991) Site of airway hyperreactivity. *Am Rev Resp Dis* 143:549
218. Teschler H, Costabel U, Greschuchna D et al. (1989) Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie. *Atemwegs-Lungenkh* 15:288
219. Tetley TD (1993) New perspectives on basic mechanisms in lung disease. VI. Protease imbalance. Its role in lung disease. *Thorax* 48:560
220. Thurlbeck WM (1963) Pulmonary emphysema. *Am J med Sci* 246:332
221. Thurlbeck WM (1967) Internal surface area and other measurements in emphysema. *Thorax* 22:483
222. Thurlbeck WM (1976) Chronic airflow obstruction in lung disease. WB Saunders Co, Philadelphia
223. Thurlbeck WM (1994) Christie Lecture: Emphysema then and now. *Can Respir J* 1:21

224. Thurlbeck WM (1995) Chronic airflow obstruction. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) Pathology of the lung, 2 edn. Thieme, Stuttgart New York
225. Thurlbeck WM, Dunnill MS, Hartung W et al. (1970) A comparison of three methods of measuring emphysema. *Hum Pathol* 1:215
226. Thurlbeck WM, Pun R, Toth J, Fraser RG (1974) Bronchial cartilage in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Resp Dis* 109:73
227. Thurlbeck WM, Ryder RC, Sternby N (1974) A comparative study of the severity of emphysema in necropsy populations in three different countries. *Am Rev Respir Dis* 109:239
228. Uehlinger E (1956) Die Thoraxdeformitäten. In: Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd IV/2. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
229. Uehlinger E (1957) Vanishing lung, progressive Lungendystrophie. In: Schinz H et al. (Hrsg) Röntgendiagnostik, Ergebnisse 1952–1956. Thieme, Stuttgart
230. Uehlinger E (1967) Follikuläre Bronchitis und Bronchiektasie. *Med Thorac (Respiration)* 24:30
231. Uehlinger E, Schoch G (1975) Das Mittellappensyndrom. In: Schinz H et al. (Hrsg) Röntgendiagnostik, Ergebnisse 1952–1956. Thieme, Stuttgart
232. Ulmer WT (1979) a) Störungen der Lungenfunktion und ihre Meßmöglichkeiten, S 99. b) Die obstruktiven Atemwegserkrankungen, S 449. In: Handbuch der inneren Medizin, 5. Aufl., Bd IV/2. Springer, Berlin Heidelberg New York
233. Ulmer WT, Islam MS (1974) Die Acetylcholinempfindlichkeit des Bronchialbaums. *Respiration* 31:137
234. Vogelmeier C (1992) Das Protease-Antiprotease-Konzept. *Atemwegs-Lungenkh* 18:251
235. Walker CL, Grennberg PA, Patterson R (1990) Potentially fatal asthma. *Ann Allergy* 65:487
236. Waters ATH (1882) Researches on the nature, pathology and treatment of emphysema of the lungs, and its relations with other diseases of the chest. Churchill, London
237. Weibel ER (1963) Morphometry of the human lung. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
238. Werchau H (1990) Virusinfektionen und obstruktive Atemwegserkrankungen. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 96:36
239. World Health Organization (WHO) Report (1961) Chronic cor pulmonale: Report of an expert committee. *Wld Hlth Org Tech Rep Ser No* 213:15
240. Wierich W (1983) Post mortem studies of airway dynamics in normal lungs and in lungs with minimal obstruction. *Curr Top Pathol* 73:1
241. Wierich W, Hartung W (1979) Measurements of total and intrabronchial resistances in normal and diseased isolated lungs. *Broncho-Pneumologie* 29:116
242. Willems LNA, Kramps JA, Stijnen T et al. (1990) Relationship between small airways disease and parenchymal destruction in surgical lung specimens. *Thorax* 45:89
243. Williams JP, Boyd MJ, Humberstone AM et al. (1984) Pulmonary arterial hypertension and emphysema. *Br J Dis Chest* 78:211
244. Williams HE, Campbell P (1960) Generalised bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree. *Arch Dis Child* 35:182
245. Wöckel W, Meerbach W (1968) Zur Morphologie der Lunge bei Viruskrankheiten im Säuglings- und Kindesalter. *Dtsch Med Wochenschr* 93:313
246. Worth H (1985) Zur Diagnostik des Lungenemphysems. Thieme Copythek, Stuttgart
247. Wright RR (1960) Bronchial atrophy and collapse in chronic obstructive emphysema. *Am J Pathol* 37:63
248. Wright JL, Churg AM (1984) Morphology of small airway lesions in patients with asbestos exposure. *Hum Pathol* 15:68
249. Wright RR, Stuart CM (1965) Chronic bronchitis with emphysema: A pathological study of the bronchi. *Med Thorac (Respiration)* 22:210
250. Wyatt JP (1959) Macrosection and injection studies of emphysema. *Am Rev Resp Dis* 80:94
251. Yip CK, Epstein H, Goldring RM (1984) Relationship of functional residual capacity to static pulmonary mechanics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 287:3
252. Yousem SA, Burke CM, Billingham ME (1985) Pathologic pulmonary alterations in long term human heart-lung transplantation. *Hum Pathol* 16:911
253. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB (1985) Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol* 16:700
254. Petro W, Hübner C, Greschuchna D et al. (1983) Bullectomy. *Thorac cardiovasc Surgeon* 31:342
255. Fitzgerald MX, Kulan PS, Cugell DW, Gaensler EA (1974) Long-term results of surgery for bullous emphysema. *Cardiovasc Surg* 68:566
256. Connolly JE, Wilson A (1989) The current status of surgery for bullous emphysema. *J thorac cardiovasc Surg* 97:351
257. Foreman S, Weill H, Duke R et al. (1968) Bullous disease of the lung: physiologic improvement after surgery. *Ann intern Med* 69:757
258. Graf H-J, Stamatis G, Konietzko N (1991) Einseitige Bullektomie bei Patienten mit Lungenemphysem auf dem Boden eines schweren Alpha<sub>1</sub>-PI-Mangels unter Substitution. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßschir* 5:28
259. Brantigan OC, Mueller E (1957) Surgical treatment of emphysema. *Am Surg* 23:789
260. Brantigan OC, Kress MB, Mueller E (1961) The surgical approach to pulmonary emphysema. *Dis Chest* 39:485
261. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou et al. (1995) Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J thorac cardiovasc Surg* 109:106
262. Gaissert HA, Trulock EP, Cooper JD et al. (1996) Comparison of early functional results after volume reduction or lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J thorac cardiovasc Surg* 111:296
263. Keenan RJ, Landreanean RJ, Sciurba FC et al. (1996) Unilateral thoracoscopic surgical approach for diffuse emphysema. *J thorac cardiovasc Surg* 111:308
264. McKenna RJ jr, Brenner M, Gelb AF et al. (1996) A randomized prospective trial of stapled lung reduction versus laser bullectomy for diffuse emphysema. *J thorac cardiovasc Surg* 111:317
265. Steveling H, Teschler H, Stamatis G et al. (1996) Lungenfunktionsparameter vor und nach Lungenvolumenreduktion (Abstr.). *Pneumologie* 50:132

## Stoffwechselstörungen

Störungen der Stoffwechsellleistungen der Lungen werden v. a. an einer *Ablagerung und Speicherung von Metaboliten* erkennbar. Diese können im *Alveolarraum*, im *Interstitium* oder im *lymphoretikulären Gewebe* erfolgen und zu bestimmten, im einzelnen sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern führen<sup>2,4,7,10,11,15,18,22,39</sup>

## Proteinablagerungen

### Lungenamyloidose

Sie tritt *im ganzen selten* auf und kommt in unterschiedlichen Formen vor<sup>38</sup>. Die *Darstellbarkeit des Amyloids* (amorphe eosinophile Anfärbung, Metachromasie, positive Kongorotanfärbbarkeit, leicht grünliche Doppelbrechung) ist bei allen Formen gleich. *Riesenzellreaktionen* und Neigung zur *Verkalkung* und *Verknöcherung* werden häufiger beobachtet. Die Ablagerung ist *irreversibel* und zumeist langsam *progressiv*.

Folgende Formen werden unterschieden:

- *Seniles Amyloid*: Der Lungenbefall ist meist eher gering, er geht dem Befall des Herzens etwa parallel<sup>41</sup>; eine Lungenbeteiligung wird bei 10% der über 80jährigen und bis 50% der über 90jährigen angegeben.
- Die *tracheobronchiale Amyloidose* besteht aus teils herdförmigen, teils mehr diffusen Ablagerungen in der Wand von Trachea und Bronchien, die besonders in den kleinen Bronchien zu Stenosen führen können.
- Die *noduläre Amyloidose* kommt in Form solitärer oder multipler, makroskopisch homogener, wachstartig-grauweißlicher Herde vor (Abb. 6.24), wobei die solitären, im Mittel 3–15 cm großen Herde als sog. *tumorförmiges Amyloid* („Amyloidome“) Lungentumoren vortäuschen können<sup>26</sup>. Randlich findet man öfter vermehrt Plasmazellen und Lymphozyten. Ähnliche Herde kommen auch in den oberen Luftwegen und im Kehlkopf (▷ S. 534, 543) vor. Betroffen sind v. a. ältere Menschen um 65 Jahre. Auch diese Form ist wie die vorgenannte auf die Lunge begrenzt, d. h. nicht Teil einer systematischen Amyloidose. Die *Prognose* ist günstig.

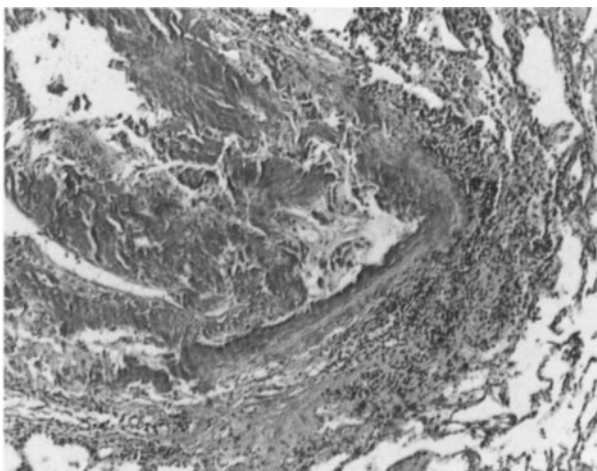


Abb. 6.24. Noduläre Amyloidose („Amyloidom“). Kongorotfärbung 6:1

- Die *diffuse alveolar-septale Amyloidose* wird bei primärer (systemischer) Amyloidose in der Lunge häufig (36–92%) gefunden, wesentlich seltener bei sekundärer Amyloidose, die, abgesehen von Fällen bei rheumatischer Arthritis und bei Erwachsenen-Mukoviszidose, auch allgemein nur noch viel seltener zur Entwicklung kommt. Auch die *mit multiplem Myelom assoziierten Fälle* liegen gewöhnlich in der diffusen alveolar-septalen Form vor. Die Lungen werden durch die Ablagerungen schwer, mit gummischwammähnlicher Schnittfläche, mikroskopisch sieht man die Ablagerungen im Alveolargerüst und an den Gefäßen. Es kommt zu schweren Diffusionsstörungen mit sehr schlechter Prognose<sup>30,48</sup>.

### Myxödem

Bei Myxödem im Zuge einer unzureichend behandelten *Hypothyreose* wurden Ablagerungen eines *amorphen PAS-positiven Materials* in den Wänden von *Kapillaren* und *kleinen Venen* beobachtet<sup>34</sup>.

### Corpora amylacea

Sie werden meist als *Zufallsbefund* bei Obduktionen v. a. älterer Menschen in einer *Häufigkeit um 0,6%* gefunden<sup>24</sup>. Es handelt sich um 30–220 µm im Durchmesser große, rundliche, zellfreie, *eosinophile Körperchen*, die frei in den Alveolen liegen. Sie haben einen kleinen *zentralen Kern* aus Kohle oder doppelbrechendem Material und sind konzentrisch geschichtet. *Chemisch* enthalten sie vorwiegend *Glykoprotein*, *elektronenmikroskopisch* können *feine Fibrillen* nachgewiesen werden. Die *Ätiologie* ist ungewiß; eine Reaktion auf unspezifischen Reiz (Bildung um die Partikel?) wird ebenso diskutiert wie eine Entstehung aus liegengebliebenem Sekret oder Schleim oder auch aus inveteriertem Ödem nach abgelaufener längerzeitiger Linksherzinsuffizienz<sup>40</sup>.

### „Pulmonary blue bodies“

Es handelt sich um einen „Jargon-Ausdruck“ für ovale bis sphärische, 15–40 µm große *Zytoplasmainschlüsse in Makrophagen*, die am unbehandelten Schnitt *Doppelbrechung* zeigen, sich häufig mit *PAS*, weiterhin nach *Kossa* und schwach mit der *Eisenreaktion* anfärben lassen und deren Matrix aus *Kalziumkarbonat* besteht<sup>27</sup>. Sie kommen v. a. bei *Männern* eher mittleren Lebensalters vor und werden öfter in der *Nachbarschaft von Tumoren*, aber auch bei *desquamativer interstitieller Pneumonie* beobachtet. Es handelt sich offenbar um ein Stoffwechselprodukt, das besonders bei *Histiozyten-Stase* aufzutreten scheint.

### Alveolarproteinose

Diese relativ seltene Erkrankung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Alveolen durch ein *amorphes eosin-*

*nophiles Material* angefüllt werden, das eine *kräftig positive PAS-Reaktion* gibt und reichlich Lipide enthält; eine nennenswerte interstitielle entzündliche Infiltration besteht nicht<sup>37</sup> (Abb. 6.25 a). Das Material kann im Sputum erscheinen, wird heute meist mittels *Lavage* nachgewiesen, gelegentlich ist noch eine Lungenbiopsie für die Diagnose erforderlich. Die fleckförmigen, *meist symmetrisch* in den *beiderseitigen mittleren Lungenabschnitten* entwickelten Herde konfluieren, so daß die Lungen schwer und von *grauen, festen Herden* durchsetzt werden.

Männer, v. a. des *mittleren Lebensalters*, sind häufiger betroffen (1,8–4,3:1); 18% der Fälle treten bei *Kleinkindern* und *Kindern* auf, die eine deutlich schlechtere Prognose haben<sup>18</sup>. In etwa 50% geht der langsam zunehmenden *Dyspnoe* ein *fiebrhafter Infekt* voraus. Albumin ist erniedrigt,  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Globulin sind erhöht, die Serumlipide normal. *Funktionell* liegen ein *Diffusionsdefekt* mit hohem Shuntanteil, außerdem eine *restriktive Ventilationsstörung* vor. *Opportunistische Infektionen* treten als häufige und typische Komplikationen auf. Vor der systematisch eingesetzten *Lavage-Therapie* starb etwa ein Drittel der Patienten; durch die *Lavage* kann der Prozeß aufgehalten werden, gelegentlich entwickeln sich *Fibrosen*<sup>5</sup>.

*Ätiologisch* ist der Befund von Bedeutung, daß *elektronenmikroskopisch typische Lamellenkörperchen* nachgewiesen werden können<sup>17</sup>. Der Prozeß, der anscheinend mit einer vermehrten Alveolarepithelproliferation und Makrophagenreaktion auf im Überschuß gebildete Surfactantsubstanz beginnt, stellt offenbar eine *unspezifische Reaktion auf verschiedene toxische Einwirkungen* dar, wofür v. a. auch eine *Verbindung mit Stäuben* (elektronenmikroskopischer Nachweis in 79%<sup>31</sup>) und das Vorkommen bei Pneumokoniosen<sup>25</sup> sprechen. Diskutiert werden Beziehungen zur sog. desquamativen Reaktion bei interstitieller Pneumonie<sup>13</sup> (> S. 636) und zur endogenen Cholesterinpneumonie<sup>4,37</sup> (> S. 600). *Experimentell* wurden entsprechende Veränderungen durch die Einwirkung verschiedener Stäube bei Ratten hervorgerufen<sup>16</sup>, doch kommen auch spontane Entwicklungen, z. B. bei Kontrolltieren in Langzeitversuchen, vor<sup>45</sup>. Auch bei den menschlichen idiopathischen Fällen sollte nach einem exogenen Schädigungsfaktor gesucht werden.

## Verkalkungen, Verknöcherung

### Dystrophische Verkalkung

- Kalkablagerungen in den Lungen entsprechen meist dem dystrophischen Typus, wobei *nekrotisierende Prozesse als Kalkfänger* dienen (Tuberkulose, andere granulomatöse Prozesse, Infarkte, chronische Pneumonien, langsam wachsende Tumoren, Pleurafibrosen). Größere alte Kalkherde, besonders der Tuberkulose, können später *verknöchern*. Kalzium- und Phosphat Spiegel sind meist normal.

- Eine *feinnoduläre Verkalkung* mit vereinzelt, bis 2 mm großen, fibrös abgegrenzten Kalkherdchen mit zentralem amorphem eosinophilem Material ist als oft erst nach Jahren auftretende *Folge einer Varizellenpneumonie* beschrieben<sup>4,10,28</sup>.

### Metastatische Lungenkalzinose

Sie beruht auf einer vorübergehenden oder dauernden *Erhöhung des Kalkspiegels* (Hyperkalzämie bei *Hyperparathyreoidismus, Nephropathien*, besonders mit längerer Dialysebehandlung, Abb. 6.25 e, bei *destruierenden Knochenprozessen* oder *Vitamin-D-Intoxikation*<sup>4,7,18,23</sup>). Lungen, Magenschleimhaut, Nieren, Herzmuskel und Haut sind die Ablagerungsorte des überschüssigen Kalziums, das nicht ausgeschieden wird. In neuerer Zeit haben Fälle bei *Dialysepatienten* stark zugenommen; Verkalkungen waren in einer Serie von 56 Dialysepatienten in 75% nachweisbar und lagen bei 48% in massiver Form, jedoch von Art der Nephropathie und Dauer der Dialysetherapie relativ unabhängig, vor<sup>29</sup>.

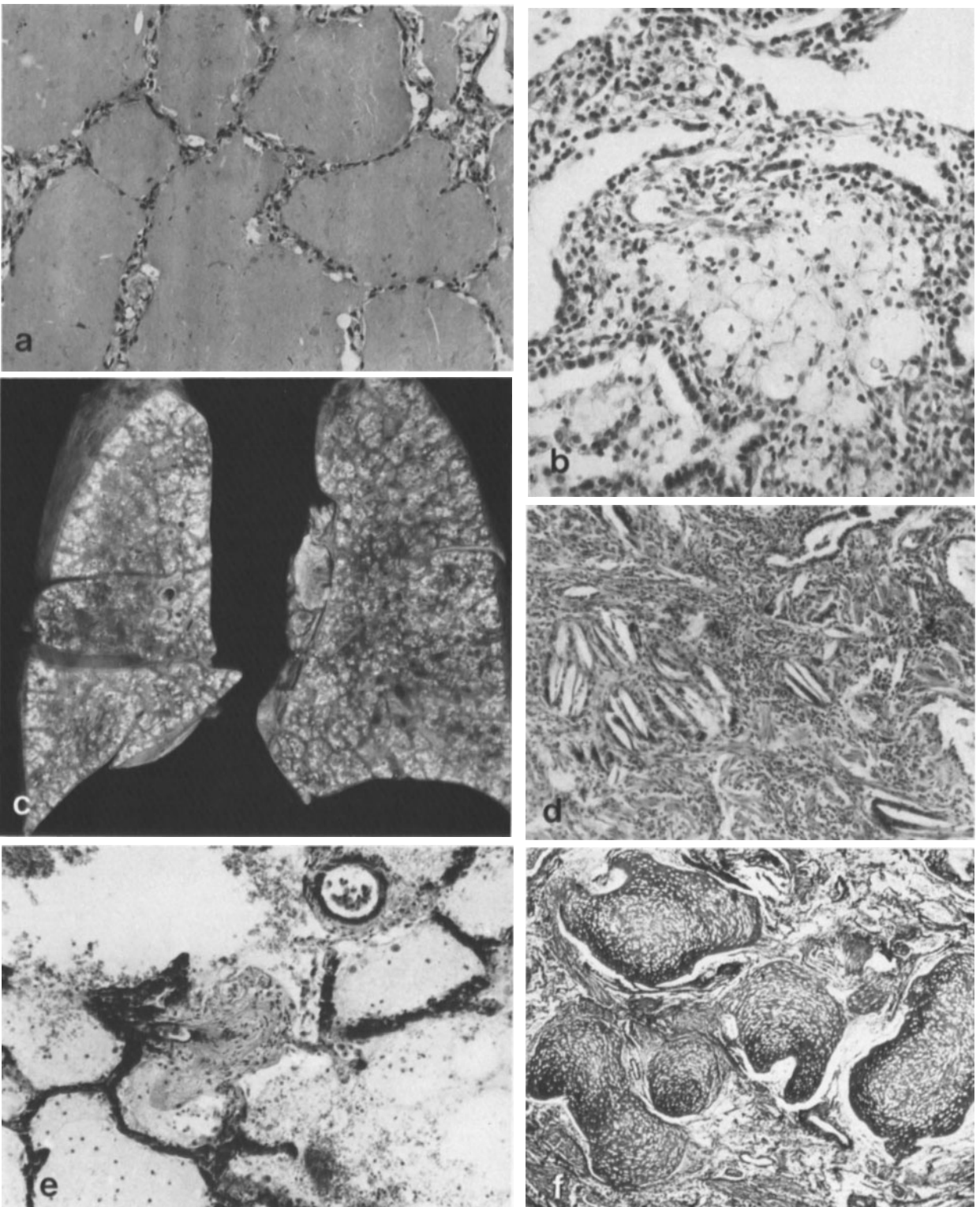
*Makroskopisch* besteht eine meist in beiden Lungen etwa symmetrisch angeordnete *diffuse Kalkablagerung im Lungengerüst*, die dem Gewebe eine grauweiße, netzförmige, bimssteinähnliche Struktur verleiht.

*Mikroskopisch* beginnt die Ablagerung in granulärer Form an den *Basalmembranen der Kapillaren, Venen und Venolen* und der *Bronchialschleimhaut* sowie an den *elastischen Fasern der Alveolarwände*, wodurch es allmählich zur Verdickung und Erstarrung der Alveolarwände und Verfestigung des Lungengewebes kommt. Gelegentlich kommen *Mikrofrakturen* mit Fremdkörperreaktionen und Fibrosierung, vereinzelt auch Knochenbildung, vor. Es handelt sich meist um *Kalziumphosphat*, gelegentlich auch *-karbonat*. Der Kalknachweis ist mit der Versilberungsmethode nach Kossa zu führen.

### Pulmonale Mikrolithiasis

Bei dieser *seltenen* Erkrankung<sup>4,7,10,14,18,43</sup> kommt es zu *massiven symmetrischen intraalveolären Ablagerungen* von 0,1–0,3 mm großen, *verkalkten Lungensteinchen*. Die Lungen werden hart und schwer, die Schnittfläche sandpapierartig. Die Körnchen lassen sich von der Schnittfläche abstreifen. Sie bestehen aus *Kalziumphosphat* in hydroxyapatitisch-kristalliner Anordnung. Störungen des Kalziumstoffwechsels liegen nicht vor.

Die *Ätiologie* ist *unklar*<sup>35</sup>. Etwa 50% der Fälle treten *familiär* auf, z. T. schon im *Säuglingsalter* beginnend<sup>36</sup>. Viele Fälle verlaufen zunächst asymptomatisch und werden zufällig röntgenologisch entdeckt („*Sandsturmlunge*“). Später kann eine restriktive Störung bestehen, oft tritt der Tod an kardio-respiratorischer Insuffizienz erst im Alter von 50–60 Jahren ein.



**Abb. 6.25a-f.** Stoffwechselstörungen. **a** Alveolarproteinose, Ausfüllung der Alveolarräume durch praktisch zellfreies lipoproteinöses Material, freie Alveolarsepten. PAS 150:1. **b** Speicherkrankheit unter dem Bild einer Lungenfibrose (offene Lungenbiopsie bei einem 43jährigen Mann, der 3 Jahre später an kardio-respiratorischer Insuffizienz verstarb), die Art des gespeicherten

Materials blieb unbekannt. H.E. 200:1. **c** „Idiopathische“ Cholesterinose der Lungen (Sammlung Giese). **d** Cholesteringranulomatose (offene Lungenbiopsie). H.E. 180:1. **e** Gerüstkalzinose bei einem Fall von Dauerdialyse. H.E. 150:1. **f** Ausgedehnte, ätiologisch ungeklärte Lungenverknöcherung. E.v. G. 33:1

## Lungenverknöcherung

Neben Verknöcherungen als *Altersveränderung* besonders im tracheo-bronchialen Knorpel oder sekundärer Verknöcherung nach dystrophischen Verkalkungen (▷ S. 539) kommen Verknöcherungen im Lungengewebe in nodulärer und razemöser Form vor<sup>10,18,19</sup>.

- Bei der *nodulären Form* bilden sich unregelmäßige, meist bis 2 mm große Herde reifen Knochens, die frei im Alveolarraum liegen (Abb. 6.25 f). Betroffen sind vorwiegend *Männer mittleren Lebensalters mit Mitralstenose* oder anderweitig ausgelöster venöser Hypertonie. Es handelt sich vermutlich um Folgen einer *Organisation inveterierter Ödeme* oder auch *fibrinöser Exsudate*.
- Bei der *razemösen Form*<sup>33</sup>, die v.a. bei älteren Männern auftritt, sind vorwiegend die *Septen* betroffen, die spangenförmigen Knochenbälkchen weisen oft einen *Markraum* auf; es scheint öfter eine Verbindung mit *chronischer interstitieller Pneumonie* zu bestehen.

## Lungenverfettungen

In den Lungen werden fast regelmäßig gelegentlich *fettbeladene Alveolarzellen mit schaumigem Zytoplasma* gefunden, bei denen es sich entweder um *desquamierte Pneumozyten vom Typ II*, überwiegend aber um *Makrophagen* handelt, die *Surfactantmaterial*, d.h. endogenes, aus dem Lungenstoffwechsel stammendes Lipidmaterial, oder aber *exogen* durch Inhalation oder Aspiration in die Lunge gelangte *Fettstoffe* phagozytiert haben<sup>4,10,21,32,39</sup>.

Alle möglichen chronischen Reizzustände können zur Pneumozytenreaktion mit vermehrter Surfactantproduktion führen; hierzu gehören auch die sog. desquamative Reaktion und vermutlich auch die *Alveolarproteinose* (▷ S. 597). In anderen Fällen kommt es in belüftungsgestörten obstruierten Lungenarealen zur Lipidanhäufung mit entsprechender Reaktion (*poststenotische Schaumzellpneumonie*, s. unten). Ätiologisch ungeklärt ist noch die sog. *idiopathische Schaumzellpneumonie*.

## Exogene Lipidpneumonie und Ölgranulome

Ursache ist die *Aufnahme mineralischer, pflanzlicher oder tierischer Öle*. Hierbei können, im Gegensatz zu den endogenen Verfettungen, *freie Öltröpfchen* gefunden werden. Es kommt, je nach aufgenommener Menge, zu den als *Lipidpneumonie* bezeichneten, gelegentlich recht ausgedehnten entzündlichen Reaktionen mit Schaumzellherden, lymphoplasmazellulärer Infiltration und Riesenzellbildung. Die interstitielle Entzündung führt zur *Fibrose*, in die auch die peripheren Gefäße und Bronchiolen eingeschlossen werden<sup>21</sup>.

Die *stärksten Reaktionen* treten auf *mineralische Öle* ein, während Fett tierischer oder pflanzlicher Herkunft emulgiert und hydrolysiert werden kann<sup>7</sup>. Bekannt sind die *Paraffingranulome*, die nach dem Einbruch von Ölplomben im Lungengewebe und in der Pleura zur Entwicklung kommen, aber auch Lungenschäden nach Bronchographien mit ölhaltigem Kontrastmittel (*Jodipin*) oder Inhalation *öhlhaltiger Nasentropfen*.

## Poststenotische (obstruktive) Schaumzellpneumonie

Diese häufige Form der Lungenverfettung gehört zu den *typischen Komplikationen von Stenosen der größeren Bronchien*, z.B. durch Tumoren. Quelle der Fettstoffe dürfte in erster Linie retiniertes Surfactantmaterial sein<sup>47</sup>.

*Makroskopisch* ist der stenosierte Abschnitt verfestigt und zeigt eine *gelbliche Schnittfläche*. *Mikroskopisch* erweisen sich die Alveolarräume von *Schaumzellen* ausgefüllt. Oft besteht gleichzeitig eine *akute Schleimstauung* und Ektasie der kleineren Bronchien und Bronchiolen. Der Grad begleitender entzündlicher Reaktionen wechselt, als Folge sekundärer bakterieller Infektionen können sich *Einschmelzungen* entwickeln.

## Idiopathische Cholesterinpneumonie

Sie ähnelt im morphologischen Bild der poststenotischen Schaumzellpneumonie, doch ist eine *Obstruktion von Bronchien nicht nachweisbar*, auch besteht kaum je eine begleitende Bronchiektasie<sup>10,21,22</sup>.

*Makroskopisch* ist der Befall *öfter lobär*, betroffen ist meist nur eine Seite. Es kommt zur Entwicklung einer *schweren Lungenfibrose*, in die auf der Schnittfläche zahlreiche, bis 5 mm große, *goldgelbe Herde* eingeschlossen sind (Abb. 6.25 c, d).

Die Herde entsprechen *massiven Schaumzellansammlungen*, die zunächst *intraalveolär* liegen, sich später aber auch auf das *Interstitium* ausbreiten bzw. in die Fibrose aufgenommen werden. Die abgelagerte Fettsubstanz ist sudanophil, doppelbrechend und gibt positive Réaktion auf Cholesterin und Cholesterinester. Man findet *Riesenzellen vom Touton-Typ*, aber auch *Fremdkörperriesenzellen* um Cholesterinkristalle kommen vor. *Elektronenmikroskopisch* sind im Gegensatz zur Alveolarproteinose, zu der gewisse ätiologische Verbindungen diskutiert werden, nur *amorphe Fettansammlungen* im Zytoplasma der Alveolar-makrophagen, *keine Surfactant-Lamellenkörperchen* im Alveolarraum nachweisbar<sup>44</sup>. Die anfängliche interstitielle lymphoplasmazelluläre Infiltration geht mit zunehmender *Fibrose* zurück, doch werden noch wechselnde, *teils follikelartige Lymphozytenhaufen* gefunden.

Leukozytäre Infiltrate sind immer Folge *bakterieller Superinfektion*, die selten ausbleibt und in typischer Weise nahezu regelmäßig zu Abszedierungen

führt ("abszedierende Schaumzellpneumie"). Die heute häufiger durchgeführte Operation kann durch derbe Pleuraverwachsungen stark erschwert sein.

### Morbus Whipple

▷ Bd. 2, S. 461

Lungenbefall wird bei M. Whipple häufiger gefunden<sup>18</sup>. Von 98 Patienten litt nahezu die Hälfte an Husten, wahrscheinlich als Folge einer unspezifischen *Pleuritis* bzw. *Pleuroperikarditis*<sup>20</sup>, die der gastro-intestinalen Ausbreitung anscheinend vorausgehen kann. *Thorakale Lymphknoten* können in typischer Weise befallen sein.

Im Lungengewebe werden vorwiegend *peribronchioläre Knötchen* von großen, PAS-positiven Histiocyten mit den charakteristischen sichelförmigen, bazilliformen Körperchen gefunden<sup>46</sup>. Die *Differentialdiagnose* ergibt sich aus dem vorwiegend interstitiellen Befall gegenüber intraalveolären Schaumzellansammlungen bei anderweitigen Speicherkrankheiten oder endogener Verfettung. Die bei Infektionen mit *Mycobacterium avium-intracellulare* auftretenden Schaumzellen enthalten ebenfalls PAS-positive bakterielle Einschlüsse, die aber größer als bei M. Whipple sind.

### Lungenbeteiligung bei angeborenen Stoffwechselstörungen

Die Lunge kann bei verschiedenen angeborenen Stoffwechselstörungen betroffen sein (Abb. 6.25b), indem pathologische Metabolite im Lungengewebe abgelagert werden<sup>10,18,22,39</sup>. Man spricht von sog. *Thesaurismosen*. Je nach Art der gespeicherten Substanzen kann die Ablagerung *relativ blande* verlaufen oder aber auch *entzündliche*, v.a. zur Fibrosierung führende *Reaktionen* hervorrufen.

### Lipidosen

- Bei dem *M. Gaucher* sind die Lungen v.a. bei dem früh tödlichen *infantilen Typ 1* (bei den adulten Fällen des *Typ 3* fast nie) betroffen. Es kommt zu massiven Durchsetzungen des Lungengewebes, der Alveolarräume, Bronchus- und Gefäßlichtungen mit den großen *Gaucher-Zellen*, die die abgelagerten Glukozerebroside enthalten.
- Bei dem *M. Niemann-Pick* können Lungenveränderungen bei allen Manifestationsformen beobachtet werden. Die *Morphologie* ist dem *M. Gaucher* sehr ähnlich. Die speichernden *Makrophagen* werden bis 90 µm groß, haben (bei üblicher Schnittbehandlung) *schaumig-vakuolisiertes Zytoplasma* und lockere Kerne mit deutlicher Kernmembran, oft mehreren Nukleolen. Daneben kommen auch *Touton-Riesenzellen* mit mäßig zahlreichen, vorwiegend

zentral liegenden Kernen vor (*Histochemie* und *Elektronenmikroskopie* der gespeicherten Lipide<sup>10,39</sup>). Die Ablagerungen führen zu schweren *Diffusionsstörungen*. Eine Fibrose entwickelt sich erst spät.

- Abzugrenzen ist die *Niemann-Pick-ähnliche Lipoidose bei Erwachsenen*, bei der es sich um eine *erworbene Störung* mit exzessiven Lipidansammlungen in Histiocyten, u.a. Zellen ähnlich wie bei *M. Niemann-Pick*, handelt<sup>18</sup>. Ursache könnte ein *stark vermehrter Zellmembranzerfall* (Anämie, Leukämie, Thrombozytopenie) sein, aber auch ein *unvollständiger lysosomaler Phospholipidabbau* als Drogenfolge (z.B. Amiodaron).
- Speicherung von *Gangliosiden* (z.B. bei *M. Tay-Sachs*) kommt selten auch in der Lunge vor, bleibt für den Erkrankungsverlauf aber ohne Bedeutung<sup>22,39</sup>.
- Bei den sog. *Zeroidosen* (u.a. sog. Takahashi-Syndrom<sup>42</sup>), kann Zeroid- bzw. zeroid-ähnliches Pigment in *generalisierter* oder in *lokalisierter* Form in Alveolarmakrophagen abgelagert werden. Es kommt, möglicherweise als Folge der Freisetzung von Radikalen und lysosomalen Enzymen bei der Zeroidbildung, zu *fibrosierenden Entzündungen*.
- *Histiozytosis X*: Diese Erkrankung, die als Oberbegriff den *M. Abt-Letterer-Siwe*, den *M. Hand-Schüller-Christian* und das eosinophile Granulom zusammenfaßt, wird heute zu den *neoplastischen Erkrankungen (Langerhans-Zellgranulomatose, ▷ S. 649)* gerechnet. Es kann aber zu recht massiven pathologischen Lipidspeicherungen kommen, die eine Speicherkrankheit vortäuschen<sup>39</sup>.

### Glykogen- und Polysaccharidspeicherungen

- Unter den verschiedenen Typen der *Glykogenspeicherkrankheiten* sind die Lungen nur bei dem *Typ 2 (M. Pompe)* beteiligt<sup>10,22,39</sup>. Die gespeicherten *Makrophagen* mit schaumig-vakuolärem, PAS- und mit Best-Karmin positivem Zytoplasma finden sich *intraalveolär* und *interstitiell* angehäuft, gelegentlich auch in den *Bronchialwänden*.
- *Zystinspeicherung (Zystinose, M. Lignac-Fanconi)* ist äußerst selten. Kristalline Ablagerungen kommen nur gelegentlich in den Lungen vor und können wegen ihrer Wasserlöslichkeit übersehen werden<sup>10,39</sup>.
- *M. Fabry*: Ablagerungen eines kristallinen *Glykosphingo-Lipids* (Malteserkreuz bei Polarisation) bei *α-Galaktosidase A-Defekt* in Endothel, glatter Muskulatur, auch in Histiocyten<sup>18</sup>; klinisch unbedeutend.
- *Diabetische Xanthogranulome* vorwiegend perivaskulär als Schaumzellerde bei bis zu 6% der Autopsien<sup>18</sup>.

## Literatur

- 1.–12. Weiterführende Literatur (> S. 525)
13. Carrington CB, Gaensler EA, Contu RE et al. (1978) Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 298:801
14. Clark RB, Johnson FC (1961) Idiopathic pulmonary microolithiasis. *Pediatrics* 28:650
15. Colby TV, Carrington CB (1995) Interstitial lung disease. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
16. Corrin B, King E (1970) Pathogenesis of experimental pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 25:230
17. Costello JF, Moriarty DC, Branthwaite MA et al. (1975) Diagnosis and management of alveolar proteinosis: The role of electron microscopy. *Thorax* 30:121
18. Dail DH (1988) Metabolic and other diseases. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, p 538
19. Daugavietis HE, Mautner LS (1957) Disseminated nodular pulmonary ossification with mitral stenosis. *Arch Pathol* 63:7
20. Enzinger FM, Helwig EB (1963) Whipple's disease. A review of the literature and report of fifteen cases. *Virchow's Arch Pathol Anat* 336:238
21. Giese W (1960) Atemorgane. In: Kaufmann E, Staemmler M (Hrsg) *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, 11. u. 12. Aufl., Bd II/3. de Gruyter, Berlin
22. Giese W (1971) Speicherungskrankheiten der Lunge. *Pathologische Anatomie der Lungenspeicherung*. Pneumologie 145:278
23. Heath D, Robertson AJ (1977) Pulmonary calcinosis. *Thorax* 32:606
24. Hollander DH, Hutchins GM (1978) Central spherules in pulmonary corpora amylacea. *Arch Pathol Lab Med* 100:629
25. Homma K, Chiyolani K (1991) Pulmonale Alveolarproteinose als ein Bestandteil von Massenfibrosen bei chronischen Pneumokoniosen: eine Obduktionsstudie an 79 verstorbenen Patienten. *Zentralbl Pathol* 137:414
26. Hui AN, Koss MN, Hochholzer L, Wehunt WD (1986) Amyloid presenting in the lower respiratory tract. *Arch Pathol Lab Med* 110:212
27. Koss MN, Johnson FB, Hochholzer L (1981) Pulmonary blue bodies. *Hum Pathol* 12:258
28. Knyvel AF (1966) The pulmonary lesions of chickenpox. *Quart J Med* 35:313
29. Kuzela DC, Huffer WE, Canger JD et al. (1977) Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 86:403
30. Lee S, Johnson HA (1975) Multiple nodular pulmonary amyloidosis. A case report and comparison with diffuse alveolar-septal amyloidosis. *Thorax* 30:178
31. McEuen DD, Abraham JL (1978) Particulate concentrations in pulmonary alveolar proteinosis. *Environm Res* 17:334
32. Morgenroth K (1986) *Das Surfactantsystem der Lunge*. de Gruyter, Berlin
33. Müller K-M, Friemann J, Stichnoth E (1980) Dendriform pulmonary ossification. *Pathol Res Pract* 168:163
34. Naeye RL (1963) Capillary and venous lesions in myxedema. *Lab Invest* 12:465
35. Pankow W, Bittinger A, Adler G et al. (1989) Microlithiasis alveolaris pulmonum – Kasuistik und Übersicht. *Pathologie* 10:186
36. Prakash UBS, Barham SS, Rosenow EC III et al. (1983) Pulmonary alveolar microlithiasis: a review including ultrastructural and pulmonary function studies. *Mayo Clin Proc* 58:290
37. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA (1958) Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 258:1123
38. Rubinow A, Celli BR, Cohen HS et al. (1978) Localized amyloidosis of the lower respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 118:603
39. Schäfer H, Burkhardt A (1983) Stoffwechselstörungen. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge II. Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 16/II, S 987. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
40. Schellmann B, Hausmann R (1989) Zur Pathogenese und Wertigkeit pulmonaler Corpora amylacea. *Pathologie* 10:182
41. Smith RRL, Hutchins GM, Moore GW et al. (1979) Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid: Correlation with cardiac amyloidosis. *Am J Med* 66:96
42. Takahashi K, Hakoziaki H, Kojima M (1978) Idiopathic pulmonary ceroidosis. *Acta Pathol Jpn* 28:301
43. Thind GS, Bhatia JL (1978) Pulmonary alveolar microolithiasis. *Br J Dis Chest* 72:151
44. Verbeke EK, Demedts M, Vauwring J et al. (1989) Pulmonary phospholipid accumulation distal to an obstructed bronchus: a morphological study. *Arch Pathol Lab Med* 113:886
45. Weller W, Kissler W, Morgenroth K (1978) Alveolar-Lipoproteinose bei Ratten. *Z Versuchstierk* 20:1
46. Winberg CD, Rose ME, Rappaport H (1978) Whipple's disease of the lung. *Am J Med* 65:873
47. Wright JL (1995) Consequences of aspiration and bronchial obstruction. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
48. Zundel WE, Prior AP (1971) An amyloid lung. *Thorax* 26:357

## Kreislaufstörungen

## Anatomie

**Lungenkreislauf.** Die Lunge verfügt über die *Pulmonalararterien* als *Vasa publica* und das *Bronchialarteriensystem* als *Vasa privata*<sup>8</sup>.

- Die *Pulmonalararterienäste* folgen den Aufzweigungen des Bronchialbaumes. Sie haben bis weit in die Peripherie *elastischen Bautyp*, ihre Windkesselfunktion ist größer als die der Aorta<sup>62</sup>. Das Volumen der Pulmonalhauptstämme beträgt 50–85 ml, die Compliance des arteriellen Kompartimentes wurde zu etwa 3,5%/cm H<sub>2</sub>O bestimmt<sup>14</sup>.
- Im Lungengewebe sind die Pulmonalararterienäste und Bronchien in ein *peribronchovasales Bindegewebe* eingebettet. Die kleineren Arterien sind in ihrem Umfang oft weitgehend von Lymphgefäßen umgeben. Die Kontraktilität ihrer *Wandmuskulatur* ermöglicht Lichtungseinnengungen bis auf etwa ein Drittel<sup>8</sup>. Hier liegen die Hauptorte der Blutverteilungsreaktion<sup>23</sup>. Die *Arteriolen* haben nur noch abschnittsweise Muskelringe, die beim Übergang in die muskelfreien Präkapillaren möglicherweise sphinkterähnlich wirken.
- *Präkapillaren* und *Kapillaren* gehen durch elastische Fasern enge Verbindungen zum anliegenden Lungengewebe ein und werden mit diesem gedehnt



und entspannt. Die Perfusibilität ist vom Lungen-  
dehnungsgrad unmittelbar abhängig<sup>35,71</sup>. Die Präka-  
pillaren können bei stärkerer Lungendehnung mit  
40–70 µm weiter als die Arteriolen sein. Kapillar-  
blutvolumen und Differenzierung der *Endstrom-  
bahn* ▷ S. 548.

Das arterialisierte Blut wird in den Postkapillaren  
gesammelt und gelangt über Venolen in die kleinen  
*Venen*, die in den interlobulären Septen verlaufen.  
Die Venen liegen dadurch immer zwischen den  
Aufzweigungsgebieten benachbarter Pulmonalarte-  
rien und werden deswegen nicht segmentweise be-  
nannt. Die Compliance des venösen Kompartimen-  
tes liegt um 5%/cm H<sub>2</sub>O<sup>14</sup>.

- Die *nervale Regulation* ist noch nicht vollständig  
geklärt<sup>18</sup>. Die *sympathische Innervation* erfolgt  
über die Plexus pulmonales dorsalis und ventralis  
mit Ästen zu den Pulmonalarterien und Venen. Au-  
tonome intrapulmonale Ganglien unterhalten eine  
Funktion auch an der denervierten Lunge. Vasomo-  
toren sind in den peripheren Pulmonalarterienästen  
reichlicher als zentral nachgewiesen; auch die Ve-  
nolen und kleinen Venen werden von einem Plexus  
freier Nervenfasern umgeben. Das nach *Vagus-  
durchschneidungen* auftretende hämorrhagische  
Lungenödem weist auf eine vasomotorische Vagus-  
efferenz hin.

Die Wirkung *neurohormonaler Einflüsse* wird als  
geringer als im großen Kreislauf angenommen. Re-  
gulatorische Einflüsse ergeben sich aus abnormen  
Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücken<sup>24,48,88</sup>,  
die zu reflektorischer Arteriolenkonstriktion, mög-  
licherweise auch zu Änderungen im Venolentonus  
führen können. Besonders in den *Venolen* kommen  
kleine *glomusartige, nichtchromaffine, paragang-  
lionäre Zellgruppen* vor, die vermutlich eine *Che-  
morezeptorenfunktion* haben und bei pulmonaler  
Hypertonie hyperplasieren<sup>10</sup>. Die Bedeutung des  
sog. *Glomus pulmonale*<sup>53</sup>, insbesondere seine ange-  
nommene, für die Funktion entscheidende Blutver-  
sorgung aus der Pulmonalarterie<sup>16,22</sup>, ist umstritten.

- *Bronchialarterien*: Der Abgang der Bronchialarte-  
rie aus dem absteigenden Teil des Arcus aortae  
zeigt Variationen; im Regelfall geht die Arterie aus  
dem fusionierten ersten Interkostalararterienpaar her-  
vor<sup>8,35,80</sup>. Sie zieht zur unteren Trachea, verzweigt  
sich hier auf die beidseitigen Hauptbronchien und  
gibt in den Hilusbereichen Seitenzweige zur medi-  
astinalen Pleura ab. Die Hauptäste in der Lunge  
folgen (bis auf die einzelnen Äste, die zu den Sep-  
ten ziehen, und Pleuraäste, vorwiegend der medi-  
astinalen Fläche und in den Interlobärspalten) den  
Aufzweigungen des Bronchialbaumes in der Bron-  
chuswand bis zum Niveau der terminalen und res-  
piratorischen Bronchiolen. Sie laufen in das alveo-  
läre Kapillarnetz aus. An der Versorgung der klei-  
nen Bronchien und Bronchiolen sind zunehmend  
die Pulmonalarterien beteiligt. *Unter krankhaften  
Bedingungen* kann es zu einem *starken Ausbau des*

*Bronchialarteriensystems* kommen<sup>26,57,60,68</sup>.

Der *Wandaufbau* entspricht dem der Arterien des  
großen Kreislaufes mit kräftiger Wandmuskulatur  
und deutlicher Lamina elastica interna. In der  
Bronchuswand ist, möglicherweise in Anpassung  
an die ventilatorischen Dehnungsbewegungen, die  
Muskulatur stärker longitudinal orientiert.

- Die *broncho-pulmonalen Anastomosen* sind mus-  
kelkräftig, ihre Lichtung scheint öfter verschlossen  
(*Sperrarterientyp*). Ihre physiologische Funktion ist  
unklar<sup>54</sup>, doch gewinnen sie unter pathologischen  
Strömungsverhältnissen offenbar an Bedeutung<sup>46,48</sup>,  
besonders bei Fehlbildungen oder Gefäßverschlüs-  
sen im Pulmonalarterienbereich. Neben ihnen kom-  
men weitere Anastomosen zwischen den Lungen-  
gefäßen, Arterien und Venen, vor.

**Lymphgefäßsystem.** Die Bedeutung des Lymphs-  
systems liegt nicht nur in der *Drainage des Lungenpa-  
renchyms*, sondern auch in der *Reinigung von allen  
partikulären und löslichen Schadstoffen*, die in das *In-  
terstitium* gelangen (▷ S. 553). Es ist in der Lunge  
besonders reich entwickelt<sup>8,35,56</sup> und wird in ein *super-  
fizielles (pleurales)* und *tiefes (peribronchovasales)*  
Netz eingeteilt. Die Alveolarsepten sind frei. Der  
Flüssigkeitsübertritt in die Lymphräume erfolgt im  
lockeren Bindegewebe der Bronchioli respiratorii, im  
perilobulären, interlobulären-perivenösen und subpleu-  
ralen Bindegewebe, oft über blind endende Seitenver-  
zweigungen der kleinen Lymphgefäße. Die *pleuralen  
Lymphgefäße* anastomosieren im Hilusbereich mit  
dem System der tiefen Plexus. Über die reich entwik-  
kelten Anastomosen im Hilus- und Bifurkationsbe-  
reich und die dort konzentrierten Lymphbahnen be-  
stehen enge Verbindungen zu den Nachbarstrukturen.  
Verbindungen zu den äußeren Thoraxweichteilen be-  
stehen über die Systeme der Pleura parietalis, zum  
Bauchraum über diaphragmatische Verbindungen. Der  
größte Teil der Lymphe der linken Lunge, mit Aus-  
nahme von Teilen des Oberlappens, gelangt über die  
rechtsseitigen tracheobronchialen Lymphknoten, die  
rechtsseitigen Trunci bronchomediastinales und den  
*Truncus lymphaticus dexter* zum rechten Venenwin-  
kel. Diese Beziehungen sind für die Ausbreitung  
krankhafter Prozesse und besonders für die Metasta-  
sierung maligner Tumoren (▷ S. 695, dort auch  
*Lymphknotenstationen*) von größter Bedeutung.

## Änderungen des Blutgehaltes

Der *Blutgehalt der Lungen* unterliegt unter krankhaften  
Bedingungen *sehr starken Schwankungen*. Messungen  
an Leichen haben Normalwerte um 508±120 ml ent-  
sprechend *255 ml/1000 ml Lungenvolumen* erge-  
ben<sup>14,15</sup>. Klinische Messungen, die auch die extrapul-  
monalen Gefäßstrecken erfassen, liegen in der glei-  
chen Größenordnung. Die Verteilung zwischen Ober-  
und Unterlappen betrug 1:1,15. Im Gefäßsystem erga-

ben sich Anteile von 23% im arteriellen, 24% im venösen und 53% im kapillären Kompartiment<sup>14,15</sup>.

Der Gesamtblutgehalt wurde an der Leiche bei Emphysem bis auf die Hälfte vermindert, in Stauungslungen auf über das Doppelte vermehrt gefunden<sup>14</sup>.

### Anämie

In der Lunge tritt die *hellgraue Eigenfarbe* hervor. Das Lungengewebe erscheint trocken, das anthrakotische Netzwerk der Pleura stellt sich überdeutlich dar. Als *Ursachen* kommen in Betracht:

- chronische *Verminderung der zirkulierenden Blutmenge* bei Blutkrankheiten oder chronischem Blutverlust,
- *reduzierte Durchblutung*, z.B. bei Herzfehlern mit Rechts-links-Shunt,
- *Gewebsabbau mit Kapillarverlust*, z.B. bei Emphysem,
- *obstruktive Überblähung der Lunge*, z.B. im Status asthmaticus, mit Kapillarkompression,
- *Kompressionsatelektase*, z.B. bei Pleuraerguß.
- Im *akuten Verblutungsschock* ist die Lunge dagegen *meist blutreicher* infolge Zentralisation des restlichen Blutvolumens.
- Bei alten embolischen Verschlüssen größerer Pulmonalarterienstämme unter dem röntgenologischen Bild der „einseitig hellen Lunge“ erfolgt ein gewisser Ausgleich durch verstärkten Ausbau der Bronchialarterien.

### Hyperämie

Die Lunge ist *dunkelrot, feucht* und *schwer*. Man unterscheidet die

- *hypostatische Hyperämie*, die unter dem Einfluß der Schwerkraft entsteht und schon in der Agonie bei nachlassender Herz-Kreislauf-Funktion beginnt, gewöhnlich in den dorsalen-basalen Lungenabschnitten,
- *aktive Hyperämie* bei erhöhter Blutdurchflußmenge, z.B. bei *Links-rechts-Shunt* oder bei allgemeiner *Blutmengenvermehrung (Plethora)*, auch bei *Entzündungen*, z.B. in der (roten) Anschoppungsphase der Lobärpneumonie,
- *Hyperämie infolge Kapillarlähmung*, die durch *infektiöse* oder *chemisch-toxische Reize* und durch *Hypoxie* ausgelöst, aber auch als Folge neuraler Kapillarlähmung bei zentral-nervösen Störungen (experimentell auch nach Vagusdurchschneidung) entstehen kann,
- *Zirkulationsstörungen in der Schocklunge* (▷ S. 617).

## Stauungslunge

Die Stauungslunge entsteht durch *Störung des Blutabflusses aus den Lungen (kongestive Hyperämie)*. Sie geht in den frühen oder akuten Stadien vor allem mit einem Lungenödem einher. Bei chronischer Stauung entwickeln sich eine *Lungeninduration* und *sekundäre Pulmonalarteriosklerose*. *Herzfehler* und *linksventrikuläre Störungen der Herzfunktion* sind die *häufigste Ursache*. In diesen Fällen spricht man von der *Pulmo cardialis*. Als weitere Ursachen kommen *Tumoren* (intra- und extrakardial), *fibrosierende Mediastinitis* und die *Venenverschuß-Krankheit* (▷ S. 612) in Betracht.

### Akute Lungenstauung

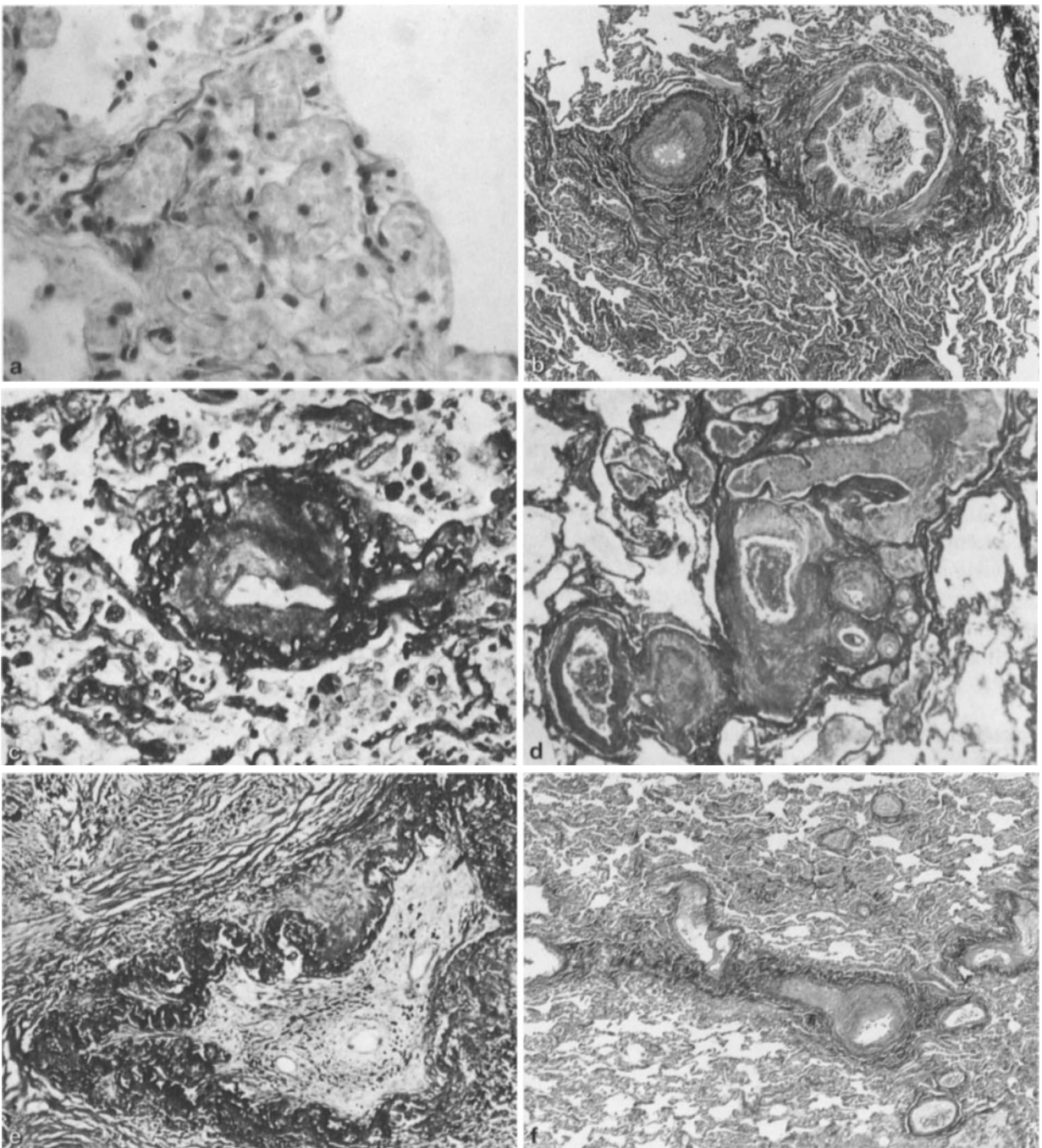
*Blut- und Flüssigkeitsgehalt* sind *stark vermehrt*. Das Gefäßsystem ist prall mit Blut gefüllt, der Alveolarraum wird durch die sich vorwölbenden Kapillaren eingeengt (sog. *angiektatische Alveolarkompression*). Es besteht als Folge der intrakapillären Drucksteigerung ein zunächst interstitielles, dann auch intraalveoläres *Ödem* (Hochdrucködem, ▷ S. 615). Erythrozytendiapedese aus den Kapillaren kann zu feinfleckigen Blutungen führen, die Erythrozyten werden durch *Makrophagen* abgebaut, in deren Zytoplasma es zur *Hämosiderinspeicherung* kommt (▷ Abb. 6.29c). Derartige, in der Eisenreaktion positive sog. *Herzfehlzellen* werden auch im Sputum nachweisbar.

Klinisch besteht eine *Dyspnoe* („*Asthma cardiale*“), die differentialdiagnostisch vom obstruktiven Bronchialasthma abgegrenzt werden muß. Die myokardiale Insuffizienz der linken Herzkammer ist die häufigste Ursache. Der Zustand ist mit der Rekompensation voll reversibel.

### Chronische Stauungslunge (Pulmo cardialis)

Sie entwickelt sich aus *häufig rezidivierenden* oder bei *chronischen Stauungszuständen*<sup>36</sup>; die stärksten Veränderungen sind bei der Mitralstenose zu erwarten (Abb. 6.26a). Die wesentliche Veränderung ist eine sich allmählich entwickelnde *Gerüstfibrose*, die durch eine Fibroblastenproliferation als Folge des interstitiellen Ödems in Gang gesetzt wird. Röntgenologisch kann sich das Bild *miliarer Verschattungen* ergeben. Im Rechtsherzkatheter besteht eine *pulmonale Hypertonie*, der wedge pressure (Druck im Kapillargebiet) ist erhöht. Meist besteht eine *restriktive Ventilationsstörung*, die Diffusionskapazität ist eingeschränkt.

- *Rote Stauungsinduration*: Hierbei werden die Kapillaren durch das Fasergewebe gegen eine Überdehnung geschützt; die Neigung zur Ödembildung läßt nach, der Blutgehalt geht allmählich gegen die Norm zurück.



**Abb. 6.26a-f.** Lungengefäßerkrankungen. **a** Massive Ektasie und Blutfüllung von Kapillaren und Venolen, teils mit sog. angiektatischer Alveolarkompression in chronischer Stauungslunge bei Mitralstenose („Pulmo cardialis“). E.v.G. 120:1. **b** Fortgeschrittene posthypertensive Sklerose eines kleineren Pulmonalarterienastes mit stärkerer Lichtungseinengung. E.v.G. 4:1. **c** Hochgradige Arteriolosklerose und -nekrose bei pulmonaler

Hypertonie. E.v.G. 490:1. **d** Sog. plexiforme Läsion bei hochgradiger pulmonaler Hypertonie eines Falles von durch Thromboembolie komplizierter Mitralstenose. E.v.G. 130:1. **e** Großer verschlossener, nur minimal rekanalisierter Pulmonalarterienast in hilusnaher Silikoseschwiele. E.v.G. 130:1. **f** Venocclusives Syndrom bei 6jährigem Knaben. E.v.G. 6:1

- **Braune Stauungsinduration:** Sie ist ein spätes Stadium mit fortgeschrittener Fibrose und Verödung vieler Kapillaren. Der Blutgehalt sinkt unter normale Werte ab. Die braune Farbe, meist fleckförmig auf der Schnittfläche erkennbar, beruht auf der Anhäufung der sog. Herzfehlerzellen, doch kann

auch eine Eisenablagerung im Interstitium auftreten. Gleichzeitig besteht meist eine stärkere

- **sekundäre Pulmonalarteriensklerose.** Durch diese wird die Hauptwiderstandszone vor das Kapillargebiet verlagert. Der Erfolg operativer Herzfehlerkorrekturen kann dadurch beeinträchtigt werden, weil

die Belastung der rechten Herzkammer, die meist eine deutliche Wandhypertrophie aufweist, zumindest zunächst bestehen bleibt. Die *Schwere der Gefäßveränderungen* wird in 6 gestufte Grade eingeteilt (▷ S. 608); ihre postoperative Rückbildungsfähigkeit wird nach den jetzt vorliegenden ausführlichen Erfahrungen optimistischer als in der Frühphase der Kardiochirurgie bewertet<sup>48,82</sup>.

## Lungenblutungen

Lungenblutungen sind nach Größe, Ausbreitung und Ursachen sehr unterschiedlich<sup>7,21,28,33,48,63,64</sup>. Neben den *Blutungen in die Lungen*, die in unterschiedlicher Stärke aus umschriebenen intrapulmonalen Quellen stammen, stehen die *systemischen diffusen Blutungen*, die oft auf immunologischer Basis entstehen, einen eigenen Krankheitswert besitzen und neuerdings unter dem Dachbegriff DPH („diffuse pulmonary hemorrhage“) zusammengefaßt werden. Differentialdiagnostisch sind stets Blutaspirationen aus extrapulmonaler Quelle auszuschließen.

### Systemische diffuse Lungenblutungen

**Formen, Ätiologie, Pathogenese.** Besondere Beziehungen ergeben sich zur *Glomerulonephritis* wegen der Kreuzantigenität der glomerulären und alveolären Basalmembran; ebenfalls auf immunologischer Basis beruhen Lungenblutungen, die durch eine *systemische Immunkomplex-Vaskulitis* hervorgerufen werden. In manchen Fällen sind immunologische Abnormitäten zu vermuten, aber nicht nachweisbar. Hierauf beruht eine ziemlich komplizierte Einteilung<sup>13</sup>, die 6 verschiedene Formen, teilweise noch mit Untergruppen, anführt. Auch die etwas einfachere Einteilung nach Miller<sup>63</sup> folgt im wesentlichen diesem Schema:

- **Goodpasture-Syndrom:** Ihm liegt eine *Vaskulitis im Kapillarbereich* zugrunde, die durch einen IgG-Autoantikörper gegen alveoläre und glomeruläre Basalmembran, gekoppelt mit einer Komplementfraktion, ausgelöst wird (*AGBM-Erkrankung*). Die Kapillaritis ist durch Verquellungen der Basalmembran gekennzeichnet. Ablagerungen der GBM-Antikörper sind *immunfluoreszenzmikroskopisch* bzw. *immunhistochemisch* in den Nieren regelmäßig, meist auch im Lungengewebe nachweisbar. Die *Alveolarräume* sind von älteren und frischen Blutungen ausgefüllt, Siderophagen liegen auch im *Interstitium*, elastische Fasern können aufgesplittet und mit Eisen und Kalk inkrustiert sein (▷ Abb. 6.39b). In manchen Fällen finden sich auch nur *fokale Blutungen* bei diffusum Alveolarschaden mit Lungenödem und hyalinen Membranen<sup>37,58</sup>. Betroffen sind *vorwiegend jüngere Männer*. Die schubweise auftretenden, oft massiven Lungenblu-

tungen sind das führende Symptom. Sie können schon vor einer manifesten Nierenerkrankung auftreten und in schweren Fällen binnen Tagen bis Wochen zum Tode führen. Die *Ätiologie* ist *weitgehend unklar*. *Virusinfektionen*, ggf. auch Infektionen mit *β-hämolyisierenden Streptokokken*, Einwirkung flüchtiger *Kohlenwasserstoffe* werden als Auslöser diskutiert<sup>10,86</sup>.

- **Idiopathische Lungenhämosiderose** (diffuse Lungenblutungen *ohne* Nephropathie und *ohne* nachweisbare immunologische Abnormität): Es ist unklar, ob diese auch als *M. Ceelen*<sup>7,10,20</sup> bekannte *seltene* Erkrankung als isolierte pulmonale Form des Goodpasture-Syndroms anzusehen ist oder zumindest eine ähnliche immunologische Pathogenese aufweist. Betroffen sind *vor allem Kinder*, beide Geschlechter in gleicher Häufigkeit. Der *Verlauf* geht meist über Jahre. Es kann zu einer massiven *Siderose des Lungengewebes* und stärkeren *Gerüstfibrose*, oft mit pulmonaler Hypertonie, kommen.
- **Diffuse Lungenblutungen mit Nephropathie ohne nachweisbare immunologische Ursache:** Hierzu rechnen insbesondere die *urämischen* Lungenblutungen, die jedoch neben den Veränderungen einer „*fibrinösen Alveolitis*“ mit massivem Lungenödem, hyalinen Membranen und netzartigen Fibrinabscheidungen nicht regelmäßig auftreten<sup>19</sup>. Als *Ursache* wird teils eine *Aktivierung des Gerinnungssystems*<sup>17</sup> angenommen, teils die zusätzliche Bedeutung einer *Linksherzinsuffizienz* mit intrapulmonaler Blutstauung hervorgehoben<sup>10</sup>. Bei den seltenen Fällen *in Zusammenhang mit rapidprogressiver Glomerulonephritis* ist eine *immunologische Ursache* trotz fehlender Nachweisbarkeit wahrscheinlich; häufig ist eine vorangehende respiratorische Infektion zu eruieren<sup>63</sup>.
- **Lungenblutungen bei Immunkomplex-Erkrankungen** können, müssen aber nicht mit gleichzeitiger Nierenerkrankung verbunden sein. Die Lungenblutungen sind, abgesehen gelegentlich vom *M. Schönlein-Henoch*, meist nicht sehr ausgedehnt; es handelt sich eher um eine hämorrhagische Alveolitis. Bei den sog. *Kollagenosen* (*Erythematodes*, *Dermato-*, *Polymyositis*, *rheumatoide Polyarthrit*) stehen die Progressionen zur *Lungenfibrose* (▷ S. 637), bei den *Immunkomplex-Vaskulitiden* (*M. Wegener* u. a.) die *Nekrosen* und *Granulomentwicklung* (▷ S. 643) im Vordergrund.

**Differentialdiagnose.** In 34 lungenbiopsisch überprüften Fällen diffuser Lungenblutung<sup>77</sup> konnte 30mal (48%) eine *Kapillaritis* nachgewiesen werden. Neben 11 sicheren oder vermutlichen Fällen von *M. Wegener* wurden 4 klassische Fälle von Goodpasture-Syndrom, 5 „pulmonal-renal Syndrome“, 2 Fälle bei „idiopathischer Glomerulonephritis“ und 4 Fälle idiopathischer Lungenhämosiderose diagnostiziert; die restlichen Fälle betrafen eine *generalisierte nekrotisierende Arteriitis* (3mal), *Erythematodes* (2mal), *rheu-*

*matoide* bzw. *juvenile seronegative rheumatoide Arthritis* (je 1mal). Eine allein auf die Histologie der Lungenbiopsie gestützte Diagnose ist – mit Ausnahme des M. Wegener – oft nicht möglich. Alle klinischen, insbesondere serologischen Daten und Biopsien aus anderen Regionen (Niere, Nasenschleimhaut, Haut) müssen herangezogen werden, immunhistochemische und elektronenmikroskopische Aufarbeitung ist oft erforderlich.

### Sonstige Formen von Lungenblutungen<sup>64</sup>

- *Traumatische Blutungen* können durch *direktes Trauma* (Thoraxkontusion, penetrierende Thoraxverletzung, *Lungenanspießung* bei Rippenbrüchen) entstehen; sie sind bei Verletzungen der Pleura visceralis häufiger mit einem *Pneumo-* bzw. *Hämopneumothorax* verbunden. Bei schweren *stumpfen Traumen* kommt es häufiger auch zu *inneren Zerreißen* mit ausgedehnten Einblutungen in das Lungengewebe, auch kommen durch Scherungskräfte *Lappenabriss* vor. In anderen Fällen kann es nach Kontusionen auch ohne nennenswerte Gewebszerstörung zur Entwicklung eines *hämorrhagischen Ödems*, zu herdförmigen Blutungen und schon innerhalb von 24 h zur sog. *traumatischen Pneumonie* kommen. Vereinzelt sind Fälle von Verletzungen bei Pulmonalkatheterisierung beschrieben<sup>67</sup>.
- Barotraumen, hervorgerufen durch stoßartige Druckwellen, etwa bei Explosionen, führen zu *inneren Zerreißen* mit intraalveolären Blutungen<sup>30</sup>, nicht selten verbunden mit einer u. U. tödlichen, pulmonal ausgelösten *Luftembolie*.
- Die sog. *angioneurotischen Blutungen* werden vor allem bei *zentralem Tod* („neurogene“ Blutungen) und *Erstickungsvorgängen* („hypoxische“ Blutungen) ausgelöst. Sie sind meist punktförmig bis kleinfleckig über die Pleura, oft gleichzeitig auch epikardial ausgebreitet, können aber auch größer werden und konfluieren. Im Lungengewebe findet man herdförmige *intraalveoläre Blutungen*. Die Blutungen werden meist als Folge von maximalen Gefäßkonstriktionen und Ruptur örtlich blutüberfüllter Kapillaren gedeutet<sup>7</sup>.
- Lungenblutungen treten auch im Gefolge *allgemeiner Blutgerinnungsstörungen* auf. Sie sind eine häufige Komplikation und nicht selten Todesursache bei *Leukosen*<sup>29</sup>, besonders der chronischen Myelose, aber auch bei *Thrombozytopenien* anderer Ursachen, bei *Verbrauchskoagulopathie im Schock* und bei *medikamentöser Gerinnungshemmung*.
- *Toxische Lungenblutungen* kommen selten ausgelöst durch *Drogen*, z. B. Penicillamin, oder *chemische Stoffe*, z. B. TMA in der Plastikindustrie, vor, als *infektiös-toxischer Schaden* stellen sie ein besonderes Charakteristikum bei akuter schwerer Virusgrippe dar.
- Lungenblutungen kommen schließlich bei *Gewebszerfall mit Gefäßarrosion* zustande (Kavernen, Ab-

szesse, Bronchiektasen, bullöses Emphysem, Tumoren), wobei die *Größe des arroderten Gefäßes* die *Stärke der Blutung bestimmt*, die von Hämoptysen bis zu massiver Blutüberschwemmung mit Tamponade des Tracheobronchialbaumes reichen kann. Dabei vorkommende *Blutaspirationen* erfolgen meist in die Unterlappen, wo sie lobuläre oder größere infarktähnliche intraalveoläre Blutansammlungen, nicht selten gefolgt von Aspirationspneumonie, hervorrufen.

- Neuerdings werden auch *Kaposi-Sarkome bei AIDS* als Blutungsquelle beschrieben<sup>61</sup>.

## Lungengefäßerkrankungen

### Altersveränderungen

Die mit zunehmendem Alter auftretenden arteriosklerotischen Veränderungen sind wesentlich weniger ausgeprägt als im großen Kreislauf.

An den *elastischen Gefäßabschnitten* kommt es zu einer mäßigen Ektasie, die Compliance nimmt ab<sup>62</sup>, atheromatöse Ablagerungen sind nur gering und inkonstant entwickelt<sup>43</sup>.

In den *muskulären Gefäßästen* wird eine Intimafibrose, in den Oberlappen stärker als in den Unterlappen gefunden, während die Mediadicke sich nicht wesentlich verändert<sup>72,83</sup>.

### Entzündliche Gefäßerkrankungen

Im Gegensatz zum großen Kreislauf kommen primäre isolierte arteriitische Prozesse in den Pulmonalarterien *selten* vor. Sie werden zum Formenkreis der immunologischen Erkrankungen gerechnet (*Immunvaskulitiden* ▷ S. 643) und treten häufiger gemeinsam mit gleichartigen Erkrankungen der Gefäße des großen Kreislaufes auf. Im Lungengewebe entwickeln sich oft *granulomatöse und nekrotisierende Prozesse*. Speziell der *Kapillarbereich* ist bei dem *Goodpasture-Syndrom* (▷ S. 606) betroffen. Auf der *venösen Seite* können entzündliche Veränderungen bei der *Venenverschuß-Krankheit* (▷ S. 612) eine Rolle spielen.

*Sekundär* können die Pulmonalgefäße lokal in verschiedene entzündliche Prozesse ihrer Umgebung einbezogen werden.

### Gefäßveränderungen bei pulmonaler Hypertonie

Durch Erhöhung der normal niedrigen Drücke im Lungenkreislauf kommt es zu charakteristischen Gefäßveränderungen, die denen des großen Kreislaufes weitgehend ähnlich sind<sup>7,10,38,48,50,64,82</sup>. Sie sind bei *primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie* prinzipiell gleich, können aber bei letzterer durch den die Hypertonie auslösenden Prozeß im Lungenparenchym zumal in den mehr peripheren Abschnitten modifiziert werden.

**Pulmonalarterienhauptstämme.** Hier liegt fetal ein *aortenähnlicher muskuloelastischer Bautyp* vor; dieser bleibt bei *Herzfehlern* erhalten, die *von Geburt an* mit einem erhöhten Blutdruck einhergehen. In allen anderen Fällen ist der nach 1/2–1 Jahr eingetretene involutive Wandumbau mit kurzen, unterbrochenen und dünnen elastischen Lamellen („*adulter Typ*“) bei eintretender pulmonaler Hypertonie nicht reversibel<sup>42</sup>. Es kommt hier hauptsächlich zur Mediafibrose und Bildung von Atheromen.

**Elastische Pulmonalarterienäste.** Sie entwickeln hauptsächlich *atheromatöse Polsterbildungen*, die jedoch kaum je zu Ulzerationen oder Verkalkung kommen. In der Media werden eine Hypertrophie der glatten Muskelfasern und vermehrte Einlagerung metachromatischer *saurer Mukopolysaccharide* beobachtet. Die Entwicklung *dissezierender Aneurysmen* ist extrem selten.

**Arterien vom muskulären Bautyp.** An diesen um 100–1000 µm weiten Gefäßen werden die Hauptveränderungen gefunden. Diese können in 6 *verschiedene Schweregrade* eingeteilt werden<sup>38</sup>, die auch z. B. für die operative Therapie von Herzfehlern und deren *Prognose* praktische Bedeutung haben; die Grade 4–6 werden allerdings meist zu einem Schweregrad zusammengezogen<sup>82</sup>. Nach der charakteristischen Läsion spricht man auch von *plexogenetischer Arteriopathie*<sup>48,82</sup>.

- *Grad 1: Mediahypertrophie* bis über 25% der Gefäßweite; keine direkte Korrelation mit dem Arterienendruck.
- *Grad 2: 1+zelluläre Intimaproliferation* durch längsgestellte Zellen, die nach elektronenmikroskopischen<sup>75</sup> und immunhistochemischen<sup>47</sup> Untersuchungen von glatten Muskelzellen bzw. vasoformativen Reservezellen abgeleitet werden (*subintimale Längsmuskularisation*); dazwischen entwickeln sich Kollagenfasern und gelegentlich elastische Fasern; auch in Organisation stehende Thromben werden nicht selten gefunden. Es kann zu starken Lichtungseinengungen kommen.
- *Grad 3 = 2 + Intimafibrose*, die das übliche histologische Bild bietet (Abb. 6.26 b, c).
- *Grade 4–6 = 3 + dilatative und/oder fibrinoide Nekrosen bzw. nekrotisierende Arteriitis*. Als dilatative Läsionen kommen in den kleinen muskulären Arterien v. a. bei primär-pulmonaler Hypertonie die sog. *plexiformen Läsionen*<sup>69,74</sup> als aneurysmatische Ausbuchtungen mit dünner Wand aus einschichtiger Elastika und spärlicher Muskulatur vor, die häufig mit organisierten Thromben angefüllt sind (Abb. 6.26 d); die venenartigen Zweige gehen proximal von Verschlüssen als kollaterale Kanälchen von der muskulären Arterie ab, sie ähneln den angiomatoiden Läsionen, die besonders bei Ventrikelseptumdefekten vorkommen sollen und aus Gruppen dilatierter dünnwandiger Gefäße bestehen, die von ei-

ner gemeinsamen elastischen Lamelle umschlossen sein können. *Fibrinoide Nekrosen* und *nekrotisierende Arteriitis* treten wie im großen Kreislauf v. a. bei sehr hohen Drücken und besonders nach schnellen Druckanstiegen auf<sup>40</sup>; mit der Nekrose kann es zur Proliferation vasoformativer Reservezellen kommen, die möglicherweise bei der Bildung der plexiformen und angiomatoiden Läsionen eine Rolle spielen.

**Arteriolen.** Diese Gefäße, die keine echte Media haben, können bei pulmonaler Hypertonie durch *Hypertrophie* und *Hyperplasie der Muskelfasern* eine durchgängige regelrechte *muskuläre Media* zwischen einer *inneren und äußeren elastischen Lamelle* entwickeln und dann sehr ähnliche Wandschäden wie die muskulären Arterien erleiden (Abb. 6.26 c).

## Embolie und Infarkt

Als erstes nachgeschaltetes Kapillargebiet sind die Lungen der Ablagerungsort aller aus dem *venösen Schenkel* des gesamten Organismus stammenden, mit dem *Blutstrom verschleppten Partikel*. *Lungenembolien* sind ein *häufiges Ereignis* und stellen oft die *unmittelbare Todesursache* dar.

## Thromboembolie

**Epidemiologie.** Die häufigste Form der Embolie ist die *Embolisation von Thrombusmaterial*<sup>48,55,64,73a</sup>. Obduktionsbeobachtungen geben im allgemeinen eine *Häufigkeit von 10–15%*, bei Fällen chronischer Herzinsuffizienz bis um 30% an, wovon wiederum *40% als Todesursache* zu werten sind. Sehr sorgfältige Untersuchungen<sup>65</sup> kommen auf eine *Häufigkeit von 51,7%*, auch findet man bei genauerer Untersuchung oft vollständig *organisierte Thrombusreste*, besonders in der Peripherie der Pulmonalarterien, in Fällen, bei denen zum Zeitpunkt des Todes eine aktuelle Lungenembolie keine Rolle gespielt hat.

**Prädisponierende Faktoren.** Hierzu zählen *höheres Alter, Fettleibigkeit, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und körperliche Inaktivierung*. Eine Klimaabhängigkeit wird diskutiert<sup>64</sup>. Eine erhöhte Thromboembolierate wird bei *oraler Kontrazeption*, besonders in Verbindung mit *Rauchen*, beobachtet<sup>79</sup>. Träger der *Blutgruppe 0* sind *weniger betroffen*<sup>76</sup>.

Die *klinische Diagnose*<sup>73a</sup> ist schwierig und wird sowohl in positiven wie negativen Fällen häufig verfehlt. Die *Perfusionsszintigraphie* ist besonders nützlich.

**Emboliequelle, Formen, Differentialdiagnose.** Quelle der Embolien sind ganz überwiegend die *Bein- und*

**Beckenvenen.** In neuerer Zeit kommen als Folge der vermehrt angewandten Katheter- und Infusionstechniken auch Venen des *Hals- und Armbereiches* in Betracht. Änderungen des Venendruckes (Aufstehen nach längerem Liegen, Defäkation) begünstigen die Ablösung und Embolisierung der Thromben.

Am häufigsten sind Verschlüsse mittlerer und kleiner Lungenarterienäste, die meist aus Thrombosen der Waden- und kleinen Beckenvenen stammen.

*Differentialdiagnostisch* sind die Emboli gegen die glatten, elastischen *postmortalen Blutgerinnsel* und bröckeligen *Cruormassen* abzugrenzen, was bisweilen bei den uneröffnet expandiert-fixierten Lungen schwierig sein kann.

**Formen.** Das Kaliber der thrombosierte Vene bestimmt die Größe des embolisierten Bezirkes in der Lunge. Längere Thromben können sich aufknäueln oder werden auf einem Verzweigungssporn reitend aufgefunden.

- Die *fulminante Lungenembolie* ist besonders massiv, beide Pulmonalhauptstämme können verlegt sein, so daß es zu einem „blitzartigen“ Tod kommt.
- Als *prämonitorische Embolie* wird eine kleine Embolie bezeichnet, die einige Zeit vor einer massiven Embolie eintritt und bei rechtzeitigem Erkennen therapeutische Eingriffsmöglichkeiten veranlassen kann.
- Die *protrahierte Lungenembolie* kann sich über Wochen, Monate, ja Jahre hinziehen; sie ist Ursache einer *pulmonalen Hypertonie* mit *Cor pulmonale* und wird nicht ganz selten klinisch als „Wanderpneumonie mit zunehmender Herzinsuffizienz“ gedeutet.
- Als *Mikroembolien* werden Verschlüsse lobulärer oder terminaler Arterien und Arteriolen bezeichnet, die nicht mit einer Infarzierung einhergehen.

**Verlauf.** Die embolisierten Thromben verkleben schon nach Stunden mit der Gefäßwand, sie schrumpfen und werden alsbald zunächst von *Fibrin*, dann von *proliferierendem Endothel* überkleidet und etwa vom 4. Tage an durch *Granulationsgewebe* aufgeschlossen und *organisiert*. Oft bleiben schließlich nur noch strangförmige oder *strickleiterartige Reste* auf der Arterienwand (Abb. 6.27 c); in anderen Fällen mit vollständigem Verschuß resultiert eine *siebartige Rekanalisation* verschlossener Arterien. Auf Emboli können sich *Stagnationsthromben aufpfropfen* und damit das betroffene Lungengebiet vergrößern.

## Lungeninfarkt

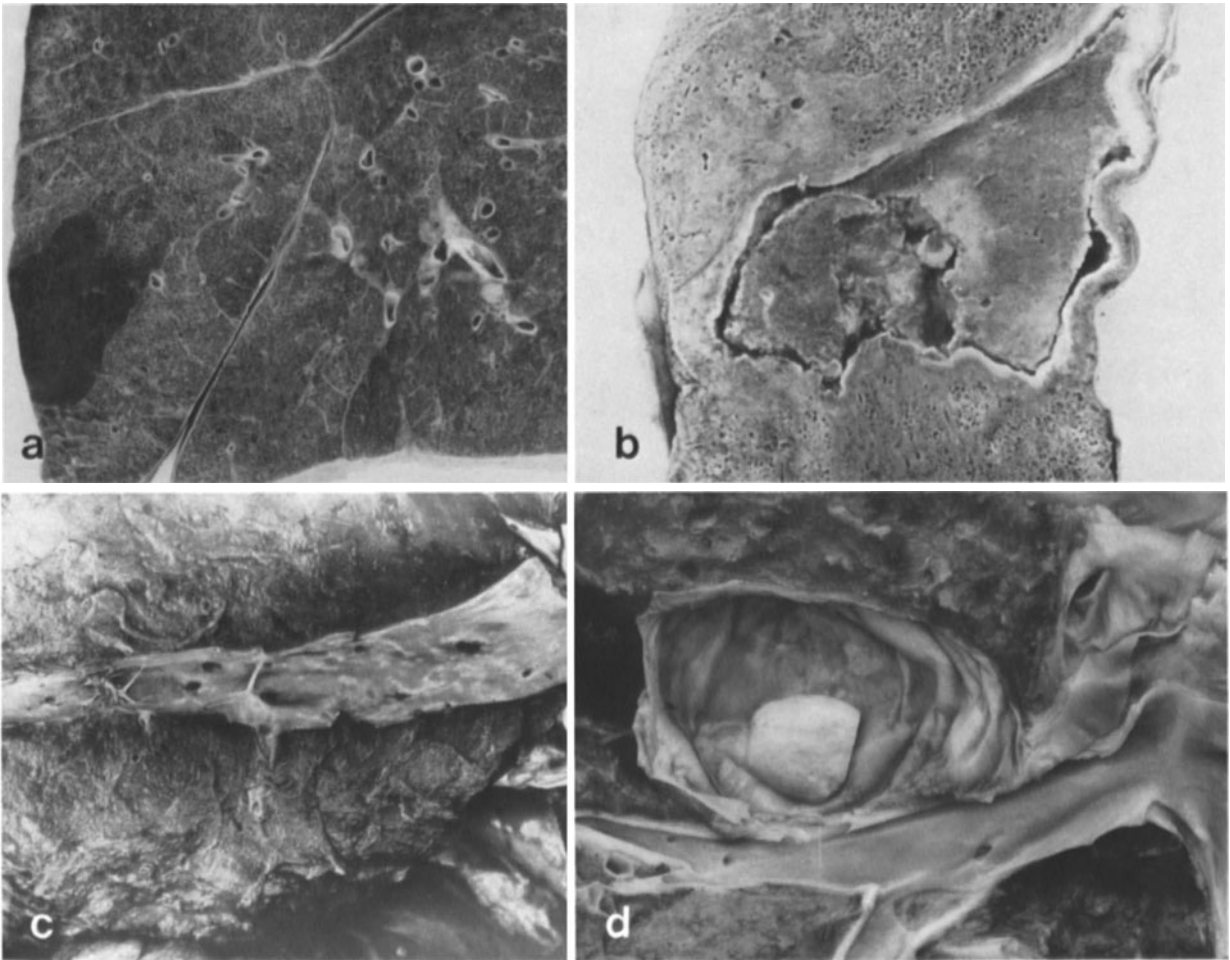
Im Versorgungsgebiet des durch einen Embolus verschlossenen Arterienastes entwickelt sich in aller Regel ein *hämorrhagischer Infarkt*. Es scheint, als sei an einer Entstehung eine *Lungenstauung* beteiligt. Öfter sieht man auch nur eine infarktartige Zirkulationsstörung ohne scharf markierte Grenzen.

*Anämische Infarkte* sind selten, können aber bei Infarktnekrose vorgetäuscht werden. Beobachtungen von Verschlüssen größerer Pulmonalarterienäste ohne Infarkt, bei denen das Lungengewebe durch die Bronchialzirkulation voll erhalten wird, kommen häufiger vor<sup>66</sup>.

Die *Entstehung eines typischen hämorrhagischen Infarktes* wird mit 45–60% aller *Lungenembolien* angegeben<sup>64</sup>. Er tritt besonders bei Verschlüssen mittlerer bis kleinerer Arterienäste auf und wird durch eine präexistente Blutstauung im venösen Schenkel des Lungenkreislaufes begünstigt, die eine ausreichende Ersatzdurchblutung über bronchopulmonale Anastomosen<sup>51</sup> behindert. Der *rechte Unterlappen* ist am häufigsten betroffen, öfter findet man einen *Befall mehrerer Lappen* (im Durchschnitt 1,6<sup>34</sup>). Das Vollbild des hämorrhagischen Lungeninfarktes ist nach 2–4 Tagen erreicht<sup>78</sup>.

### Morphologie, Verlauf

- Der *akute hämorrhagische Lungeninfarkt* ist *keilförmig* mit der Basis an der Pleura und dem verschlossenen Pulmonalarterienast in der zum Hilus weisenden Spitze; das Lungengewebe ist dunkelrot und fest (Abb. 6.27 a), die Pleura durch Fibrinabscheidung getrübt, nicht selten besteht auch ein Pleuraerguß. Die Grenzen sind scharf, meist von Septen gebildet. Die Alveolarräume sind mit Erythrozyten prall gefüllt. Das Sputum wird hämorrhagisch. Frische Infarkte können mit *Restitutio ad integrum* resorbiert werden.
- *Subakute und chronische Infarkte* verfallen der Nekrose, das infarzierte Gewebe wird blaß, auf der Schnittfläche graugelblich (Abb. 6.27 b). Etwa von der 2. Woche an beginnt von dem hämorrhagischen Randsaum ausgehend die *Organisation*, die bis zu einer kleinen, leicht keilförmigen, unter die Pleura eingezogenen *Narbe* führen kann, in der oft noch *Hämosiderin* nachweisbar ist.
- *Infarktpneumonien* können sich im *infarzierten Bereich* entwickeln oder häufiger in der *Infarktumgebung* und zwischen multiplen Infarkten entstehen.
- Infarkte können auch *sequestriert* und *abgehustet* werden, wodurch eine *Infarktkaverne* entsteht, deren Wand von dem Granulationsgewebssaum gebildet wird; sekundäre Infektion der Höhle mit Lungenabszeß oder Gangrän kann weitere Folge sein.



**Abb. 6.27a–d.** Thromboembolie. **a** Frischer keilförmiger hämorrhagischer Lungeninfarkt in einem Subsegment. **b** Älterer sequenzierter anämischer Lungeninfarkt (Sammlung Giese). **c** „Strickleiterarterie“ nach alter organisierter und rekanalisierter

Lungenembolie. **d** Zu Lebzeiten nachgewiesenes arteriovenöses Aneurysma im Lappenspalt, darin ein frei flottierender ausgelegelter alter Thrombus

- *Septische Lungeninfarkte* entstehen durch *Embolisation von bakteriell infiziertem Thrombusmaterial*. Sie können *multiple und klein* sein (Endocarditis ulceropolyposa, Embolien aus Dekubitus), aber auch *solitär* entstehen (septische Thrombose) und *eitrig einschmelzende* Infarkte bilden, die stets von einer *fibrinös-eitrigen Pleuritis*, nicht selten von einem *Pyo- und Pyopneumothorax* begleitet sind. Bakterien sind meist in Massen aufzufinden. Septische *Kapillarembolien* bestehen fast nur aus *Bakterienrasen*.

### Sonstige Embolien

Auch für zahlreiche anderweitige, in den Kreislauf gelangte, korpuskuläre Materialien stellen die Lungenkapillaren das Abfangfilter dar. Hierzu gehören auch *mancherlei Fremdstoffpartikel*, die durch *intravenöse Injektionen* oder *Infusionen* eingebracht werden<sup>64</sup>.

**Fettembolie.** Sie entsteht in der Regel *traumatisch*; Ausgangspunkt sind meist *multiple Frakturen*, beson-

ders der großen Röhrenknochen, ausgedehntere *Quetschungen des subkutanen Fettgewebes*, auch *Traumatisierung einer Fettleber*.

Die Fetteinschwemmung erfolgt *protrahiert über Stunden*, Mengen bis etwa 10 g bleiben meist ohne wesentliche Folgen. Das Fett fängt sich in den Lungenkapillaren und ist in Form homogener verzweigter oder netzförmiger Kapillarausgüsse in der Sudanfärbung oder am frischen Gewebsschnitt nach Zusatz von 5%iger Kalilauge nachweisbar. Im Lungengewebe entstehen *Ödem, herdförmige Blutungen* und *Belüftungsstörungen*. Meist besteht zugleich ein *Schockzustand* mit Verbrauchskoagulopathie, so daß auch die Herkunft aus einer Kapillarverlegung durch Deemulgierung von Transportfett diskutiert wird<sup>73</sup>. Bei sehr großen Fettmengen, nach Besserung der Herz-Kreislauf-Funktion, ggf. auch bei offenem Foramen ovale, kann es, nach einer kurzen Latenz gewissermaßen im zweiten Zuge, zu dem klinischen *Fettemboliesyndrom* kommen, das besonders durch *zerebrale Störungen* gekennzeichnet ist. *Morphologisch* ist dann eine arterielle Fettembolie in Organen des großen Kreislaufes



nachweisbar, besonders in den *Nieren* und im *Gehirn*, hier oft in Form einer *Purpura cerebri*.

Es ist zu beachten, daß *kleinere Fettmengen* auch bei *intensiven Reanimationsmaßnahmen* in die Lungen gelangen können. Nicht selten entstehen hierbei auch *Knochenmarksembolien*.

**Luftembolie.** Hier kann die Lunge *Erfolgsorgan*, aber auch *Quelle der Luftembolie* sein.

Die Luftembolie der Lunge entsteht durch Eintritt von Luft in das Venensystem, z.B. bei Operationen im Halsbereich oder in Venen der uterinen Plazentartafel, besonders bei artefiziellm Abort.

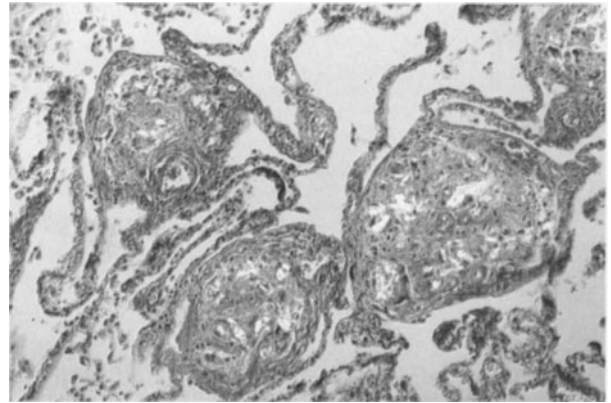
Die ins Kapillargebiet eingeschwemmten *Luftbläschen* werden von *Leukozyten* und *Thrombozyten* umgeben, oft mit nachfolgender *Diapedeseblutung*; die Luft diffundiert in die Alveolen. Bei den tödlichen Fällen größerer Luftembolie kommt es zur *Schaumbildung* im rechten Herzen, die den Lungenkreislauf unterbricht. Der Nachweis ist durch *Einstich der rechten Herzkammer in dem mit Wasser aufgefüllten Herzbeutel* zu führen.

*Luftembolien aus der Lunge* kommen bei inneren *Lungenzerreißen* durch *Druckstoßwellen* bei *Explosionen* u. a. zustande, stellen aber auch eine Komplikation bei der Anlage eines künstlichen Pneumothorax dar. Sie führen – ebenso wie eine Luftembolie durch die Lunge – zu *Luftembolien im großen Kreislauf*, auch hier mit dem Hauptsymptom einer *Purpura cerebri*.

**Fruchtwasserembolien.** Sie entstehen durch *Einpressung von Fruchtwasser während oder nach der Geburt* in die Venen der Uteruswand und können zum akuten Schocktod führen. Sie sind durch den Nachweis von *Fruchtwasserbestandteilen* (Lanugohaare, Plattenepithelien, Talg) *in den Lungenkapillaren* zu diagnostizieren.

### Zellembolien

- **Tumorzellen:** Die größte Bedeutung kommt der Tumorzellverschleppung zu. Tumorzellkomplexe verkleben zusammen mit Fibrin und Thrombozyten mit der Gefäßwand. Der größte Teil geht zugrunde, woraus kleine Gefäßwandnarben entstehen können; andere können zu *Metastasen* heranwachsen. In einer Untersuchungsserie von 21 Fällen tumor-thrombotischer Mikroangiopathie mit pulmonaler Hypertonie<sup>44</sup> lagen 19mal Adenokarzinome, davon 11 Magenkarzinome, als Primärtumor vor.
- **Megakaryozyten:** Besonders im *Schock* können aus dem Knochenmark ausgeschwemmte Megakaryozyten in den Lungenkapillaren hängen bleiben.
- **Knochenmarksembolien** kommen nach Reanimation zustande.
- **Leber- und Gehirnzellen:** Nach schwerem Trauma kommen Leberzell- oder Hirnsubstanzembolien vor.



**Abb. 6.28.** Fremdkörperembolie bei i.v. spritzendem 50jähr. Drogensüchtigen („Fixerlunge“). H.E. leicht anpolarisiert, 10:1

**Fremdkörperembolien.** Sie stammen v. a. aus *intravenösen Injektionen* (feine Glassplitter von den Ampullen, Kristalle, Gazeteilchen) und können granulomatöse Fremdkörperreaktionen auslösen. Anderweitige Verunreinigungen werden v. a. bei *süchtigen Fixern* gefunden, die mit unlöslichen Ballaststoffen versetzte Drogen (*Stärke, Talkum*) benutzen und die Injektionen ohne besondere Vorsichtsmaßregeln vornehmen<sup>46</sup> (Abb. 6.28); bei ihnen kann es sogar zur Entwicklung einer *pulmonalen Hypertonie* mit *Cor pulmonale* kommen.

**Parasitenembolien.** Sie kommen bei Wurmerkrankungen vor<sup>25</sup>, die größte Bedeutung hat die *Schistosomiasis* (Bilharziose). Bei *Echinokokkuszysten*<sup>70</sup> kann eine massive Embolie akut zum Tode führen; bei rezidivierenden Embolien entwickelt sich eine pulmonale Hypertonie mit *Cor pulmonale*.

## Pulmonale Hypertonie

### Primäre pulmonale Hypertonie

Im Gegensatz zum großen Kreislauf, in dem etwa 60–70% der Hypertoniefälle ätiologisch ungeklärt sind, handelt es sich im Lungenkreislauf *fast immer um sekundäre Hypertonien. Gefäßveränderungen* ▷ S. 607.

- **Primäre (essentielle, idiopathische) pulmonale Hypertonien** (*primäre Pulmonalsklerose, M. Ayerza*) sind *sehr selten*. Manche von ihnen scheinen *medikamentös* ausgelöst werden zu können, wie die durch *Appetitzügler* (Aminorex) hervorgerufene Erkrankungswelle gezeigt hat<sup>31,32,52,59</sup>. Im Tierversuch wurden *Alkaloide* wie Monokrotalin und Fulvin als wirksam nachgewiesen<sup>4</sup>. Neuerdings werden Zusammenhänge mit einer *HIV-Infektion* (*Infektion des Endothels*) diskutiert<sup>61</sup>. Nach der jüngst erfolg-

ten Zulasung der „Diät-pille“ *Redux* (Fenfluramine + Phentermine, „fen/phem“) in den USA wird befürchtet, daß es zu *einem neuerlichen Anstieg* der bei 1–2 Fälle/Million Einwohner liegenden Erkrankungsrate um das 20–30fache kommen könnte.

- Viele Fälle angeblicher primärer pulmonaler Hypertonie erweisen sich als lediglich „*klinisch unerklärliche*“ *Hypertonien*<sup>84</sup>; morphologisch werden *stumme rezidivierende Thromboembolien* (oder sonstige Zell- oder Fremdkörperembolien, ▷ S. 610) oder eine *Venenverschluß-Krankheit* (s. unten) gefunden.

### Sekundäre pulmonale Hypertonien

Die sekundären pulmonalen Hypertonien beruhen auf *krankhaften Veränderungen der Lungen oder ihrer Gefäße*, auf Kreislaufstörungen mit *erhöhten Blutvolumina* oder auf *Störungen des Blutabstromes* aus den Lungen.

Sie sind also *erworben*, wobei die vom Zeitpunkt der Geburt an bestehenden Fälle bei Herzfehlern und bei Höhenbewohnern eine Ausnahme bilden, weil bei ihnen die physiologischen postpartalen involutiven Gefäßveränderungen nicht erst eintreten, sondern der fetale Status im wesentlichen beibehalten wird.

**Präkapilläre und kapilläre Formen.** Die Vorgänge, die im einzelnen zur pulmonalen Hypertonie führen, sind bei den verschiedenen Erkrankungen angeführt. Kurz zusammengefaßt kann man sie in folgende Gruppen einteilen:

- *Restriktive Perfusionsstörungen* kommen durch *Reduktion des Lungengefäßbettes* (Operationen, Lungenfibrosen, manche Emphysemformen oder narbige Parenchymerkrankungen) zustande.
- *Obstruktive Perfusionsstörungen* werden in erster Linie durch *Lungenembolien* oder *entzündliche Gefäßerkrankungen*, gelegentlich auch durch *Verschluß größerer Gefäßstämme* infolge übergreifender Vernarbung hervorgerufen (▷ Abb. 6.26e).
- *Hypervolämische Perfusionsstörungen* („*Volumenhochdruck*“) kommen v. a. bei *Herzfehlern mit Links-rechts-Shunt*, bei *Aneurysmen* oder der sog. *Aortalisation des Lungenkreislaufes* im Zuge entzündlicher Lungen- und Pleuraerkrankungen vor.
- *Ventilatorisch ausgelöste* (auch als hypoxisch bezeichnete) *Perfusionsstörungen* sind in ihrer Bedeutung z. T. noch umstritten, jedenfalls in dem Maße als sie regulativ-reflektorisch ausgelöst werden (von Euler-Liljestrand-Reflex) und somit der direkten morphologischen Beurteilung entzogen sind. Als *Ursache* wird eine *alveoläre Hypoxie angesehen*, die zu einer *Vasokonstriktion in der Endstrombahn* führt<sup>23,24,88</sup>. Die Hypoxie kann global durch einen verminderten Sauerstoffgehalt der Atemluft bedingt sein („*physiologische pulmonale Hypertonie*“ der Andenbewohner<sup>41</sup>), durch Störun-

gen des neuralen Atemantriebes (z. B. *Pickwick-Syndrom*) ausgelöst sein, am häufigsten wird sie aber durch ventilatorische Verteilungsstörungen oder *globale alveoläre Hypoventilation* bei den verschiedensten Lungenerkrankungen mit obstruktiven, aber auch restriktiven Ventilationsstörungen hervorgerufen. Besonders in der letzten Gruppe stellt der *Befund sekundär-posthypertonischer Schäden an den Lungengefäßen* und eines *chronischen Cor pulmonale (kardio-respiratorische Insuffizienz)* den *deutlichsten morphologischen Hinweis* auf das Vorliegen wesentlicher Störungen der respiratorischen Funktion dar.

**Postkapilläre (venöse) Form.** Die Widerstandszone liegt hier im venösen Schenkel; es handelt sich um eine *kongestive pulmonale Hypertonie*.

- Die wichtigste und häufigste Form ist die *chronische Lungenstauung bei Herzerkrankungen* (▷ S. 604), z. B. Mitralklappenstenose, bei chronischer Linksherzinsuffizienz infolge Herzinfarkt, postmyokarditisch oder bei dekompensierter Hypertonie, seltener bei Aortenklappenstenose, die durch Hypertrophie des linksventrikulären Myokard länger kompensiert bleiben. Hierbei wird durch die Erhöhung der Drücke im linken Vorhof das gesamte Druckniveau im Lungenkreislauf angehoben.
- *Verschlußkrankheit der Pulmonalvenen* („*pulmonary veno-occlusive disease*“): Hier ist die linksventrikuläre Funktion nicht gestört. Es liegt eine zu *Lichtungsobliterationen* führende Erkrankung besonders im Bereich der *kleinen Venen* und *Venolen* vor.<sup>39,48,81,85</sup> Betroffen sind v. a. *Kinder* und *junge Erwachsene*, bei letzteren mit leichtem Überwiegen der Männer.

*Klinisch* besteht eine *postkapilläre pulmonale Hypertonie*, röntgenologisch ergibt sich das Bild eines *Lungenödems* oder eine *Stauungslunge*. Die Diagnosesicherung ist oft nur durch eine *Lungenbiopsie* zu erreichen.

Als *Ursache* werden *Virusinfekte* und *toxische Agenzien*, speziell bei Chemotherapie, angenommen, so daß wohl am ehesten ein polyätiologisch ausgelöstes Syndrom vorliegt<sup>4,10,81</sup>.

*Morphologisch* kann die Lunge eine *braune Induration* mit hämosiderinhaltigen Narbenherden aufweisen. Vor allem die kleinen *Pulmonalvenen* sind partiell oder total *verschlossen*, die zuführenden *Venolen stark erweitert*. Die *großen Venenstämme* sind gewöhnlich *frei*. Man findet Obliteration durch leicht basophiles Bindegewebe mit einzelnen elastischen Fasern, teils durch Bindegewebiszüge gekammerte Gefäßlichtungen, oft auch in Organisation stehende Thromben. An den *Pulmonalarterien* werden oft ebenfalls Schäden wie *Intimafibrose*, *Mediahypertrophie*, aber auch frische *Thromben*, *Obliterationen* und *Rekanalisation*, selten auch *fibrinoide Nekrosen* gefunden, die zumindest teilweise auf den gleichen Prozeß zurück-

zuführen sein dürften, teils wohl auch als posthypertonische Schäden zu deuten sind.

Die *Prognose* ist schlecht.

## Cor pulmonale

### Chronisches Cor pulmonale

Diese Herzerkrankung ist die *Anpassungsform des rechten Herzens an die Belastung durch eine pulmonale Hypertonie*.

Das chronische Cor pulmonale ist definiert als „eine *Rechtsherzhypertrophie, hervorgerufen durch eine Erkrankung der Lungen einschließlich ihrer Gefäße* bzw. „als *Folge von Erkrankungen, welche die Funktion und/oder Struktur der Lungen stören*, mit Ausnahme derjenigen Störungen, die durch primäre Erkrankung des linken Herzens oder durch Herzfehler hervorgerufen werden<sup>6,7,48,49,73a,87</sup>.

Die *Ätiologie* des chronischen Cor pulmonale ist identisch mit der der pulmonalen Hypertonie (▷ S. 611). Eine *exakte Diagnose* verlangt eine *getrennte Wägung der Muskelmassen der linken und rechten Herzkammer*<sup>27,49</sup>, wobei sich die getrennte Wägung der jeweils freien muskulären Anteile der linken und rechten Herzkammer sowie des Septums als besonders praktikabel erwiesen hat.

### Akutes Cor pulmonale

Diese *klinisch definierte Krankheit* ist morphologisch lediglich durch eine *akute starke Dilatation der rechten Herzkammer*, öfter mit Ablassung und mikroskopischem Nachweis frischer Muskelfaseruntergänge, gekennzeichnet.

Das *subakute Cor pulmonale* zeigt in erster Linie ebenfalls eine *Dilatation*, mikroskopisch z.T. nicht mehr frische Muskelfaserschäden und beginnende Hypertrophie; es wird am ehesten bei *protrahierter Lungenembolie* gefunden.

## Literatur

1.–12. Weiterführende Literatur (▷ S. 525)

13. Abelda SM, Gefter WB, Epstein DM, Miller WT (1985) Diffuse pulmonary hemorrhage: A review and classification. *Radiology* 154:289
14. Backmann R (1969) Blutvolumen, Gefäßbett und Blutverteilung in der Lunge. VEB Fischer, Jena
15. Backmann R, Hartung W (1970) Differentiating measurements of blood volumes in isolated human lungs. *Progr Resp Res* 5:327
16. Blessing MH, Höra BJ (1968) Glomera in der Lunge des Menschen. *Z Zellforsch* 87:562
17. Bleyl U, Werner C, Büsing CM (1978) Zur Pathogenese der urämischen Pneumonitis. *Klin Wochenschr* 56:121
18. Blümcke S (1968) Morphologische Grundlagen der Lungeninnervation. *Beitr Klin Tuberk* 138:229
19. Burkhardt A, Gebbers J-O (1983) Pathogenetisch komplexe Lungenerkrankungen. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge II, Spezielle pathologische Anatomie, Bd 16/II, S 809*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
20. Ceelen W (1931) Die Kreislaufstörungen der Lunge. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie u. Histologie, Bd III/3*. Springer, Berlin
21. Dail DH (1988) Metabolic and other diseases. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
22. Edwards C, Heath D (1970) Site and blood supply of the intertruncal glomera. *Cardiovasc Res* 4:502
23. Euler US v (1951) Physiology des Lungenkreislaufes. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch* 17:8
24. Euler US v, Liljestrand G (1946) Observations on the pulmonary arterial pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 12:301
25. Fasske E (1983) Parasitäre Lungenkrankheiten. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge I, Spezielle pathologische Anatomie, Bd 16/I, S 613*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
26. Florange W (1960) Anatomie und Pathologie der Arteria bronchialis. *Erg Allg Pathol* 39:152
27. Fulton RM, Hutchinson EC, Jones AM (1952) Ventricular weight in cardiac hypertrophy. *Br Heart J* 14:413
28. Giese W (1960) Atemorgane. In: Kaufmann E, Staemmler M (Hrsg) *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd II/3, 11. u. 12. Aufl., de Gruyter, Berlin*
29. Golde DW, Drew WL, Klein HZ et al. (1975) Occult pulmonary hemorrhage in leukemia. *Br Med J* 2:166
30. Gräff S (1948) Tod im Luftangriff. H Nölke, Hamburg
31. Greiser E (1973) Epidemiologische Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Appetitzüglereinnahme und primär vaskulärer pulmonaler Hypertonie. *Internist* 14:437
32. Gurtner HP (1969) Ätiologie und Häufigkeit der primär vaskulären Formen des chronischen Cor pulmonale. *Dtsch Med Wochenschr* 94:850
33. Gusek W (1981) Pathologie der Lungenblutung. In: Marx R, Thies HA (Hrsg) *24. Hamburger Symposium über Blutgerinnung*. Editiones Roche, Basel
34. Hackl DH (1967) Über die Ursache von Lungeninfarkten. *Med Monatsschr* 21:30
35. Hartung W (1979) Anatomie der Lunge. In: *Handbuch der inneren Medizin, 5. Aufl., Bd IV/2*. Springer, Berlin Heidelberg New York
36. Hartung W (1990) Pathologie der Pulmo cardialis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 96:385
37. Hartung W, Morgenroth K (1983) Lungenbeteiligung bei Systemkrankheiten. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge II, Spezielle pathologische Anatomie, Bd 16/II, S 1053*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
38. Heath D, Edwards JE (1958) The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 18:533
39. Heath D, Segal N, Bishop J (1966) Pulmonary veno-occlusive disease. *Circulation* 34:242
40. Heath D, Smith P (1978) The electron microscopy of „fibrinoid necrosis“ in pulmonary arteries. *Thorax* 33:579
41. Heath D, Williams DR (1977) Man at high altitude: The patho-physiology of acclimatization and adaptation. Churchill Livingstone, Edinburgh
42. Heath D, Wood EH, DuShane JW, Edwards JE (1959) The structure of the pulmonary trunk at different ages and in

- cases of pulmonary hypertension and pulmonary stenosis. *J Pathol Bact* 77:443
43. Heath D, Wood EH, DuShane JW, Edwards JE (1960) The relation of age and blood pressure to atheroma in the pulmonary arteries and thoracic aorta in congenital heart disease. *Lab Invest* 9:259
  44. Herbay A v, Illes A, Waldherr R, Otto HF (1990) Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 66:587
  45. Herles F (1970) Functional manifestations of bronchopulmonary collaterals. *Pulmonary circulation. Progr Resp Res* 5:429
  46. Junker K, Lang W, Müller K-M (1989) Letale pulmonale Vaskulitis bei Drogenabhängigen. *Atemwegs-Lungenkrh* 15:266
  47. Kapanci Y, Burgan S, Pietra GG et al. (1990) Modulation of actin isoform expression in alveolar myofibroblasts (contractile interstitial cells) during pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 136:881
  48. Kay JM (1995) Vascular disease. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds), *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
  49. Kirch E (1955) Die pathologische Anatomie des Cor pulmonale. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch* 21:163
  50. Könn G (1958) Die pathologische Morphologie der Lungengefäßerkrankungen und ihre Beziehungen zur chronischen pulmonalen Hypertonie. *Erg Tuberk Lungenforsch* 14:101
  51. Könn G, Schejbal V (1974) Pathologie der Lungenarterienembolie. *Med Klinik* 69:167
  52. Könn G, Schejbal V, Hartung W (1977) Zur Pathogenese der chronischen präkapillären pulmonalen Hypertonie vom Standpunkt des Morphologen. *Atemwegs-Lungenkrh* 3:82
  53. Krahl VE (1962) The glomus pulmonale: Its location and microscopic anatomy. In: Reuck AVS, O'Connor M (eds) *CIBA foundation symposium on pulmonary structure and function*. Churchill Livingstone, London
  54. Kuhn III Ch (1988) Normal anatomy and histology. In: Thurlbeck WM (ed) *Pathology of the lung*. Thieme, Stuttgart
  55. Lammers RJ, Bloor CM (1988) Edema, emboli, and vascular anomalies. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
  56. Lauweryns JM, Baert JH (1977) Alveolar clearance and the role of the pulmonary lymphatics. *Am Rev Respir Dis* 115:625
  57. Liebow AA, Hales MH, Lindskog GE (1949) Enlargement of the bronchial arteries and their anastomoses with the pulmonary arteries in bronchiectasis. *Am J Pathol* 25:211
  58. Lombard CM, Colby TV, Elliot CG (1989) Surgical pathology of the lung in antibasement membrane antibody-associated Goodpasture's syndrome. *Hum Pathol* 20:445
  59. Loogen F (Berichterstatter) Primäre pulmonale Hypertonie. Bericht der Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung. 38. Jahrestagung, Bad Nauheim 1972
  60. Meessen H (1960) Pathomorphologie der Diffusion und Perfusion. *Verh Dtsch Ges Pathol* 44:98
  61. Mette SA, Palevsky HJ, Pietra GG et al. (1992) Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection: a possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis* 145:1196
  62. Meyer WW, Simon E (1959) Die phasenartige Abwandlung der Pulmonalis-Volumendehnbarekeit im Verlauf des Lebens und ihre Bedeutung für das Verständnis einiger krankhafter Arterienveränderungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 43:190
  63. Miller RR (1995) Diffuse pulmonary hemorrhage. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds), *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
  64. Mittermayer Ch (1983) Perfusionsstörungen. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge I, Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 16/I, S 293. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
  65. Morrell MT, Dunnill MS (1968) The postmortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Surg* 55:347
  66. Müller K-M (1981) Bronchialarterien bei Lungenembolie und Lungeninfarkt. *Pathologische Anatomie. Atemwegs-Lungenkrh* 7:89
  67. Müller K-M, Blaeser B (1976) Tödliche thrombo-embolische Komplikationen nach zentralem Venenkatheter. *Dtsch Med Wochenschr* 101:411
  68. Müller K-M, Bordt J (1980) Der Bronchialarterienkreislauf unter krankhaften Verhältnissen. *Prax Pneumol* 34:324
  69. Naeye RL, Vennart GP (1960) The structure and significance of pulmonary plexiform lesion. *Am J Pathol* 36:593
  70. Palant A, Deutsch V, Kishon Y et al. (1976) Pulmonary hydatid embolization. Report on two operated cases and review of published reports. *Br Heart J* 38:1086
  71. Piiper J (1957) Verhalten des Strömungswiderstandes und der Blutfüllung am isolierten Lungenlappen des Hundes. *Pflügers Arch Physiol* 264:596
  72. Semmens M (1970) The pulmonary artery in the normal aged lung. *Br J Dis Chest* 64:65
  73. Sevti S (1962) *Fat embolism*. Butterworths, London
  - 73a. Sill V (1994) Cor pulmonale und Erkrankungen des Lungenkreislaufs. In: Ferlinz R (Hrsg) *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
  74. Smith P, Heath D, Yacoub M et al. (1990) The ultrastructure of plexogenic pulmonary arteriopathy. *J Pathol* 160:111
  75. Stein AA, Mauro J, Thibodeau L, Alley R: The histogenesis of cardiac myxomas: Relation to other proliferative diseases of subendothelial vasoform reserve cells. *Pathol Annu* 1969:293
  76. Talbot S, Wakley EJ, Ryrie D et al. (1970) ABO blood-groups and venous thrombo-embolic disease. *Lancet* I:1257
  77. Travis WD, Colby TV, Lombard C et al. (1990) A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 14:1112
  78. Uehlinger E (1968) Die pathologische Anatomie des hämorrhagischen Lungeninfarktes. *Beitr Klin Tuberk* 137:245
  79. Vessey MP, Doll R (1969) Investigation of relation between use of oral contraceptives and thrombo-embolic disease. *Br Med J* 2:651
  80. Viamonte M, Camacho M, Liebow AA (1989) Corrosion cast studies of the bronchial arteries. *Surg Radiol Anat* 41:215
  81. Wagenvoort CA (1976) Pulmonary venoocclusive disease. Entity or syndrome? *Chest* 69:82
  82. Wagenvoort CA (1988) Hypertension and low-flow states. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
  83. Wagenvoort CA, Wagenvoort N (1965) Age changes in muscular pulmonary arteries. *Arch Pathol* 79:524
  84. Wagenvoort CA, Wagenvoort N (1970) Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 42:1163
  85. Wagenvoort CA, Wagenvoort N (1974) The pathology of veno-occlusive disease. *Virchows Arch Pathol* 364:69
  86. Warnatz H (1980) Immunologische Phänomene bei Pneumonien. In: Ferlinz R, Nolte D (Hrsg) *Pneumonien – Pathogenese, Diagnostik, Therapie*. Dusterl, München-Deisenhofen
  87. WHO (1961) Chronic cor pulmonale: Report of an expert committee. *Techn Rep Ser No* 213
  88. Widimsky J, Daum S, Herzog H (eds) (1970) *Pulmonary circulation. Progr Resp Res* Vol 5

## Lungenödem, Atemnotsyndrome

**Lymphströmung und Lymphgefäßsystem.** Die Durchspülung des Lungengewebes erfolgt im *Endstrombahnbereich* (Arteriolen unter 100 µm Durchmesser, Kapillaren, Venolen). Der *extravaskuläre Bindegewebsraum* ist im *dünnen Teil der Alveolarwände* auf einen minimalen Spaltraum zwischen den fusionierten Basalmembranen beschränkt; im „*dicken*“ Teil verbreitert er sich auf etwa 1 µm und wird von einzelnen Faserstrukturen durchzogen. Der extraalveoläre Bindegewebsraum steht hiermit in kontinuierlichem Zusammenhang. Er ist besonders *peribronchiolo-vasal* und in den Lobularsepten entwickelt und wird von Lymphgefäßen drainiert, deren zentripetale Strömungsrichtung durch Klappen gewährleistet wird.

Die *Filtrationsrate*<sup>22,53</sup> wird durch die *Differenz zwischen hydrostatischem Druck in den Kapillaren und im interstitiellen Raum* einerseits, der entgegengesetzten Differenz der *onkotischen Drücke* andererseits, außerdem durch die *Permeabilität der Gefäßwand bestimmt*, für die man bei erhöhtem hydrostatischem Druck möglicherweise erweiterungsfähige „*Poren*“ postuliert<sup>54</sup>. Der *hydrostatische intravasale Druck* wird wesentlich von der Herzaktion bestimmt. Der *interstitielle Druck* wird wesentlich von der Oberflächenspannung und Surfactantaktivität im Alveolarraum beeinflusst<sup>45</sup>.

Im Regelfall führt das Zusammenwirken aller Kräfte zu einem *Flüssigkeitsausstrom auf der arteriellen Seite*, während auf der *venösen Seite der Rückstrom* überwiegt. Die restliche Flüssigkeit wird über das Lymphgefäßsystem abgeleitet. Der *Lymphstrom aus der Lunge* wird beim Menschen auf etwa 20 ml/h mit einem Proteingehalt von 4 g% geschätzt<sup>54</sup>. Die *Reservekapazität der Lymphdrainage* ist vermutlich groß.

### Lungenödem

**Ätiologie, Pathogenese.** Es ergeben sich mehrere grundlegend unterschiedliche Ursachen für die Entstehung eines Lungenödems:

- *Erhöhung der transkapillären Druckdifferenz* durch 1. *Steigerung des intrakapillären Druckes = hämodynamisches Ödem* (z.B. bei Linksherzversagen) oder 2. auch durch *Erniedrigung des interstitiellen Druckniveaus* (z.B. durch erhöhte Oberflächenspannungskräfte infolge mangelnder Surfactantaktivität),
- *Kapillarmembranschädigung* (z.B. durch toxische Gase); dieses sog. *Permeabilitätsödem* ist öfter infolge Erythrozytendiapedese auch hämorrhagisch,
- *Blockade des Lymphgefäßsystems* (z.B. durch Tumor), meist verbunden mit einem Pleuraerguß = *lymphatisches Ödem*.

Als Grenzwert zum Ödem werden 4–5 ml extravaskuläres Wasser/g blutfreies Trockengewebe angenommen<sup>46</sup>.

Die Ödemflüssigkeit sammelt sich zunächst in den *dickeren Anteilen der Alveolarwände* und in den *interstitiellen Bindegewebsräumen* an (Abb. 6.29 a). Man schätzt die *Kapazität dieses Raumes auf etwa 500 ml*. Erst später werden die Alveolarräume überschwemmt (Abb. 6.29 b). Art und Ort des Flüssigkeitsaustrittes sind nicht eindeutig geklärt<sup>29,31</sup>.

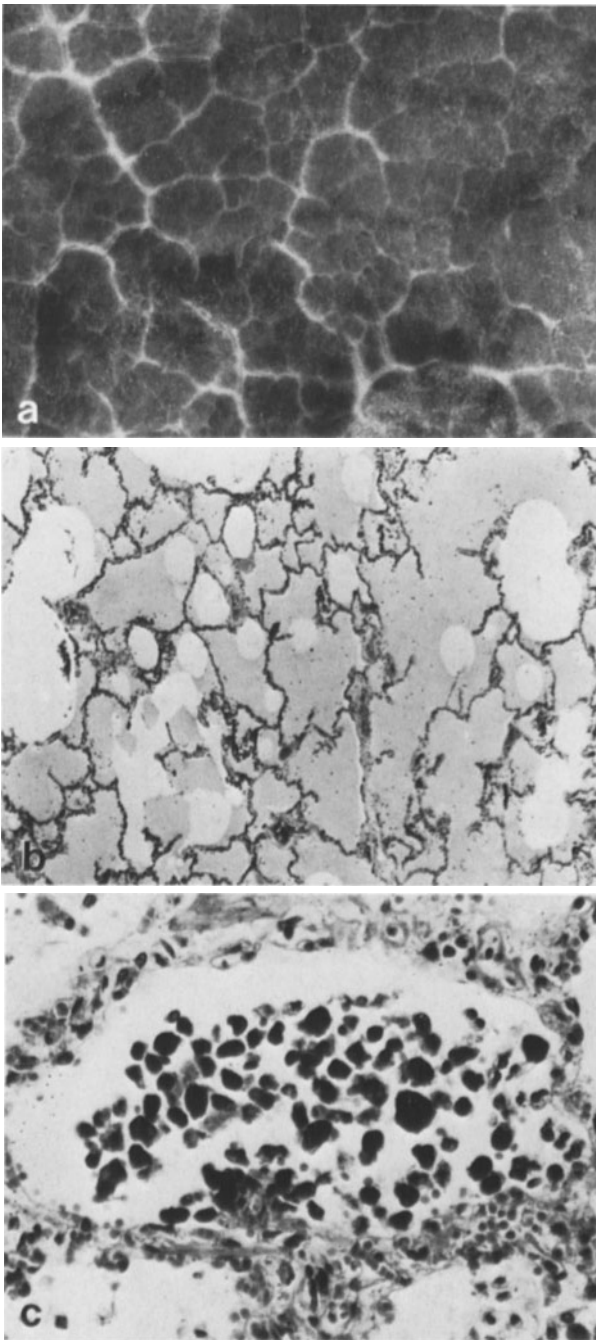
Unter den *Funktionsstörungen* steht die *Minderung der Diffusionskapazität* (Verlängerung der Transferstrecke durch interstitielles Ödem, in den späten Phasen Blockade der Alveolarräume) im Vordergrund. *Störungen der Ventilationsmechanik* (verminderte Compliance, Tendenz zur Atelektase) können durch Zunahme der Oberflächenspannungskräfte infolge Abschwemmung und/oder Inaktivierung des Surfactant auftreten.

**Klassifikation der Lungenödeme.** Das Lungenödem gehört zu den *häufigsten Obduktionsbefunden*; seine unterschiedlichen Formen resultieren aus einer Störung der Kräfte, durch deren Zusammenwirken das Lungengewebe normalerweise ödemfrei gehalten wird.

### Hämodynamisches Ödem bei Linksherzinsuffizienz.

Dies ist die *häufigste Form des Ödems*. Dieses kardiogene Ödem beruht auf einer intrakapillären Drucksteigerung mit vermehrtem Flüssigkeitsausstrom bis zur Überschreitung der Lymphdrainagereserve. Es ist die wesentliche Störung bei der *akuten Stauungslunge* (▷ S. 604) und ist nach Behebung der Herzinsuffizienz im allgemeinen rasch reversibel.

- Eine Erhöhung der transmuralen Druckdifferenz spielt auch bei *anderen Formen einer venösen Abflußbehinderung* (Venenschlußkrankheit, ▷ S. 612, Mediastinaltumor u. a.) eine Rolle, weniger wohl bei dem sog. *Überwässerungsödem*, zu dem auch ein Alveolarwandschaden beitragen dürfte, sofern nicht die Infusionstherapie überhaupt erst bei schon bestehender Schocklunge begonnen wurde<sup>34</sup>.
- Bei *akuter Atelektase* wird eine erhöhte transmurale Druckdifferenz durch die Erniedrigung des extravaskulären interstitiellen Druckes wirksam.
- Die *Permeabilitätsödeme* durch Kapillarwandschädigung haben *grundsätzlich eine schlechtere Prognose* als die reinen hämodynamischen Ödeme, weil es durch die Leckagen in den Kapillarwänden zu Eiweiß- und Zellaustritt und in deren Gefolge zu weitergehenden Schäden an den Alveolarwänden und am Alveolarepithel sowie zu Mikrozirkulationsstörungen kommen kann. Es entwickeln sich dann *schwere lebensgefährliche Symptome*, die unter dem Begriff des Atemnotsyndroms („acute re-



**Abb. 6.29a–c.** Kreislaufstörungen. **a** Lungenödem, prall gefüllte Lymphbahnen und Septenödem bei Aufblick auf die Pleura (Sammlung Giese). **b** Lungenödem: Ausfüllung der Alveolarräume mit Ödemflüssigkeit, durch Surfactant stabilisierte Luftblasen in der Ödemflüssigkeit. H.E. 150:1. **c** Chronische Stauungslunge mit sog. Herzfehlerzellen (=mit Hämosiderin beladenen Makrophagen), Berlinerblau-Reaktion. 560:1

spiratory distress syndrome“, ARDS, „acute alveolar damage“, AAD) zusammengefaßt werden (s. unten).

- Aber auch bei anderen Formen des Lungenödems liegt öfter eine *Kombination beider Störungsformen* vor. Bei dem *urämischen Ödem* kann eine hä-

*modynamische Komponente* durch Linksherzinsuffizienz bei renaler Hypertonie bestehen, doch weisen die intraalveoläre Fibrinabscheidung und *Erythrodiapedese* u.a. auf einen *toxischen Kapillarschaden* hin; die symmetrische beiderseitige perihiläre „Schmetterlingsfigur“ im Röntgenbild wird mit dem massiven *interstitiellen Ödem* in dem hier reichlicheren peribroncho-vasalen Bindegewebe erklärt. Das *Ödem bei zentralen Regulationsstörungen* (Schädel-Hirn-Trauma, gesteigerter Hirndruck, Hirntumoren) wird in erster Linie als *hämodynamisch* infolge einer Blutüberladung des Lungenkreislaufes durch massiv erhöhte adrenerge Aktivität gedeutet, doch findet man auch dabei des öfteren *Erythrodiapedese*.

### Sonderformen des Lungenödems

- Das Lungenödem bei *Heroinüberdosierung* ist durch einen besonders hohen Eiweißanteil gekennzeichnet<sup>35</sup>; seine Genese ist noch unklar, angenommen wird u.a. eine Einwirkung auf den Hypothalamus, auch weist das bei Todesfällen häufig beobachtete schwere Hirnödem auf Zusammenhänge mit dem Ödem bei zentralen Regulationsstörungen hin<sup>4</sup>.
- Das *akute Höhenödem* befällt nichtaklimatisierte gesunde Personen, die in *Höhen um 3500–4000 m* aufsteigen, kann aber auch Höhenbewohner nach Aufenthalt auf Seehöhe befallen (z.B. Andenbewohner). Die *Pathogenese* ist nicht ausreichend geklärt, zumal die reflektorische pulmonale Hypertonie bei Hypoxie nicht mit erhöhtem Druck in den Kapillaren und Venen einhergeht<sup>58</sup>. Es soll zur *Bildung subendothelialer Vesikel* in den Kapillaren kommen, die zu örtlicher Drucksteigerung in den Kapillaren und Venolen führen könnten<sup>28</sup>.

### Atemnotsyndrome

**Definition.** Unter Atemnotsyndrom werden Zustände respiratorischer Insuffizienz verstanden, die durch *Schädigung der alveolo-kapillären Membran* entstehen. Sie sind eine wesentliche Ursache von Morbidität und Mortalität schwerkranker Patienten, können aber auch zuvor Lungengesunde befallen. Klinische Symptome sind *Dys- und Tachypnoe, Hypoxämie, erniedrigte Lungencompliance und diffuse pulmonale Infiltrate*.

Es handelt sich um eine Gruppe von Erkrankungen *unterschiedlicher Ätiologie*, aber mit einem trotz unterschiedlicher Auslösung relativ *gleichartigen Verlauf*<sup>15,19,40,44,45,59</sup>.

*Pneumonische Komplikationen* sind häufig<sup>25,33</sup>, bei Überleben der akuten Phasen kann eine Lungenfibrose entstehen.

## Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS)

Der Begriff ARDS („adult respiratory distress syndrome“) wird vorwiegend *klinisch* angewandt; in der Pathologie ist daneben auch die Diagnose „diffuser Alveolarschaden“ („diffuse alveolar damage“, DAD) gebräuchlich<sup>61</sup>, die das gesamte Spektrum der durch im einzelnen sehr unterschiedliche Ursachen ausgelösten Erkrankung abdeckt (Tabelle 6.4).

**Ätiologie, Pathogenese.** An den Störungen sind im wesentlichen beteiligt:

- *Endothel- und Kapillarwandschäden*, Mikrozirkulationsstörung,
- *interstitielles*, später *intraalveoläres Ödem*,
- *Pneumozytenschädigung*, *Pneumozytenproliferation*,
- *Minderung der Surfactantwirkung*, *Alveolarkollaps*,
- *entzündliche Infiltrate* und *Exsudation*,
- *Fibroblastenproliferation*, *Fibrosierung*.

*Toxische Schädigungen* können von der *Gefäßseite her* oder *inhalativ* wirksam werden. Auslöser können *Medikamente*, besonders *Zytostatika* (Methotrexat, Bleomycin, Busulfan), *Ganglienblocker*, *Nitrofurantoin* u. v. a. sein, *inhalativ* werden *Oxidantien*, *giftige Gase* (SO<sub>2</sub>, Stickoxide, Chlor, Phosgen), auch verschiedene als *Spray* applizierte Substanzen in Betracht gezogen<sup>15,18,29</sup>. Manche spezielle Schäden sind in Diagnosen wie z. B. *Busulfan-Lunge*, *Paraquat-Lunge*, *Haarspray-Lunge* u. a. direkt genannt. Bei der *Schocklunge* und bei *Sepsis* tritt zu dem Endothelschaden meist schon früh eine *Mikrozirkulationsstörung* durch hyaline Thromben auf, bei Polytrauma kann eine *Fettembolie* als Auslöser wirken. *Surfactantmangel* infolge Abschwemmung und Inaktivierung durch Ödem, dann auch infolge Nachbildungs-

störung bei Pneumozytenschädigung tritt gewöhnlich erst später auf, kann aber in der noch unreifen Frühgeborenenlunge den Initialschaden bilden (IRDS, s. unten).

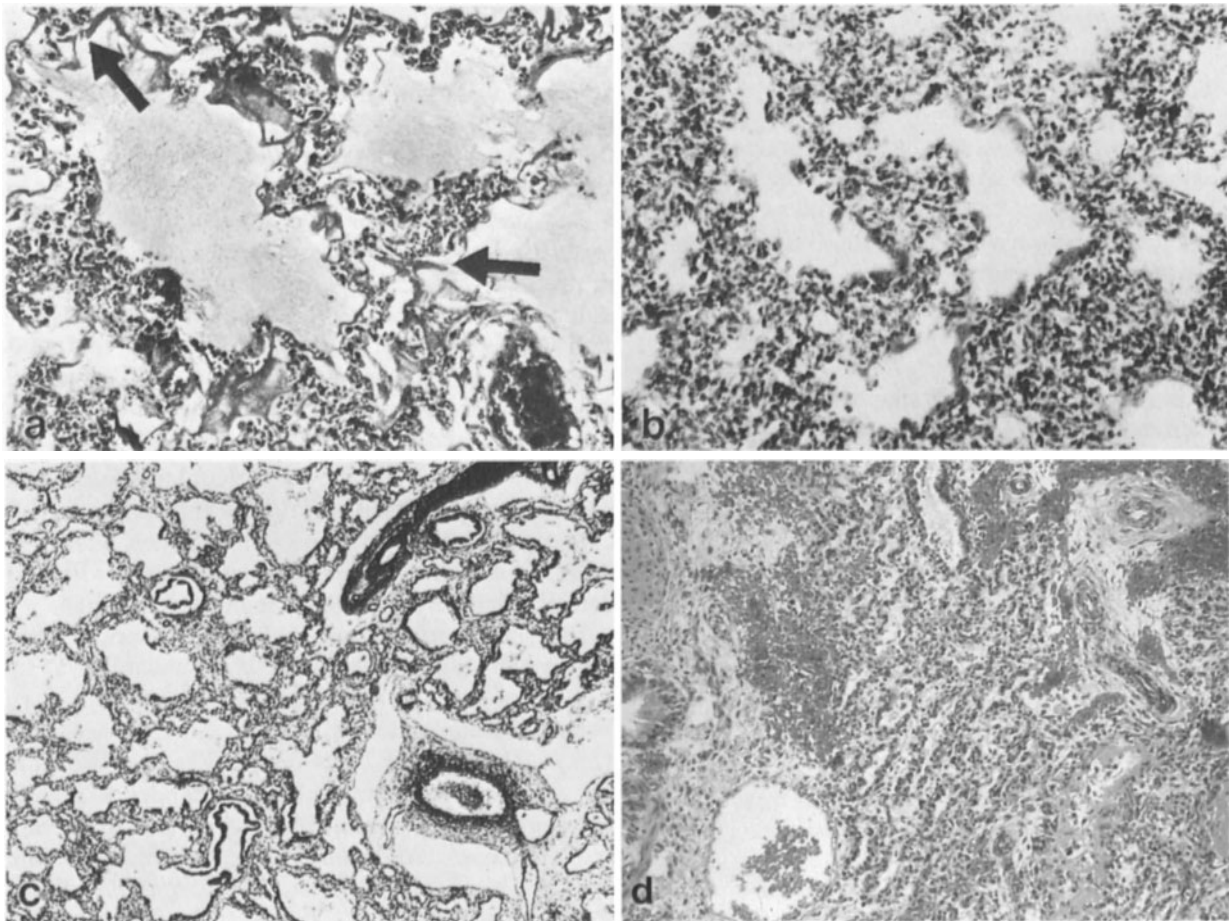
Wenn auch die auslösenden Ursachen und ihr erster Angriffspunkt unterschiedlich sind, so ist der weitere Ablauf des krankhaften Geschehens unabhängig davon ziemlich gleichförmig mit einem einheitlichen morphologischen Bild<sup>14,17,18,44,57,61</sup>. Der *Anstoß* erfolgt durch eine *Aktivierung des Komplementsystems* mit Auslösung verschiedener sog. *Kaskadensysteme*, die wiederum (insbesondere C5a) *neutrophile Granulozyten in den Lungenkapillaren aggregieren* („Leukozytensequestration“) und *aktivieren*<sup>32,48</sup>. Die aktivierten Granulozyten setzen *toxische O<sub>2</sub>-Radikale*, verschiedene *Mediatoren* und *Elastasen* frei, die wiederum die Endothelien schädigen<sup>21,56</sup>. Initial kommt es also zu einem *Permeabilitätsschaden* und zur Entwicklung eines eiweißreichen, zunächst vorwiegend interstitiellen Ödems<sup>16,36,42</sup>, zur *Zellemigration* und dann auch zur *Exsudation in den Alveolarraum* mit Bildung *hyaliner Membranen*. Bleiben weitere Schädigungen aus, kommt es nach einigen Tagen zur *allmählichen Rückbildung*<sup>14</sup>; anderenfalls schreitet der Prozeß unter *zunehmender Fibrosierung* fort.

**Morphologie.** Man unterscheidet im allgemeinen *drei Stadien*<sup>17,18,41,44,61</sup>.

- Die *erste frühe exsudative Phase*, die bis zu 6 Tagen dauert, beginnt mit einer *Überschwemmung des Alveolarraumes mit Ödemflüssigkeit*; es bildet sich ein serofibrinöses Exsudat mit Zelldetritus und Surfactantresten, die *hyaline Membranen* bilden. Die Basalmembranen erscheinen durch Ablösung und Zerfall des Alveolarepithels „nackt“, im Kapillarbereich treten Endothelschäden mit Mikrothromben auf; entzündliche Infiltrate sind anfangs gering (Abb. 6.30a). Makroskopisch sind die Lungen schwer, feucht und luftarm mit verwaschener, relativ blasser Schnittfläche. *Mikroskopisch* besteht als Ausdruck des Surfactantschadens<sup>38,45</sup> ein *Alveolarkollaps*, die respiratorischen Bronchiolen und Alveolargänge können dagegen überbläht sein.
- Noch *während der ersten Woche* beginnt eine *Fibroblastenproliferation*, die die zweite proliferative Phase des 4.–10. Tages kennzeichnet. Es kommt auch zu einer *Proliferation der Pneumozyten vom Typ II (bzw. dem Typ II ähnlich)*, die als regenerativ anzusehen ist; auch im Bronchiolarepithel kann eine regeneratorsche Metaplasie auftreten. *Granulozyten* treten an Menge zurück, es tritt eine mehr *lympho-plasmazelluläre Infiltration* auf; *Makrophagen* beginnen bei günstigem Verlauf das Exsudat aufzulösen, bei ungünstigem Verlauf beginnt eine auch *intraalveoläre Organisation und Fibrosierung*. Durch Fibrosierung kommt es zu einer stärkeren Verdickung der Alveolarsepten bis zum 5fachen der Norm<sup>14</sup>, der Gasaustausch ist schwer ge-

**Tabelle 6.4.** Disponierende Erkrankungen zur Entwicklung eines ARDS. (Nach Schulz<sup>52</sup>)

Schock
– Sepsis (vorwiegend gramneg. Erreger)
– Trauma (lokal, Polytrauma)
– Hämorrhagien
– Hypovolämie (bes. Verbrennungen)
Dissem. intravasale Koagulation
Aspiration (Magensaft, Ertrinken)
Pulmonale Mikroembolien (Fett, Luft)
Pankreatitis (spez. Pankreasnekrose)
Inhalative Noxen (Reizgase, Brandrauch, hohe O <sub>2</sub> -Konzentrationen)
Ingestive Vergiftungen (Paraquat, toxisches Ölsyndrom, bestimmte Medikamente)
Nichtkardiales Ödem (neurogen, Höhenödem, Hyperperfusionsyndrom)
Strahlenpneumonie
Transfusion/Angiographie



**Abb. 6.30a–d.** Atemnotsyndrome. **a** Schocklunge des Erwachsenen (ARDS): Ödemisierung, entzündliche Septeninfiltration, Bildung hyaliner Membranen (*Pfeile*), Zirkulationsstörung. H.E. 120:1. **b** Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS), frühe Phase: Alveolarkollaps, geblähte respiratorische Bronchiolen mit beginnender Bildung hyaliner Membranen. Sudan 150:1.

**c** Atemnotsyndrom des Neugeborenen, späte Phase nach 8tägiger Beatmung: beginnender Umbau zur sog. bronchiolo-alveolären Dysplasie. H.E. 30:1. **d** Sog. hämorrhagische Pneumonie des Neugeborenen (IRDS): Weitgehende Atelektase, Hämorrhagien, typische sog. Ringblutung (*oben rechts*). H.E. 120:1

stört, die *Lungencompliance* wird *reduziert* („steife“ Lunge<sup>52</sup>).

- Das *dritte chronisch-fibrotische Stadium* beginnt schon *vom 8. Tage an*. Es kann den Status der abnormen Luftverteilung unter dem einer fibrotischen Wabenlunge *sehr ähnlichen morphologischen Bild der pulmonalen Dysplasie des Erwachsenen*<sup>19</sup> fixieren. Dieses lässt sich *differentialdiagnostisch* durch seine relative Gleichförmigkeit gegenüber der progressiven interstitiellen Lungenfibrose abgrenzen<sup>23</sup>.

**Therapie, Prognose.** Die Erkrankung ist eines der *Hauptprobleme der Intensivmedizin*. Sie zwingt wegen der schwerwiegenden Gasaustauschstörung mit abnormer Atemmechanik meist zu einer *maschinellen Beatmung*, die durch erforderlichlich werdende *hohe O<sub>2</sub>-Konzentrationen* und *hohe, insbesondere auch endexpiratorisch erhöhte Beatmungsdrücke* ihrerseits zu *weitergehender Schädigung* führen kann<sup>50</sup>. Die *Mortalität* des voll entwickelten Atemnotsyndroms ist

*hoch* und wird je nach auslösender Ursache und sonstiger bestehender Erkrankungen mit 20–60 (*bis 80*)% angegeben<sup>52</sup>.

Bei den Überlebenden *bilden sich die schweren Funktionsstörungen* in den ersten 3–6 Monaten *relativ schnell, dann nur noch langsam zurück*; jenseits des ersten Jahres konnten bei vielen Patienten noch Restschäden (vorwiegend verminderte Diffusionskapazität und eine gemischte Ventilationsstörung mit obstruktiven und restriktiven Elementen) nachgewiesen werden<sup>20,52,61</sup>.

### Akuter massiver Lungenkollaps

Diese schon lange bekannte Störung, die sich vorwiegend *1–2 Tage nach operativen Eingriffen im Oberbauch oder Thorax* oder auch *nach Thoraxtrauma* entwickelt und meist mit Fieber einhergeht, tritt *vorwiegend einseitig* auf<sup>39</sup>. Die Lunge, v. a. der Unterlappen, ist *kollabiert, blut- und flüssigkeitsreich*, die Dehnbarkeit ist stark eingeschränkt; oft kommt es zu einer star-



ken *Verziehung des Mediastinums* zur erkrankten Seite. Die Einseitigkeit steht im Gegensatz zu den übrigen Formen der Atemnotsyndrome, was für Besonderheiten der Pathogenese spricht. Während wegen der meist *starken Schleimaufstauung im Bronchialsystem* früher meist eine Obstruktionsatektase oder aber eine Bewegungsstörung des Zwerchfells als Ursache angenommen wurde, denkt man heute eher an einen *primären Surfactantschaden als Folge einer Kreislaufstörung*; z.T. dürfte bei den früher beschriebenen Fällen auch ein *Mendelson-Syndrom* vorgelegen haben.

### Mendelson-Syndrom

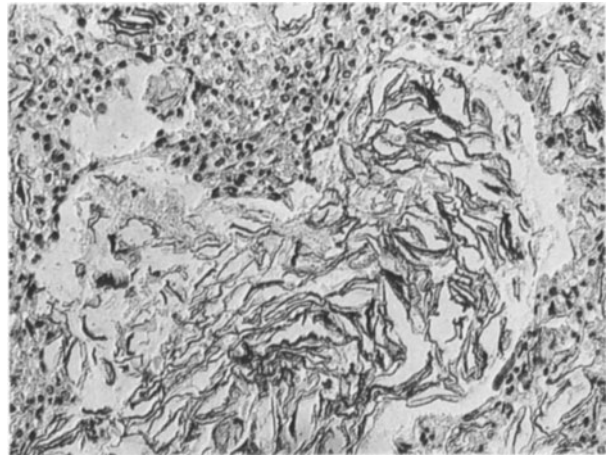
Es handelt sich hierbei um die Folge einer *Aspiration von Mageninhalt* mit einem Ablauf, der im wesentlichen dem typischen Bild eines ARDS entspricht. Auch bei diesem Krankheitsbild kann Einseitigkeit vorliegen.

### Atemnotsyndrom der Neu- und Frühgeborenen (IRDS)

**Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese.** Atemstörungen sind die *häufigste Todesursache von Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen*. Sie können Folge von *Hirnblutungen* sein, überwiegend werden sie aber in der Lunge ausgelöst (*infant respiratory distress syndrome IRDS*). Ursache ist eine *unzureichende Surfactantaktivität*<sup>13,24,26,45,60</sup>, das histomechanische Verhalten entspricht einer Lunge ohne oberflächenaktive Wirksubstanz.

Besonders bei Frühgeborenen liegt gewöhnlich ein *Surfactantmangel* vor, weil die Lunge erst gegen Ende der Tragzeit die Fähigkeit gewinnt, Surfactant zu produzieren<sup>30</sup>. Während in der gesunden Neugeborenenlunge „mit dem ersten Schrei“ der Surfactantfilm gespreitet wird, so daß sich die Lunge entfalten und der Perfusionsdruck im kleinen Kreislauf durch die mit der Lungenentfaltung verbundenen Weitung des Gefäßbettes absinken kann, bleibt die Lungenentfaltung in der unreifen Lunge aus. Es kann aber auch durch *Surfactantschädigung*, z.B. nach *Aspiration*, oder durch eine *unzureichende Surfactantnachbildung* als Folge intrauteriner Asphyxie oder von Mikrozykulationsstörungen erst Stunden nach der Geburt zur Entwicklung eines Atemnotsyndroms kommen. Atemmechanisch wirken sich zusätzlich die noch sehr kleinen Radien der Lufträume mit entsprechend sehr hohen Oberflächenspannungskräften und oft auch eine Instabilität der Thoraxwandungen<sup>25</sup> ungünstig aus.

**Morphologie.** Es besteht ein massiver *Alveolarkollaps*, während die respiratorischen und terminalen Bronchiolen oft kugelig oder wurstförmig gebläht sind („*Schweizer-Käse-Muster*“, Abb. 6.30b). Oft besteht auch ein Ödem mit stark erweiterten Lymphbahnen<sup>16,37,55</sup>. Schon nach 8–10 Stunden können sich



**Abb. 6.31.** Fruchtwasseraspiration in der Lunge eines Neugeborenen. Massive Einschwemmung von Hornlamellen und einigen Lanugohaaren in einen Bronchiolus. H.E. 16:1

*hyaline Membranen* auf den Wänden der erweiterten Bronchiolen bilden, nach denen die Krankheit als „*hyaline-Membranen-Krankheit*“ früher benannt wurde. Stärkere Blutungen führen zur sog. hämorrhagischen Pneumonie (Abb. 6.30d).

**Verlauf, Komplikationen**<sup>43</sup>. Der Tod kann durch *Erschöpfung der Atemmuskulatur* oder *Rechtsherzversagen* eintreten. Mit erforderlich werdender Beatmung treten oft sekundäre Schäden, u.a. toxische Sauerstoffschäden, hinzu. Als typische Komplikation entwickeln sich häufiger ein *interstitielles Emphysem* und ein *Pneumothorax*.

Bei der Obduktion von Neugeborenen sollte deshalb regelmäßig eine Pneumothoraxprobe angestellt werden.

Die auch hier *nachfolgende proliferative Phase* kann schon nach Tagen einsetzen und zu einem wabigen fibrotischen Umbau (bronchiolo-alveoläre Dysplasie, ▷ S. 559) führen (Abb. 6.30c).

**Fruchtwasseraspiration.** Schwere Atemstörungen bei Neugeborenen können auch durch eine *Fruchtwasseraspiration als Folge intra-uteriner Asphyxie* auftreten. Die Bronchiolen enthalten eingeschwemmte abgeschilferte *Hornlamellen* und *Lanugohaare* (Abb. 6.31). Bei Infekten kann sich auch eine *Pneumonie* entwickeln.

### Literatur

- 1.–12. Weiterführende Literatur (▷ S. 525)
13. Avery ME, Mead J (1959) Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 97:517

14. Bachofen M, Weibel ER (1977) Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Resp Dis* 116:589
15. Bedrossian CWM (1988) Iatrogenic and toxic injury. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
16. Bleyl U (1971) Pathomorphologie und Pathogenese des Atemnotsyndroms. *Verh Dtsch Ges Pathol* 55:39
17. Bleyl U (1980) Die pathologische Anatomie der akuten respiratorischen Insuffizienz. In: Peter K (Hrsg) *Akute respiratorische Insuffizienz*, S 60. Springer, Berlin Heidelberg New York
18. Burkhardt A, Gebbers J-O (1983) Pathogenetisch komplexe Lungenerkrankungen (mit Betonung der Alveolitis und Fibrose). In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge II*, S 809. *Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 16/II. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
19. Churg A, Golden J, Fligiel S et al. (1983) Broncho-pulmonary dysplasia in the adult. *Am Rev Resp Dis* 127:117
20. Elliot CG (1990) Pulmonary sequelae in survivors of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 11:789
21. Fantone JC, Ward PA (1982) Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leucocytic-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 107:397
22. Fishman AP (1972) Pulmonary edema. The water-exchanging function of the lung. *Circulation* 46:390
23. Gibson GJ, Pride NB (1977) Pulmonary mechanics in fibrosing alveolitis. *Amer Rev Resp Dis* 116:637
24. Gruenwald P (1947) Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lung to aeration. *Am J Obstet Gynecol* 53:996
25. Harris GD, Words DE, Fine R (1980) The effect of intra-alveolar fluid on lung bacterial clearance. *Lung* 158:91
26. Hartung W, Carmanns B, Wierich W (1971) Zur Pathogenese der Ventilationsstörungen bei Atemnotsyndrom. *Verh Dtsch Ges Pathol* 55:79
27. Hartung W, Krupke H-J (1963) Zur Atemmechanik des Neugeborenen und des jungen Kindes. *Z Kinderheilk* 88:35
28. Heath D, Moosavi H, Smith P (1973) Ultrastructure of high altitude pulmonary oedema. *Thorax* 28:694
29. Hogg JC (1995) Pulmonary edema. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds), *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
30. Humphrey PW, Strang LB (1967) Effects of gestation and prenatal asphyxia on pulmonary surface properties of the fetal rabbit lung. *J Physiol (Lond)* 192:53
31. Hurley JW (1978) Current views on the mechanism of pulmonary oedema. *J Pathol* 125:59
32. Jacobs HS, Graddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow CF (1980) Complement-induced granulocyte aggregation: an unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med* 302:789
33. Johanson WG, Pierce AK, Sandford JP (1972) Nosocomial respiratory infections with gramnegative bacilli: The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 77:701
34. Kaplan AJ, Sabin S (1975) Dextran 40: Another cause of drug-induced noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* 68:376
35. Katz S, Aberman A, Frand UI et al. (1972) Heroin pulmonary oedema. Evidence for increased capillary permeability. *Am Rev Resp Dis* 106:472
36. Kreuzfelder E, Joka T, Keinecke H-O et al. (1988) Adult respiratory distress syndrome as a specific manifestation of a general permeability defect in trauma patients. *Am Rev Resp Dis* 137:95
37. Lauweryns JM (1970) „Hyaline membrane disease“ in newborn infants. Macroscopic, radiographic, and light and electron microscopic studies. *Hum Pathol* 1:175
38. Lewis JF, Jobe AH (1993) Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 147:218
39. Loeffler W (1956) Die Lungenatelektase. In: *Handbuch der inneren Medizin*, 4. Aufl, Bd IV/2. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
40. Mayrhofer-Krammel O, Schlag G, Stoeckel H (1979) Akutes progressives Lungenversagen/Acute respiratory failure. *Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anaesthesiologie*, Bd 16. Thieme, Stuttgart
41. Meyrick B (1986) Pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 2:405
42. Michel RP, Laforte M, Hogg JC (1981) Physiology and morphology of pulmonary microcircular injury during shock and reinfusion. *J Appl Physiol* 50:1227
43. Mietens C (Hrsg) (1977) *Das Atemnotsyndrom des Neugeborenen*. Pathophysiologie, Therapie, Prognose. Thieme, Stuttgart
44. Mittermayer Ch, Riede UN, Bleyl U et al. (1978) Schocklunge. *Verh Dtsch Ges Pathol* 62:11
45. Morgenroth K (1986) *Das Surfactantsystem der Lunge*. Morphologische Grundlagen und klinische Bedeutung. de Gruyter, Berlin
46. Muir AL, Hall DL, Despas P et al. (1972) Distribution of blood flow in the lungs in acute pulmonary edema in dogs. *J Appl Physiol* 33:763
47. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988) An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 138:720
48. Neuhof H (1984) Zur pathogenetischen Bedeutung der klassischen Kaskadensysteme und des Arachidonsäure-Metabolismus. *Med Welt* 35:1457
49. Peter K (Hrsg) (1980) *Akute respiratorische Insuffizienz*. Springer, Berlin Heidelberg New York
50. Pratt PC (1974) Pathology of pulmonary oxygen toxicity. *Am Rev Resp Dis* 110:51
51. Schlag G, Redl J (1988) Nichtkardiogenes Lungenödem (Schocklunge, ARDS). In: *Pulmonale Probleme des Intensivpatienten*. Aktuelle Intensivmedizin, Bd 7. Schattauer, Stuttgart
52. Schulz V (1994) Respiratorische Insuffizienz. In: Ferlinz R (Hrsg) *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
53. Starling EH (1896) On the absorption of fluids from the connective tissue. *J. Physiol (Lond)* 19:312
54. Staub NC (1974) Pulmonary edema. *Physiol Rev* 54:678
55. Stocker JT, Dehner LP (1988) Acquired neonatal and pediatric diseases. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
56. Tale RM, Repine JE (1983) Neutrophils and the respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 128:552
57. Thomaszewski JF (1990) Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 11:593
58. Wayne TF Jr, Severinghaus JW (1968) Experimental hypoxia pulmonary edema in the rat. *J Appl Physiol* 25:729
59. Wiemers K, Scholler KL (Hrsg) (1973) *Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung*. Thieme, Stuttgart
60. Wierich W (1976/1977) Untersuchungen zur Atemmechanik von Früh- und Neugeborenen. *Respiration* 33:436 (I) u. 34:21 (II)
61. Wright JL (1995) Adult respiratory distress syndrome. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds), *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York

# Lungenentzündungen

## Allgemeine Vorbemerkungen

Pneumonien sind entzündliche Erkrankungen des Lungengewebes, die durch die verschiedenartigsten, zu Entzündung führenden Reize, ausgelöst werden und je nach deren Art und Angriffsweise unterschiedliche morphologische Veränderungen und klinische Verläufe aufweisen. *Unter den tödlichen Infektionen stehen nach einer Übersicht der WHO (Tabelle 6.5) diejenigen der Lungen und Atemwege an erster Stelle.*

Die Lunge ist durch ihren Oberflächencharakter, d. h. den unmittelbaren Kontakt mit der Außenluft, und durch die ständige Passage des gesamten aus dem übrigen Organismus stammenden venösen Blutes entzündlichen Schädigungen in besonderem Maße ausgesetzt. Ihre Struktur bedingt, daß *nach morphologischen Kriterien zwei große Gruppen* von Pneumonien unterschieden werden können (Tabelle 6.6)<sup>7,90,109,136</sup>. Diese Unterscheidung ist im deutschen Schrifttum noch üblich, während sonst teilweise nur noch nach Art der Erreger unterschieden und ein großer Teil der nicht durch bestimmte Erreger ausgelösten entzündlichen Prozesse unter dem Begriff der „Alveolitis“ subsumiert wird<sup>2,9,11</sup>.

- *Alveoläre Pneumonien* sind durch exsudative Reaktion mit Ausfüllung der Lufträume bei weitgehend fehlender oder schwacher interstitieller entzündlicher Reaktion gekennzeichnet. Die Exsudate werden in der Regel vollständig mit *Restitutio ad integrum* resorbiert. *Einschmelzungen* führen zum Lungenabszeß, ggf. zu Lungengangrän. Bei gestörter Exsudatlösung kommt es zur Exsudatorganisation mit narbiger Verödung der Lufträume vom Typ der sog. *Karnifikation*.

**Tabelle 6.5.** Weltübersicht tödlicher Infektionen. (Nach WHO-Bericht 1994)

Krankheit	Ursache	Jährl. Todesfälle
Akute respiratorische Infekte (meist Pneumonien)	Bakteriell und viral	4 300 000
Krankheit mit Diarrhoe	Bakteriell und viral	3 200 000
Tuberkulose	Bakteriell	3 000 000
Hepatitis B	Viral	1–2 000 000
Malaria	Protozoen	1 000 000
Masern	Viral	880 000
Neon. Tetanus	Bakteriell	600 000
AIDS	Viral	(?) 550 000
Pertussis	Bakteriell	360 000

**Tabelle 6.6.** Einteilungsmöglichkeiten der Pneumonien. (Nach Giese<sup>7</sup>)

Lokalisation des entzündlichen Infiltrates bzw. Exsudates im Lungengewebe	Alveoläre Pneumonie Interstitielle Pneumonie
Ausbreitungsform in den Lungen	Lobärpneumonie Herdpneumonie Peribronchiale Pneumonie Septale Pneumonie
Ätiologie	Infektionen Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen Intoxikationen Urämische Pneumonie Lost-Pneumonie, Zementstaub, Chromat u. a.
Entstehungsweg	Aerogen Bronchogen Bronchopneumonie Aspirationspneumonie Hämatogen Lymphogen
Zeitlicher Ablauf	Akute Pneumonie Chronische Pneumonie

- *Interstitielle Pneumonien* (z. T. auch als *Pneumonitis* bezeichnet) spielen sich vorwiegend und primär im *interstitiellen Gewebe* vorwiegend der Alveolarräume ab, können aber, zumal in bestimmten Phasen, auch mit stärkeren intraalveolären, dann öfter als „desquamativ“ bezeichneten Reaktionen einhergehen.

Interstitielle Pneumonien werden zunehmend häufiger beobachtet<sup>102</sup>, verlaufen öfter chronisch und enden dann vielfach in einem fibrotischen Umbau des Lungengerüsts. Sie weisen gegenüber den fast durchweg von bakteriellen Erregern verursachten alveolären Pneumonien ein viel breiteres ätiologisches Spektrum auf, in das neben *Viruserkrankungen* v. a. auch die *exogen-allergischen Alveolitiden*, *Mitbeteiligung der Lunge bei Systemerkrankungen*, speziell den sog. *Kollagenosen*, und *andere immunologisch ausgelöste granulomatöse oder auch ohne Granulomentwicklung ablaufende Prozesse* einzubeziehen sind<sup>9,28,47,91,98,148</sup>.

Zu der *Fibrosierung* kann auch eine Organisation intraluminaler Exsudate mit fibrotischem Umbau beitragen<sup>17</sup>.

## Klassifikation der Pneumonien im engeren Sinne

Von der Klinik wird die von Hegglin 1956 propagierte *ätiologische Klassifikation* v. a. der alveolären Pneumonien heute allgemein akzeptiert. Sie beruht auf einer *subtilen bakteriologischen, virologischen und serologischen Diagnostik* (Tabelle 6.7), die oft in Verbindung mit der Erregerempfindlichkeitstestung

**Tabelle 6.7.** Erreger häufiger und seltener Pneumonien. (Nach Stille<sup>179</sup>)

Pneumonien, häufige Formen	Seltene Pneumonien, normale Abwehrlage	Pneumonien durch seltene Erreger bei gestörter Abwehrlage
Pneumokokken (lobär und lobulär)	A-Streptokokken	Escherichia coli
Staphylokokken	Meningokokken	Proteus species
Gramnegative Keime	Pasteurella multocida	Enterobacter species
Klebsiellen	Tularämie	Listerien (Neugeborene)
Pseudomonas	Lungenpest	B-Streptokokken (Neugeborene)
Viruspneumonien	Lungenmilzbrand	Pneumocystis carinii
Ornithose	Rotz	Zytomegalie
Mykoplasmen	Melioidose	
Q-Fieber		
Anaerobier	Hämophilus	
	Aktinomyces	
Legionellen	Nokardiose	
Pilze	Keuchhusten	
	Echte Viruspneumonien (Influenza, Zoster, Varizellen, Adenovirus u. a.)	

zur Basis einer effektiven Chemotherapie wird<sup>16, 122, 125, 168, 179</sup>. Von Bedeutung ist auch, ob die Infektion *ambulant* („community acquired“) oder *im Krankenhaus* („nosocomial“) erworben wurde, weil sich dabei unterschiedliche Erregerspektren und Resistenzen ergeben. Daneben spielen allerdings auch für die Klinik noch immer *pathogenetische* (Infektionsweg, Zusammenhang mit anderen begünstigenden Erkrankungen oder Therapien, „primäre“ oder „sekundäre“ Pneumonie) und *morphologische (Ausbreitungsform) Gesichtspunkte* eine Rolle, zumal die bakteriologische Diagnostik einiger Zeit bedarf, die nicht ohne Therapie verstreichen kann.

Die *Übertragung der ätiologischen Klassifikation in die pathologisch-anatomische Diagnostik ist kaum möglich*, weil nur wenige Erreger zu morphologisch typischen Veränderungen führen und bakterielle Reinkulturen nur bei knapp 50% der Pneumonien aus dem Obduktionsgut zu gewinnen sind<sup>109</sup>; *bakterielle Superinfektionen* z. B. primär viraler Infektionen, durch Chemotherapie bedingte *Erregerwechsel* und *Verunreinigungen* wirken sich aus, auch kann das morphologische Substrat durch anderweitige Krankheiten erheblich beeinflusst werden.

Bei den *interstitiellen Pneumonien* stößt eine *ätiologische Klassifikation auf noch größere Schwierigkeiten*. Etwa 40–60% der Fälle bleiben *ätiologisch ungeklärt*<sup>56, 114, 129, 154</sup>, obwohl ihre Kenntnis durch Lavage-Befunde<sup>43</sup> und v. a. systematische Biopsien<sup>193</sup> sehr gefördert werden konnte.

Für das Verständnis vieler *extrapulmonaler Komplikationen* ist schließlich der Nachweis wichtig, daß es bei 10–15% aller Pneumonien zu Phasen einer *hämato-genen Erregerausbreitung mit positiver Blutkultur* kommt.

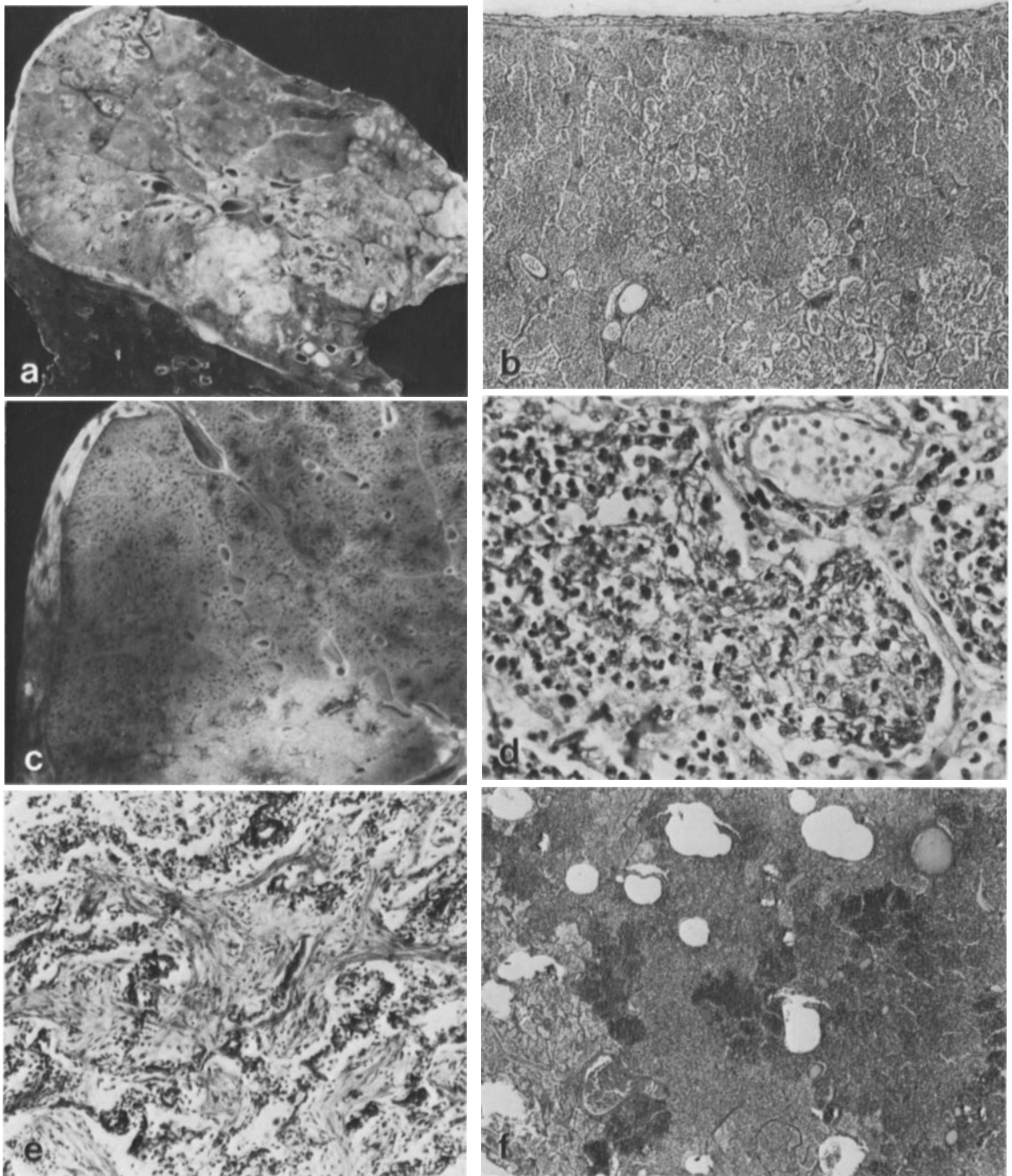
## Alveoläre Pneumonien

Unter dem Bild der alveolären Pneumonien verläuft die Masse der bakteriellen und bakteriell superinfizierten viralen Pneumonien. Der Ausbreitung nach wird auch heute noch unterteilt in (Abb. 6.32 b, f):

- *Lobäre Pneumonien*, bei denen größere Lungenabschnitte, z. B. Lappen, gleichmäßig befallen sind, und
- *Herdpneumonien* (auch Lobulär- und Bronchopneumonien), bei denen sich ungleichmäßig über die Lunge ausgebreitete Herde entwickeln, die auch histologisch bei großer Ausdehnung und Herdkonfluenz noch den herdförmigen Charakter mit Herdkern und Herdperipherie erkennen lassen. Sie entstehen am häufigsten durch *deszendierende Entzündung* aus Bronchitis und Bronchiolitis (*Bronchopneumonie*), weiter durch *direkte aerogene Infektion* oder durch *hämato-gene Keimeinschleppung*. Ursache können die verschiedensten Erreger sein.

*Lobäre Pneumonien* sind indessen ebenfalls nicht auf eine Erregerart begrenzt. Warum es hier zu der gleichmäßigen lobären Ausbreitung mit bei der „typischen“ Lobärpneumonie akutem schlagartigem Beginn kommt, ist nicht eindeutig geklärt; vermutlich spielt neben *Art und Virulenz der Erreger* die *Reaktionslage des befallenen Organismus*, etwa eine Schwächung der Abwehrlage (Alkoholismus, Unterkühlung) oder auch eine vorangegangene Allergisierung eine Rolle<sup>5, 7, 33, 64, 109</sup>. Es besteht auch eine gewisse Altersabhängigkeit insofern, als Lobärpneumonien im Kindesalter nicht und im höheren Lebensalter kaum vorkommen.

Die *moderne Chemotherapie* hat nicht nur zu einer starken Senkung der Pneumoniemortalität geführt<sup>142</sup>, sondern auch eine Änderung des typischen Erregerspektrums bewirkt. Als besonders problematisch erweisen sich die *Krankenhausinfektionen*. Medikamenteneinflüsse, u. a. Immunsuppressiva, und Krankheiten



**Abb. 6.32a-f.** Alveoläre Pneumonie. **a** Lobärpneumonie im Stadium der graugelben Hepatisation, gesamter Oberlappen. **b** Gleichmäßige Ausfüllung der Alveolen durch pneumonisches Exsudat. H.E. 20:1. **c** Lobärpneumonie mit Zirkulationsstörungen und unregelmäßig beginnender Lösung. Ca. 0,7:1. **d** Stadium der beginnenden Lösung: Leukozyteneinwanderung und

teilweise noch deutliche Fibrinnetze. H.E. 220:1. **e** Lösungsstörung mit Exsudatorganisation und Karnifikation bei Lobärpneumonie. H.E. 45:1. **f** Zum Vergleich mit **b**: Fortgeschrittene, konfluierende eitrig Herdpneumonie mit noch erkennbarer multizentrischer Entstehung. H.E. 20:1

mit herabgesetzter Immunabwehr begünstigen Infektionen mit nur fakultativ pathogenen Keimen.

### Lobärpneumonie

**Ätiologie.** *Pneumokokken* (*S. pneumoniae*) sind zumindest bei allen ambulant erworbenen Pneumonien mit bis 80% auch heute noch die *häufigsten Erreger*

und die *typischen Erreger der Lobärpneumonie*<sup>16, 125, 168</sup>. Ihre hohe Empfindlichkeit z.B. gegen Penicillin bewirkt, daß sie im Obduktionsgut oft nicht mehr nachweisbar sind. Lobär ausgebreitete Pneumonien können aber auch durch andere Bakterien, besonders *Klebsiella pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*, hervorgerufen werden.

**Verlauf, Stadien, Morphologie.** Die Lobärpneumonie beginnt gewöhnlich plötzlich mit *Schüttelfrost* und schnellem *Fieberanstieg*, oft bestehen auch *Thoraxschmerzen* und *Husten* mit pflaumenbrühartigem Sputum. Sie dauert, von abortiven, 1–2 Tagen währenden Formen abgesehen, in der Regel 5–9 Tage. Chemotherapie kann die Fieberphase abkürzen, nicht jedoch die Resorption des alveolären Exsudates, die erst nach 21–28 Tagen abgeschlossen ist und bei unkompliziertem Verlauf zur *Restitutio ad integrum* führt<sup>142</sup>.

In *zeitlicher Staffelung* können weitere Lungenabschnitte in gleicher Weise befallen werden (*Pneumonia migrans*); nicht ganz selten entwickeln sich auch komplizierende Bronchopneumonien im übrigen Lungengewebe. Bildung, Weiterentwicklung und Resorption des Exsudates laufen in *charakteristischen Stadien* ab<sup>7, 22, 90, 109, 110, 136</sup>.

- **Anschoppung:** Der befallene Abschnitt ist schwer, blutreich und verfestigt; es besteht ein *eiweißreiches Ödem mit Erythrozyten, Leukozyten und abgelösten Alveolarepithelien*, im Ödem finden sich *Pneumokokken*; die Kapillaren sind prall mit Blut gefüllt, ausgefalltes *Fibrin* im Exsudat bildet *feinfaserige Netze*. *Makrophagen* phagozytieren Erythrozyten, Leukozyten und Bakterien.
- **Rote Hepatisation:** Nach 2–3 Tagen nimmt der *Fibringehalt* des Exsudates stark zu, die Fibringerinnung führt zu einer Verfestigung des Lungengewebes, das eine etwas *brüchige, leberartige Konsistenz* mit leicht körniger Schnittfläche annimmt; die anfangs weiten *Kapillaren* werden *komprimiert*, die Schnittfläche nimmt einen mehr grauroten Farbton an; die von Exsudat gefüllten Alveolarräume sind weit, der befallene Lappen ist groß und fest.
- **Graue (und graugelbe) Hepatisation** (Abb. 6.32 a, b): Die *Erythrozyten* im Exsudat sind *abgebaut*, die *Kapillaren blutleer*, das *geronnene Fibrin* füllt die Lufträume bis in die Bronchioli respiratorii und steht über die Kohn-Poren mit benachbarten Alveolengruppen in Verbindung. Durch Öffnung der Pulmonal- und Bronchialarterien kommt es zu einer schubweisen starken *Leukozyteneinwanderung* (Abb. 6.32 b); Leukozyten und Alveolarepithelien verfetten, wodurch ein leicht gelblicher Farbton auf der Schnittfläche hervortritt; dieses Stadium dauert etwa 3–4 Tage.
- **Stadium der Lösung** (Abb. 6.32 c, d): Die Fibrinlösung wird *enzymatisch* durch die eingewanderten *Leukozyten* bewirkt; die Schnittfläche wird feucht, es läuft eine trübe, schleimige, grau-gelbliche, später *rahmig-eitrig*e Masse ab; *trüber Auswurf* kann auftreten. Die Masse des Exsudates wird über die Lymphwege resorbiert. Nach der Resorption regeneriert das Alveolarepithel, das Lungengewebe wird wieder entfaltet und belüftet. Mit beginnender Lösung fällt das Fieber kritisch oder lytisch ab.

Da das interstitielle Gewebe nur wenig betroffen wird, ist eine *Restitutio möglich*. Körper eigene Proteasen, besonders der  $\alpha$ -1-Proteinaseinhibitor, und durch

die Pneumokokken gebildete Proteasen bilden einen wirksamen Schutz gegen die massiv anfallenden Leukozytenelastasen.

### Begleiterscheinungen, Komplikationen

- Eine *Begleitpleuritis* entwickelt sich *regelmäßig* (daher auch der weniger gebräuchliche Name *Pleurpneumonie*), sie ist *fibrinös* oder *serofibrinös*. Das Fibrin kann gelöst und *resorbiert* werden, anderenfalls kommt es zur *Organisation*, die gewöhnlich Pleuraverwachsungen hinterläßt.
- *Parapneumonische Empyeme* entstehen durch *Bakterienübertritt in den Pleuraraum* bei etwa 2–5% der Fälle; sie bedürfen öfter chirurgischer Intervention<sup>159</sup> und können ausgedehnte *Pleuraverschwartungen* hinterlassen.
- Die *hämatogene Bakterienstreuung* kann zu einer *Pneumokokkenmeningitis* (1–2% der Fälle), *ulzerös-thrombotischen Endokarditis* (unter 1% der Fälle), sehr selten zu metastatischen *Arthritiden* oder *Osteomyelitiden* führen.
- *Intrapulmonale Komplikationen:* Der phasenhafte Ablauf der Exsudatbildung und -lösung kann vielfältig gestört sein. Vorerkrankungen der Lunge können dabei eine Rolle spielen, aber auch Einflüsse der Therapie. Es kommt einerseits zu *Nekrosen* und *Einschmelzungen* (*Abszeß, Gangrän*, ▷ S. 628), andererseits zu Lösungsstörungen mit *Organisation* des Exsudates (Abb. 6.32 e) und chronischer alveolärer Pneumonie (*Karnifikation*, ▷ S. 628).

**Prognose.** Die *Letalität* ist *altersabhängig*: Sie beträgt bei den bis 50jährigen um 5%, jenseits des 50. Lebensjahres bis 30%; in seltenen Fällen entwickelt sich bei jungen Patienten ein *akutes Atemnotsyndrom* mit einer Letalität bis 50%<sup>69</sup>. Die Häufigkeit der Lobärpneumonien im Obduktionsgut liegt um 0,5–1,5%.

### Herdpneumonien

Herdpneumonien (Lobulär-, Bronchopneumonien) werden nach der *Art ihrer Ausbreitung im Lungengewebe* definiert. Eine *ätiologische Einteilung* durch Bakteriennachweis ist im Obduktionsgut oft nicht mehr möglich (▷ S. 622). Gewisse Unterschiede in der *Art der Ausbreitung* und *Zusammensetzung der entzündlichen Infiltrate bzw. Exsudate* können *Hinweise auf die Art der Erreger* geben. Insgesamt ergibt sich ein *wesentlich breiteres morphologisches Spektrum als bei den Lobärpneumonien*. Die Herde können *Lobulusgröße* erreichen, ggf. darüber hinaus konfluieren (Abb. 6.32 f). Ihre *Farbe* wechselt mit der Art des Exsudates und dem Blutgehalt. Die Lungen sind nicht vergrößert, oft unregelmäßig belüftet mit zwischengeschalteten Atelektasen. Die *Herde* sind z.T. *eher zu tasten als zu sehen*. Die *basalen Unterlappenabschnitte* sind bevorzugt befallen. Bei größte-

rer Ausdehnung pflegt sich ebenfalls eine *Begleitpleuritis* zu entwickeln.

Im Gegensatz zu den Lobärpneumonien und den primären, meist ambulant erworbenen Herdpneumonien, sind die *sekundären Herdpneumonien nicht seltener geworden*. Gram-negative opportunistische Bakterien spielen bei ihnen eine bedeutendere Rolle. Verlauf und Prognose werden zu einem erheblichen Anteil durch die Grundkrankheit mitbestimmt. Sie gehören auch heute noch zu den *häufigeren Todesursachen*.

**Pneumokokkenherdpneumonie.** Pneumokokken führen häufiger zur Herdpneumonie als zur Lobärpneumonie; oft sind sie einer der Partner bei Bakterienkombinationen. Auch hier findet man meist ein *fibrinreiches Exsudat*, das sich bei Konfluenz über Kohnporen ausbreiten kann. Die Exsudatbildung liegt in den Herden in unterschiedlichen Stadien vor. *Lösung und Resorption folgen* in gleicher Weise wie bei der *Lobärpneumonie*.

**Staphylokokkenpneumonie.** Staphylokokken haben als Pneumonieerreger seit Einführung der Chemotherapie in allen Altersstufen an Bedeutung gewonnen, v. a. bei den *sekundären Hospitalinfektionen*<sup>10,109</sup>. Sie weisen eine zunehmende Resistenz und hohe Letalität auf. Sie werden *klinisch* bei etwa 10% der Pneumonien, im *Obduktionsgut* bei 31,2% nachgewiesen<sup>7</sup>.

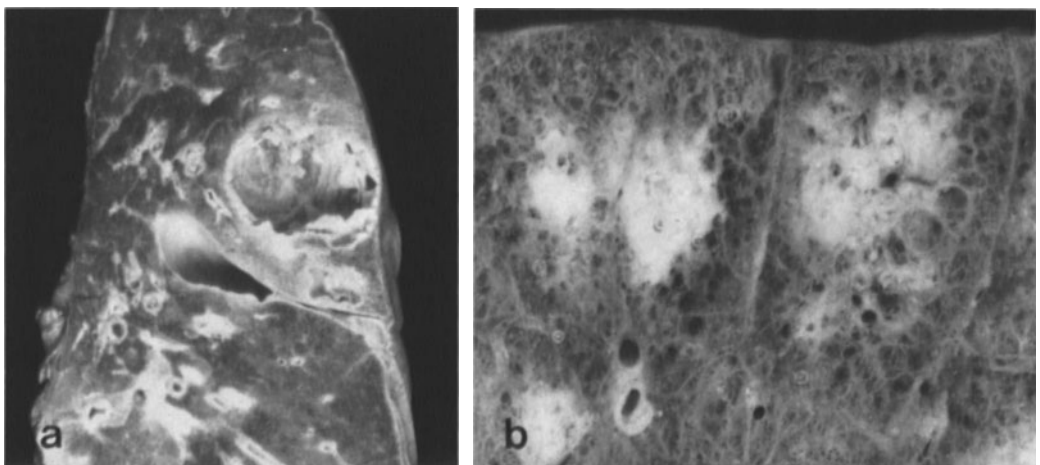
Staphylokokkenpneumonien entstehen am häufigsten durch *Aspiration*. Aerogene bzw. deszendierend-bronchogene Ausbreitung findet man am häufigsten als *Superinfektion nach primärer Virusinfektion*, z. B. *Influenza*, auch bei *Mukoviszidosepatienten*. *Hämato gene* Infektionen sind Folge einer Staphylokokkensepsis, die von der Haut (z. B. *Dekubitus*), *septischen Thrombophlebitiden* oder anderen Herden, in der Neugeborenenperiode auch von *Nabelinfektionen* ausgeht. Sie sind v. a. im *höheren Lebensalter* zunehmend häufiger geworden. Die früher relativ häufige abszedie-

rende Staphylokokkenpneumonie im Säuglingsalter ist seltener geworden<sup>170</sup>.

*Morphologisch* überwiegt eine *lobuläre Ausbreitung* (Abb. 6.33 b) mit Tendenz zur *Konfluenz*. Die Herde sind gelblich mit zentraler Nekrose, bei hämatogener Infektion bilden sich typische *Mikroabszesse*. Zentrale Einschmelzungen, aus denen beim Einschneiden Eiter abfließt, werden öfter von einem breiten Exsudatmantel und hämorrhagischem Randsaum umgeben. Die Herde können durch Wachstum und Bronchusanschluß zu *größeren Abszeßhöhlen* umgewandelt werden (Abb. 6.33 a). Einbruch in die Pleura führt zum *Pleuraempyem*. Daraus resultierende Verbindungen zwischen Bronchien und Pleuraraum lassen besonders im Säuglings- und Kindesalter einen *Pyopneumothorax* entstehen<sup>109</sup>.

**Streptokokkenpneumonie.** Die Infektion erfolgt meist *bronchogen-deszendierend*, oft im Gefolge einer *Virusinfektion*, z. B. *Masern* oder *Grippe*; hämatogen-metastatische Entstehung ist sehr selten.

*Morphologisch* findet man *flüssigkeitsreiche, große Lungen*, oft mit basaler Atelektase als Folge eines Pleuraergusses. Die Bronchien enthalten häufiger dünnflüssigen Eiter. Die Wände der Bronchien und Bronchiolen sind von Leukozyten und mononukleären Zellen infiltriert, das alveoläre Exsudat ist überwiegend serös, es enthält Erythrozyten, oft recht spärlich Leukozyten, hyaline Membranen können entwickelt sein. Eine Besonderheit ist die *Neigung zu lymphangisch-septaler Ausbreitung*, die zur *dissezierenden Entzündung* führen kann und Ursache für die fast regelmäßige *Mitbeteiligung der Pleura* ist. Auch können nach Tagen auf dem Boden von Kapillarthrombosen *Alveolarwandnekrosen* auftreten, die zur Bildung größerer Abszesse führen. Diese Ausbreitungsform geht wahrscheinlich auf die für Streptokokkeninfektionen eigentümliche *Freisetzung von Streptokinase, Fibrinolyse* und *Hyaluronidase* zurück.



**Abb. 6.33a,b.** Alveoläre Herdpneumonie. **a** Abszedierende Staphylokokkenpneumonie mit einem bereits in Reinigung stehen-

dem Abszeß. **b** Mit eitriger Bronchiolitis deszendierende, meist noch zentrolobulär begrenzte Herdpneumonie. 4:1

Die stärkere entzündliche Reaktion im Bronchialsystem, die besonders bei Kindern in Kombination mit Masern beobachtet wird, führt zu ausgedehnten *Epithelzerstörungen* und *peribronchiolären interstitiellen Infiltrationen*. Die daraus resultierenden *Narbenprozesse* sind häufig Ursache für die frühkindlich erworbenen Bronchiektasen (▷ S. 573).

**Klebsiellenpneumonie (Friedländer-Pneumonie).** Diese Pneumonie war und ist *selten*, sie macht im *Obduktionsgut* 0,7% aller Pneumonien aus<sup>7,10</sup>. Das *Friedländer-Bakterium (Klebsiella pneumoniae)* ist ein 2–5 µm langes, plumpes, gramnegatives Stäbchen mit Schleimkapsel und ist im pneumonischen Exsudat bakterioskopisch in reichlicher Menge nachweisbar. Es kommt wie *Aerobacter aerogenes*, das in die gleiche Gruppe eingeordnet wird, als *Saprophyt in Nasen-Rachen-Raum, Darm* und in der *Hautflora* vor. Oft besteht bei den Betroffenen, meist über 50jährigen, eine *dentale* oder *orale Sepsis*, nicht selten in Kombination mit Diabetes<sup>9</sup>.

*Morphologisch* liegt die Pneumonie in lobulärer oder lobärer Form vor, die *Schnittfläche* ist *schleimig-fadenziehend*. Es bestehen Ähnlichkeiten mit der Pneumokokkenpneumonie. Im *Frühstadium* liegt ein *visköses Exsudat* mit vorwiegend mononukleärer Zellbeimischung vor, später treten *Alveolarwandnekrosen mit leukozytärer Reaktion* auf, die von *Granulationsgewebsbildung* und *Fibrose* abgelöst werden. Im *chronischen Verlauf* entstehen *multiple Abszedierungen* mit vorwiegend chronisch-entzündlicher granulierender und fibrosierender Randreaktion. Hierbei sind die *Oberlappen bevorzugt*; *Pleuraempyeme* sind nicht ganz selten.

**Legionellose (Legionärskrankheit).** Der Name dieser „neuen“ Pneumonie stammt von einer Epidemie, die *erstmalig* 1976 bei einer Jahresversammlung der American Legion in Philadelphia identifiziert wurde. Die Ermittlung des Erregers erwies sich als schwierig, sie gelang schließlich aus Lungengewebe Verstorbener<sup>127,155</sup>.

Der Erreger, *Legionella pneumoniae*, ist stäbchenförmig, 2–4 µm lang und 0,3–0,6 µm dick, im Gewebe pleomorph, plump und leicht gekrümmt, nicht selten mono- oder bipolar aufgetrieben. Er kann mit einer modifizierten *Dieterle-Silberimprägnationsmethode* im Schnitt nachgewiesen werden, am Gefrierschnitt auch mit der *Giemsa-Färbung*; weiterhin stehen für die meisten Serotypen verschiedene *immunhistochemische Methoden* am Gefrierschnitt wie an formalinfiziertem und in Paraffin eingebettetem Material zur Verfügung<sup>9,81</sup>. Der Erreger tritt u. a. in *Klimaanlagen* auf.

Die Pneumonie verläuft *klinisch* als *atypische Pneumonie* und befällt *Männer* häufiger als Frauen, bevorzugt ältere Menschen. Patienten *unter immunsuppressiver Therapie* sind besonders anfällig, auch bei *Rauchern* scheint ein erhöhtes Erkrankungsrisiko

zu bestehen. Der *Verlauf* ist meist *schwer*, *Diarrhöen*, *Leber- und Nierenfunktionsstörungen* und *Verwirrheitszustände* werden oft beobachtet. Manche Fälle verlaufen unter dem Bild des *diffusen Alveolarschadens*. Die *Letalität* beträgt bei sonst Gesunden und rechtzeitiger effektiver Therapie um 10%, bei geschwächten Patienten bis 25%.

*Morphologisch*<sup>23,81,136,199</sup> ist die Legionellenpneumonie *fibrinös-eitrig, kleinherdig* mit *Konfluenzneigung*, häufig besteht eine *fibrinöse Begleitpleuritis*. Es treten *Nekrosen der Alveolarwände* auf, auch die Bronchioli respiratorii sind befallen. In den Alveolarräumen liegen *eiweißhaltige Detritusmassen*, auch *Fibrin, Leukozyten* und meist reichlich *Makrophagen*. In etwa einem Viertel der Fälle bilden sich *Abszesse*.

- *Pontiac-Fieber: Legionella-ähnliche Bakterien*, darunter *L. feeleeii* und *pittsburgensis*, wurden nachgewiesen. Erstere können das Pontiac-Fieber, eine *grippeähnliche Erkrankung ohne Pneumonie* von meist leichtem, 1- bis 2tägigem Verlauf, hervorrufen.

**Sonstige seltene Herdpneumonien.** Manche der hier genannten Pneumonien haben fast nur noch historische Bedeutung.

- *Meningokokkenpneumonie:* Sie schließt sich gewöhnlich an eine *Virusinfektion* an; eine Meningitis kann vorausgehen oder der Pneumonie folgen<sup>10</sup>.

*Morphologisch* liegt gewöhnlich eine *lobuläre, selten lobäre Pneumonie* vor. In Bronchien, Bronchiolen und in den Alveolarräumen liegt ein *leukozytenreiches Exsudat*. Die gramnegativen Diplokokken sind intrazellulär in den Leukozyten nachzuweisen. Die *Pleura* ist nur selten beteiligt.

- *Pestpneumonie: Yersinia pestis*, ein gramnegatives Stäbchenbakterium, wird über *Flöhe* von infizierten Ratten, in Epidemiezeiten auch *aerogen von Mensch zu Mensch* übertragen. Bei der *Bubonepest* wird die Lunge auf dem hämatogenen Weg infiziert. Die Pest tritt nur noch selten in *Endemieherden* in *Asien* und *Afrika* auf.

*Morphologisch* entsteht die Pestpneumonie aus *lobulären Herden*, die zu *lobären Herden* konfluieren<sup>7,10</sup>. Auf der Schnittfläche sind die Herdzentren graurot, von hämorrhagisch-ödematösen Randsäumen umgeben. *Mikroskopisch* werden *bakterienreiche hämorrhagisch-nekrotische Herde* gefunden, die in *Abszesse* übergehen können.

- *Milzbrandpneumonie:* Die Infektion mit *B. anthracis* bzw. seinen Sporen erfolgt *aerogen*. Infektionsgefährdung besteht bei Arbeiten mit *infizierten Fellen, Wolle* oder *Hadern*; betroffene Regionen sind heute Nord- und Südafrika, der mittlere Osten und Indien<sup>10</sup>. Die *Sporen* werden *phagozytiert* und in die *Hiluslymphknoten* transportiert. Hier entwickeln sich die vegetativen Formen, die dann in den Blutstrom eingeschwemmt werden. Auch von kutanen Herden kann eine *hämatogene Ausbreitung* ausgehen.



*Morphologisch* liegt eine *lobulär-konfluierende*, ausgesprochen *hämorrhagische Herdpneumonie* vor; die 2–4 µm großen, grampositiven Stäbchen sind in der Ödemflüssigkeit leicht nachweisbar. Auch bei dieser Pneumonie pflegen sich später *Nekrosen* zu entwickeln.

- *Pneumonie bei Tularämie*: Die Lunge ist bei der Tularämie in etwa 18–36% mitbeteiligt<sup>10</sup>. Die Infektion wird von *wildlebenden Tieren* (*Kaninchen, Hasen, Füchsen*) übertragen. Zur Sicherung der Diagnose ist die Bestimmung des *Agglutinationstiters* auf den Erreger erforderlich.

*Morphologisch* bestehen grauweiße, feste oder einschmelzende Herde und eine nekrotisierende Begleitlymphadenitis. Man findet ein fibrinöses Exsudat mit Lymphozyten und mononukleären Zellen, insbesondere großen Histiozyten mit hellem Zytoplasma, sowie Nekrosen; auch epitheloide Granulome können sich entwickeln, die zentrale Nekrosen aufweisen.

- *Rotz pneumoniae*: Die Übertragung erfolgt leicht von *infigierten Pferden*. *Actinobacillus mallei* ist ein den Tuberkulosebakterien ähnliches, gramnegatives Stäbchen.

*Morphologisch* können *miliare Herde* oder bis nahezu *lobäre käsige-bröckelige Infiltrate* entstehen, die an eine käsige Pneumonie erinnern. In anderen Fällen bilden sich multiple, *bis kirschgroße*, besonders in den Unterlappen lokalisierte *Abszesse*.

**Pneumonien durch „ungewöhnliche bakterielle Erreger“.** Systematische Untersuchungen haben in den letzten 10–20 Jahren zunehmend *gramnegative Bakterien* als „ungewöhnliche Pneumonieerreger“ ergeben<sup>33,64,109,125,168,179</sup>. Sie spielen v.a. bei den *sekundären Pneumonien* und *im Rahmen der Hospitalismuserkrankung* eine Rolle.

- *Haemophilus influenzae-Pneumonie*: Sie kommt besonders im *Säuglings- und Kindesalter* vor, seltener bei Erwachsenen, bei denen die Erreger in der Ätiologie der chronischen Bronchitis (▷ S. 567) Bedeutung haben. Es handelt sich um Saprophyten des Nasen-Rachen-Raumes.

In Fällen *akuter Bronchitis* mit Befall durch *H. influenzae* sind Bakterien in dem von Leukozyten durchwanderten Epithel und unter der Basalmembran nachweisbar<sup>95</sup>; in der Tunica propria besteht eine gemischte leukozytär-lymphozytäre Infiltration.

Ein *typisches morphologisches Bild* der Pneumonie besteht nicht. Meist liegt eine uncharakteristische Herdpneumonie vor, selten sind lobäre abszedierende Formen. Es besteht meist eine *eitrige Bronchitis* und *Peribronchitis*, z.T. auch *Bronchiolitis obliterans*; es können sich *sekundäre Bronchiektasen* entwickeln.

- *Salmonellenpneumonie*: Sie entsteht überwiegend *hämatogen* und ist *sehr selten*<sup>10,109</sup>. Die *Morphologie* ist *uncharakteristisch*. Entzündliche Gefäßwand-

infiltrate können auftreten, Thrombose mit Nekrosen folgen.

- *Escherichia coli-Pneumonie*: Sie soll besonders bei *Neugeborenen* vorkommen, wenn die Amnionflüssigkeit infiziert war<sup>10</sup>. Nach breiter Anwendung der Chemotherapie ist heute ihr Vorkommen auch bei Erwachsenen nicht mehr zu bestreiten<sup>109</sup>. *Morphologisch* bilden sich keine charakteristischen Substrate; *Pleuraempyeme* sollen als *relativ häufige Komplikation* auftreten<sup>183</sup>.
- *Pseudomonas aeruginosa-Pneumonie*: Sie sind als *besonders gefährlich* anzusehen. Sie stellen einen hohen Anteil an den Fällen von *infektiösen Hospitalismuserkrankungen*, treten auch im *Erwachsenenalter* auf und haben eine *hohe Letalität*<sup>201</sup>. *Pseudomonas aeruginosa* (*B. pyocyaneum*) kommt *saprophytär im Nasen-Rachen-Raum* vor und ist fakultativ pathogen. Neben den Atemorganen können auch der Magen-Darm-Trakt, die Meningen, Harnwege, Haut, Knochen und Gelenke erkranken<sup>109</sup>.

*Morphologisch* findet man teils infarktähnliche *hämorrhagische Herde* in den Lungen, auch mit *Pleurablutungen*, teils gelbliche, unregelmäßig begrenzte, festere Herde mit hämorrhagischem Randsaum, gelegentlich auch gelatinösem und nekrotischem Zentrum. Die Bronchialschleimhaut ist gerötet, in den Lichtungen liegt schaumige Flüssigkeit. *Mikroskopisch* besteht ein *leukozytenreiches Exsudat* in den Alveolarräumen, umgeben von einer fibrinösen und *hämorrhagischen Randzone*. Herdzentrale *Nekrosen* treten auf. Der *Gefäßbefall* bewirkt ausgedehntere Nekrosen, denen auch das entzündliche Exsudat verfällt. Besonders charakteristisch sind die *hämorrhagischen Randsäume*<sup>10</sup>. Auch die kleinen Bronchien und Bronchiolen sind häufig mit in die Nekrose einbezogen, in den größeren Bronchien finden sich entzündliche Wandveränderungen und häufiger Epithelmetaplasien.

**Aspirationspneumonie.** Diese Pneumonie ist durch die *Aspiration von Mageninhalt* gekennzeichnet, die zu *peptischen Nekrosen* führt. Sie ist demnach pathogenetisch definiert. Hauptlokalisation sind die *Lungenunterlappen*, besonders der rechte. Aspirationspneumonien machen *etwa 10% aller sekundären Pneumonien* aus<sup>125</sup> und werden besonders unter Intensivtherapie beobachtet. Das Erregerspektrum wechselt je nach der Bakterienflora des Nasen-Rachen-Raumes. Es ist in neuerer Zeit eine Verschiebung zu gramnegativen Bakterien mit vermehrtem Auftreten von *Enterobakter* und *Pseudomonas aeruginosa* eingetreten, die sich innerhalb weniger Tage nach Krankenhausaufnahme ergibt und besonders Patienten mit Diabetes, Leberzirrhose, Epilepsie und Drogensüchtige befällt. *Nekrose* und *Mischinfektionen* begünstigen das Wachstum von Fäulnisbakterien und den *gangränösen Zerfall* des Lungengewebes (▷ S. 629).

In der Nekrose liegen die Bakterien oft in größeren Haufen und Rasen vor, auch findet man häufig noch *aspirierte Speiseartikel*. Der Zerfall schreitet postmortal fort, so daß die Herde bei der Obduktion meist größer erscheinen als sie intravital waren.

**Anaerobierpneumonien.** Prädisponierend können auch hier einerseits *Aspirationen* sein, z. B. bei Narkosen, Alkoholismus, ösophagealen Schluckstörungen, Tonsillektomien, andererseits auch *allgemeine Abwehrschwäche*, z. B. bei Diabetes, Tumorleiden, Immunsuppression oder Kortikoidmedikation<sup>15,196</sup>. Sie kommen weiterhin bei *extrapulmonalen Anaerobierinfektionen* wie Periodontitis, Sinusitis/Otitis, intraperitonealen Eiterungen oder Endokarditis vor. Auch hier sind *Patienten auf Intensivstationen besonders betroffen*.

Die spezifische *Diagnose ist nur durch Erregernachweis* zu führen, der nur an geeignetem Material, z. B. auch bei der Obduktion gewonnenem Abszeßinhalt oder Lungengewebe, möglich ist. In etwa 3/4 aller Fälle liegt ein *Keimgemisch* von 2–9 anaeroben und gelegentlich auch einzelnen aeroben Spezies vor; am häufigsten werden Keime aus der Gruppe der *Bacteroidaceae* (*Sphaerophorus necrophorus*, *Fusobakterien*, *Bacteroides fragilis* und *oralis*) sowie *Peptococcoceae* (*Peptostreptococcus anaerobius* u. a.), auch *mikroaerophile Streptokokken* nachgewiesen<sup>196</sup>.

Typische morphologische Befunde bestehen nicht. Es liegen *eitrige nekrotisierende Pneumonien* vor. Bei akutem, rasch tödlichem Verlauf können große Lungenabschnitte zerstört werden. Bei den *chronischen Verläufen* kommen meist subpleurale, subsegmental oder segmental angeordnete *Abszesse* vor. Vernarbung nach Kavernisierung ist möglich. *Pleuraempyeme* sind mit etwa 40% häufige Komplikationen.

## Chronische alveoläre Pneumonien

### Verzögerte Pneumonielösung

- **Pathogenese:** Die Lösung der alveolären pneumonischen Exsudate unterliegt individuellen Schwankungen. Einflüsse des *Alters* und der *Abwehrlage* spielen dabei eine Rolle; auch kann die Resorption in strukturgestörten Lungen, z. B. bei Emphysem, durch eine relativ verkleinerte Resorptionsfläche eingeschränkt sein<sup>90</sup>.

Bei Pneumonieresten 4 Wochen nach Entfieberung spricht man von *verzögerter Lösung*, nach 6 Wochen von *chronischer Pneumonie*<sup>109</sup>.

Die Frage, ob Lösungsverzögerungen und chronische Pneumonien unter der *Chemotherapie* häufiger geworden sind, wird unterschiedlich beantwortet. Nach pathologisch-anatomischen Befunden haben sie zumindest bei den Lobärpneumonien zugehört. Als Erklärung wird eine *rasche Kupierung der akuten Entzündungserscheinungen* mit er-

heblicher *Minderung der Leukozyteneinwanderung* in das Exsudat diskutiert<sup>10,76,90,109,136</sup>. Möglicherweise kommt auch eine *Störung der immunologischen Abläufe* in Betracht.

- **Morphologie:** Das ungelöste Fibrin wird durch ein *Granulationsgewebe* aufgeschlossen und organisiert, das von den Bronchioli respiratorii in die Alveolarräume vorwächst<sup>74</sup>. Der Prozeß geht in eine narbige Verödung des Lungengewebes über, das eine graurote bis grauweißliche Schnittfläche und derbe fleischige Konsistenz (*Karnifikation*) annimmt (▷ Abb. 6.32 e).

**Karnifizierende Pneumonie.** Diese Form der chronischen Pneumonie wird als postpneumonische chronische Pneumonie („*Metapneumonie*“) bezeichnet<sup>74,109,188</sup> und den chronischen, oft poststenotischen Begleitpneumonien, z. B. bei Bronchialtumoren, Bronchiektasen oder Infarkten, gegenübergestellt. Die sog. primären chronischen Pneumonien entsprechen meist interstitiellen Pneumonien (▷ S. 634).

- Nach Lobärpneumonien können *ganze Lungenlappen* karnifiziert und von der Funktion ausgeschlossen sein; sekundäre Bronchiektasen können sich in ihnen entwickeln; nicht selten wird eine Resektion erforderlich<sup>159</sup>.
- In anderen Fällen bleiben nur *herdförmige Karnifikationen* zurück, die aber auch Residuen von alveolären Herdpneumonien sein können.
- *Pleuraschwarten* und ggf. *alte Empyemreste* stellen weitere funktionsmindernde narbige Residuen dar (▷ Kap. Pleura), die ggf. einer operativen Dekortikation zugeführt werden können.
- Im Falle der *Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie* (BOOP, ▷ S. 572, 636) wird überwiegend angenommen, daß die Fibrosierung im azinuszentralen alveolären Bereich beginnt und nicht wie bei der üblichen Bronchiolitis obliterans auf einem primären Wandschaden der lobulären und terminalen Bronchiolen beruht.

## Lungenabszeß

Lungenabszesse sind *herdförmige abgegrenzte eitrige Einschmelzungen* des Lungengewebes.

**Ätiologie, Pathogenese.** Lungenabszesse entstehen in erster Linie aus *einschmelzender Pneumonie*, 8–13% der solitären Abszesse aus Lobärpneumonien<sup>7</sup>; *Staphylokokkenpneumonien* neigen von sich aus zur Abszedierung. In anderen Fällen spielen *ischämische Infarzierungen nach Thrombosierung* eine Rolle. *Multiple Abszesse* entstehen v. a. bei hämatogener Infektion. Weitere Ursachen sind *poststenotische Pneumonien*, *Fremdkörperaspirationen* oder *Infarkt-pneumonien*; auch können Abszesse durch Trauma bedingt sein. Die Abszedierungen haben zumindest bei Lo-

bärrpneumonien unter der Chemotherapie leicht zugenommen<sup>109</sup>.

**Morphologie, Verlauf.** Die Abszesse enthalten rahmigen, meist geruchlosen Eiter, in dem Reste von Lungengewebe enthalten sind. Meist findet man reichlich Bakterienhaufen.

Nach Bronchusanschluß entsteht unter Abhusten eine Abszeßhöhle. Sie wird von einer breiten pyogenen Membran ausgekleidet. Die Abszeßwand, die zunächst aus pneumonisch infiltriertem Lungengewebe besteht, wird allmählich fibrös umgewandelt, so daß der Abszeß schließlich eine derbe Wand erhält (▷ Abb. 6.33 a). Subpleural lokalisierte Abszesse können in die Pleurahöhle einbrechen und zum Pleuraempyem führen. Eine weitere wichtige Komplikation sind Blutungen aus nicht obliterierten Gefäßen der Abszeßwand.

Entleerte frische Abszesse können kollabieren und vernarben, ältere, derbwandige nicht mehr. Bei sog. offener Heilung ist die Narbengewebskapsel oft von einem aus dem Drainagebronchus vorgewachsenen metaplastischen Plattenepithel ausgekleidet. Oft ist eine chirurgische Therapie angezeigt<sup>159</sup>, zumal sich klinisch bei älteren Patienten häufig die Differentialdiagnose zu einem zentral zerfallenden Tumor ergibt.

## Lungengangrän

Die Lungengangrän ist seltener als der Lungenabszeß. Sie kommt durch jauchigen Zerfall von Lungengewebe zustande, das zu einem schmierigen, graugrünlichen bis schwärzlichen, faulig stinkenden Brei zerfällt<sup>7,15,109,136</sup>. Meist findet sich ein Bakteriengemisch, das insbesondere auch anaerobe Keime enthält.

Ursache ist oft eine Aspiration, die gewebserstörenden Magensaft oder aus gangränösen Prozessen in Mund, Nase und Rachen die zersetzende Erregerflora in das Lungengewebe einbringt. In anderen Fällen kommt es zur sekundären Infektion von Lungennekrosen mit Fäulnisregern. Besonders gefährdet sind in ihrer Abwehrlage durch Vorerkrankungen, Intoxikationen oder immunsuppressive Therapie geschädigte Personen.

## Interstitielle Pneumonien und Fibrosen

**Allgemeines.** Viele interstitielle Pneumonien waren zunächst im wesentlichen nur in ihren weitgehend uncharakteristischen Spätstadien als Lungenfibrosen aus Obduktionsbefunden bekannt (▷ S. 640). Erst mit der systematischen Anwendung von Lungenbiopsien konnten Differenzierungen getroffen und unter Berücksichtigung der klinischen Daten Aussagen über Ätiologie und Prognose gewonnen werden<sup>9,193</sup>. Neuerdings hat in der Klinik die Lavage-Technik differentialdiagnostische Bedeutung gewonnen<sup>43</sup>.

Dennoch stößt eine Klassifikation der vorwiegend interstitiellen entzündlichen Prozesse auf noch größeres Schwierigkeiten als bei den alveolären Pneumonien<sup>114,159</sup>.

**Terminologie, Klassifikation, Ätiologie.** Nicht nur die Klassifikation, selbst die Terminologie ist verwirrend<sup>9,10,47,56,83,95,98,148,160</sup>. Die Begriffe „idiopathische pulmonale Fibrose“ (IPF), „usual interstitial pneumonia“ (UIP), „cryptogenic fibrosing alveolitis“ (CFA) und „diffuse fibrosing alveolitis“ (DFA) werden synonym gebraucht. Gebräuchlich ist auch v.a. im deutschen Schrifttum noch der Begriff „Hamman-Rich-Syndrom“ in Übertragung der von diesen Autoren zunächst beschriebenen akuten, in Fibrose endenden Verläufe<sup>84</sup> auf die chronischen Fälle.

- Die akuten interstitiellen Pneumonien werden nicht selten mit Viruspneumonien gleichgesetzt (▷ S. 631); man muß ihnen aber außer den infektiösen Prozessen zumindest auch Fälle chemisch, toxisch, physikalisch oder immunologisch ausgelöster akuter diffuser Alveolarschäden hinzurechnen („acute lung injury pattern“<sup>9</sup>).
- Bei den chronischen Formen ist in knapp der Hälfte der Fälle eine ätiologische Zuordnung möglich, z.B. in einem sehr großen Krankengut von 1110 Patienten mit Alveolitis bzw. Lungenfibrosen<sup>114</sup> in 485 Fällen (43,7%), wobei sich die Zuordnung zu einer exogen-allergischen Alveolitis in 308 Fällen, zu dem Formenkreis der „Kollagenosen“ (besonders Sklerodermien und rheumatoider Arthritis) in 88 Fällen, Schädigungen durch Mineralien (Asbest, Hartmetall, Elektroschweißer) in 52 Fällen, durch Medikamente, besonders Zytostatika, in 12 Fällen, sonstige Schädigungen (Strahlung, Gase etc.) in 25 Fällen ergab.
- Nach Abtrennung dieser ätiologisch definierbaren Fälle verbleibt die große Gruppe der „idiopathischen“ interstitiellen Pneumonien bzw. Lungenfibrosen, für die nur eine beschreibende Klassifikation nach vorwiegend morphologischen Gesichtspunkten herangezogen werden kann. Hier bewährt sich nach wie vor der erste umfassende Ansatz der Einteilung der interstitiellen Pneumonien nach Liebow<sup>115,117</sup>, der bisher nur einiger Korrekturen bedurfte.
- Im Endstadium der voll entwickelten „ausgebrannten“ Fibrose sind die spezifischen Züge des floriden Prozesses weitgehend geschwunden; nur teilweise ist aus dem Fibrosemuster noch eine gewisse, sehr begrenzte Differenzierung möglich.

### Akute interstitielle Pneumonien, sog. atypische Pneumonien

**Mykoplasmenpneumonie.** Sie ist mit 30–50% die häufigste der – nach klinischen Gesichtspunkten – atypischen Pneumonien, die nach Einführung der Chemotherapie relativ an Häufigkeit zugenommen haben<sup>125</sup>. Die Infektion, die einen engen Kontakt vor-

aussetzt, erfolgt meist *aerogen*, gewöhnlich in den Atemwegen, wo die Erreger im Epithel nachgewiesen werden und sich vermehren<sup>40</sup>. *Kinder* erkranken am häufigsten. Nur in 5–10% der Fälle entwickelt sich eine Pneumonie, besonders bei älteren Patienten, bei denen sie etwa 15% aller Pneumonien ausmachen soll<sup>133</sup>. Es kann zur *Exazerbation eines Asthma* oder einer *chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung* kommen.

Der Erreger, *Mycoplasma pneumoniae*, nach dem Erstbeschreiber<sup>53</sup> auch als *Eaton-Agens* bezeichnet, steht zwischen den Bakterien und Viren<sup>197</sup>, er kann mit immunfluoreszenzmikroskopischer Technik im Bronchialepithel nachgewiesen werden<sup>10</sup>.

*Morphologisch* ergeben sich *unspezifische Befunde*<sup>7,10,109,133,136</sup>. Die *Lungen* werden öfter *unilateral*, *lobär* besonders in den Unterlappen befallen, sie sind *blut- und flüssigkeitsreich* mit herdförmigen, auch *pleuralen Blutungen*. Die Schleimhäute der kleinen Bronchien sind geschwollen, ihre Lichtungen mit eitrigem Schleim gefüllt. *Mikroskopisch* findet man *Ödem* mit Erythrozyten und Makrophagen, z.T. *hyaline Membranen*. Die vorwiegend *lymphozytären Infiltrate* sind peribronchiolär und intralobulär ausgebreitet. Es können sich herdförmige *Alveolarwandfibrosen* mit kubischer Alveolarepitheltransformation entwickeln, häufig entstehen Pleuraadhäsionen.

Als *Komplikationen* kommen *Otitis, Meningitis, Enzephalitis, Erythema nodosum, Stevens-Johnson-Syndrom, hämolytische Anämien*, auch *akute Pankreatitis* mit nachfolgendem Diabetes vor. Die *Letalität* liegt unter 1%; der Tod ist meist Folge einer Meningoenzephalitis.

**Ornithose-/Psittakosepneumonie.** Erreger ist *Chlamydia ornithosis* bzw. *psittaci*, der ebenfalls eine Zwischenstellung zwischen Bakterien und Viren einnimmt und sich nur intrazellulär vermehrt<sup>197</sup>. Er ist 0,2–0,35 µm groß und mit Giemsa anfärbbar<sup>71</sup>. *Reservoir* sind *Wild-, Zug- und Nutzvögel*, die latent erkranken, z.B. *Enten, Tauben, Puten, Wellensittiche* und *Papageien*. Die Infektion erfolgt meist durch *erregerhaltigen Staub*. Übertragungen von Mensch zu Mensch kommen kaum vor. Die *Inkubationszeit* beträgt 1–2 Wochen. Man beobachtet *grippale, typhoide* (meist ebenfalls mit Lungenbeteiligung) und *pneumonische Verläufe*.

*Morphologisch* sind die Befunde meist uncharakteristisch<sup>10,109,133,136</sup>. Die Ausbreitung ist öfter *unilateral, segmental bis lobär*, öfter besteht ein mäßig reichlicher *Pleuraerguß*. *Mikroskopisch* folgt einer geringen intraalveolären Exsudation die *interstitielle entzündliche Infiltration* aus mononukleären Zellen und wenigen Leukozyten, die sich im peribronchovasalen Bindegewebe auf die Lobuli ausbreitet. Das *Bronchialepithel* wird *nekrotisch*. Im *Ödem* sammeln sich Fibrin, große Makrophagen und einige Erythrozyten an. Die *Erreger* können *intrazytoplasmatisch* in desquamierten Alveolarepithelien gefunden werden.

- *Chlamydia trachomatis*, ein typischer Erreger im Urogenitaltrakt Erwachsener, kann bei der Geburt auf das Neugeborene übertragen werden. Er ruft bei 10–20% der infizierten *Säuglinge* ein *Pneumonie-Syndrom* mit Husten, Dyspnoe und anhaltendem pathologischem Röntgenbefund hervor, das afebril und gutartig verläuft<sup>20,133</sup>. Einzelne *histologische Befunde* sind aus *Lungenbiopsien* bekannt geworden. Es findet sich eine *diffuse mononukleäre interstitielle Infiltration*, aber auch eine *Bronchiolitis* mit stärkerer intraalveolärer Reaktion wurde beschrieben<sup>13</sup>.

Neuerdings wurden Infektionen mit *Chl. trachomatis* mittels positiver Kultur auch bei *immunsupprimierten Erwachsenen*, teilweise in *Kombination mit Zytomegalievirus*, beobachtet, die als vorwiegend mononukleäre interstitielle und intraalveoläre Infiltrate und mit unterschiedlich ausgeprägter *Bronchiolitis* einhergehen<sup>133</sup>.

**Rickettsienpneumonie/Q-Fieber.** Rickettsien sind ebenfalls zwischen Bakterien und Viren einzuordnen. Sie können durch *blutsaugende Insekten* übertragen werden und gefährliche fieberhafte Infektionen auslösen.

Die Pneumonie bei Q-Fieber wird durch *Coxiella burneti* verursacht. Verläufe unter dem Bild eines *grippalen Infektes* dominieren, Pneumonien kommen nur bei einem kleinen Teil der Infizierten vor<sup>125,175</sup>. Der streng intrazellulär wachsende *Erreger ist nur für den Menschen pathogen*. Er kommt bei gesund erscheinenden *Rindern, Schafen und Ziegen* vor und gefährdet vorwiegend die *bäuerliche Bevölkerung* und *Schlachthauspersonal*; er wird aber auch durch *rohe Milch* und durch *Staubinfektion* ohne direkten Tierkontakt übertragen, weil die Rickettsien in eingetrockneter Form lange virulent bleiben. Übertragung von Mensch zu Mensch ist selten. Vorwiegend *jugendliche Erwachsene* erkranken. Die *Inkubation* beträgt 2–3 Wochen. *Enzephalitis, Hepatitis, Perikarditis* und *Endomyokarditis* können als *Komplikationen* auftreten. Die *Letalität* liegt unter 1%, so daß pathologisch-anatomische Befunde relativ selten erhoben werden<sup>133</sup>.

*Morphologisch*<sup>7,10,109,136,139</sup> weisen die Lungen unregelmäßige, gelegentlich *bis lobäre rote und graurötliche Herde* auf. Die interstitielle entzündliche Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen und epitheloiden Zellen geht mit einem intraalveolären Ödem einher, in dem es später zur *Fibrinabscheidung* und Einlagerung von mononukleären Zellen, Lymphozyten, wenigen Leukozyten und Erythrozyten komme. Die *Alveolarepithelien* zeigen oft ausgeprägte kubische Transformation. Adventitiell in den Bronchien und Bronchiolen entwickeln sich *Lymphfollikel*. Es kommt zur *Exsudatresorption*; einige Fälle gehen in eine *chronische Pneumonie* über.

## Viruspneumonien

**Pneumotrope Viren.** Virusinfektionen des Respirationstraktes befallen dessen unterschiedliche Regionen in unterschiedlichem Ausmaß: obere und untere Atemwege, Bronchiolen und Alveolarbereich des Lungengewebes. Die Pneumonien entwickeln sich meist herdförmig, oft in Verbindung mit einer Bronchiolitis. Das morphologische Bild ist relativ unspezifisch. Es entspricht zunächst einer akuten alveolären Schädigung mit örtlicher Zirkulationsstörung, Ödem und hyalinen Membranen, öfter auch Hämorrhagie. Es folgen eine interstitielle mononukleäre entzündliche Infiltration und eine Proliferation der Pneumozyten vom Typ II (Abb. 6.34a). Die Schädigungen des respiratorischen Epithels haben oft eine Schrittmacherfunktion für bakterielle Infektionen.

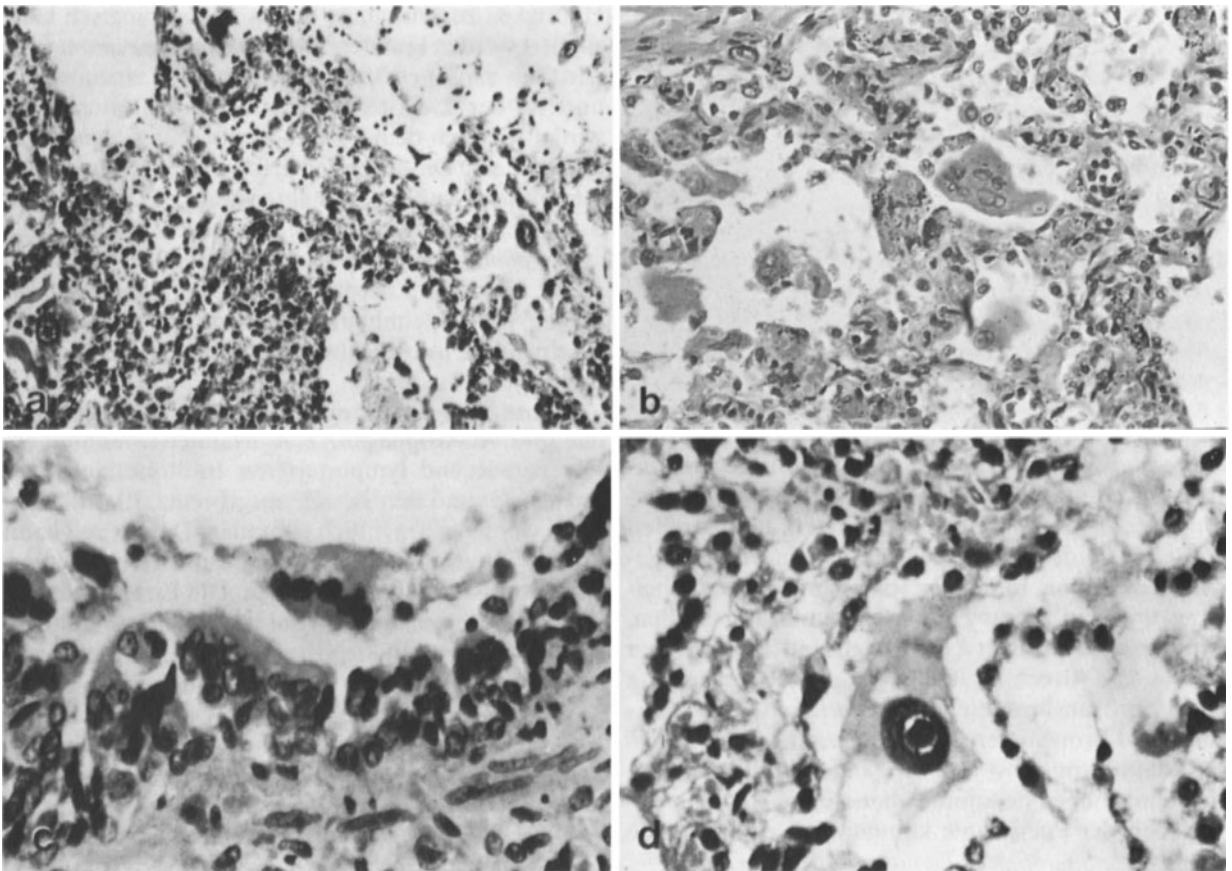
Das Auftreten von Einschlusskörpern und ggf. virusbedingten Riesenzellen kann für manche Infektionen als spezifisch gelten<sup>7,10,133,136,162,200,202</sup> (▷ S. 561). Immunhistochemische Nachweise werden durch neu entwickelte monoklonale Antikörper ständig verbessert<sup>203</sup>. Der morphologische Befund ist durch den Nachweis virusbedingter Zellschädigungen und damit

der Pathogenität der klinisch veranlaßten Viruskultur überlegen. Der Virusnachweis kann schließlich elektronenmikroskopisch geführt werden.

Virusinfektionen können die Grenzen der oben genannten Regionen überschreiten. Primäre Viruspneumonien kommen v. a. bei älteren Menschen, bei Patienten mit kardio-pulmonalen Erkrankungen und bei Immunsuppression vor.

**Grippepneumonie.** Das Grippevirus (Orthomyxovirus) kommt in den Serotypen A, B und C vor. Besondere Bedeutung haben die Subtypen A1 und A2, die in immer neuen Varianten zu Pandemien geführt haben, daneben kommen sporadische und endemische Fälle in den Wintermonaten vor. Von der Pneumonie werden v. a. Kinder und über 50jährige betroffen, die durch Vorerkrankungen besonders gefährdet sind. Die Letalität ist außerordentlich wechselnd. Der Anteil der Grippe an den Pneumonien schwankt mit den aktuellen epidemiologischen Verhältnissen stark. Drei Formen der Grippepneumonie werden unterschieden<sup>95,109</sup>:

- Die *primär-hämorrhagische Grippepneumonie* verläuft perakut, der Tod kann schon am 1. oder 2. Tag eintreten.



**Abb. 6.34a–d.** Interstitielle Viruspneumonie. **a** Viruspneumonie mit interstitiellen entzündlichen Infiltraten. Proliferation des Alveolarepithels, sog. desquamativer Reaktion und Exsudation in die Alveolarräume. H.E. 190:1. **b** Hecht-Riesenzellpneumonie

bei Masern, alveoläre Riesenzellen. H.E. 120:1. **c** Bronchialepithel bei Masern mit epithelialer Riesenzellbildung. H.E. 500:1. **d** „Eulenaugen“-Riesenzelle bei Zytomegalie. H.E. 500:1

Die Lungen sind schwer, von *Blutungsherden* durchsetzt, hinzu kommt die *Schwellung und hochrote Färbung der Schleimhäute* des Tracheobronchialbaumes (▷ S. 563; Abb. 6.13b). *Mikroskopisch* liegt das Bild eines schweren toxischen Kapillarschadens mit *aneurysmaartigen Kapillarerweiterungen, Rhaxisblutungen und hämorrhagischem Ödem* vor, auch Gefäßwandnekrosen und Thrombosen kommen vor. Die feinere Analyse deckt flächenhaften Untergang des Alveolarepithels auf<sup>162</sup>; hyaline Membranen können sich bilden (*akuter Alveolarwandschaden*).

- **Interstitielle Grippepneumonie:** Diese (zumindest nicht wesentlich bakteriell superinfizierte) Form ist vorwiegend *peribronchiolär* entwickelt, *makroskopisch* als *miliare, graue, verwaschene Herde* imponierend; die Infiltrate bestehen aus ortsständig proliferierten *Histio-, Lympho-,* einigen *Leukozyten*. Diese Form ist beim Menschen selten.
- Die *sekundär-bakterielle Grippepneumonie* ist die *häufigste Form*<sup>127</sup>. Die als zytopathischer Virusinfekt entstehenden ausgedehnten *Epithelnekrosen bahnen den Bakterien den Weg*, unter denen die *Streptokokken* in neuer Zeit von *Staphylococcus aureus* und *gramnegativen Bakterien* als häufigste Superinfektionskeime verdrängt wurden<sup>178</sup>. Art und Ausmaß der bakteriellen Infektion bestimmen das entsprechend wechselhafte Bild. Lobuläre und lobäre Ausbreitung kommen vor. Staphylokokkeninfekte neigen zur *Abszedierung*. Die *bakterielle Superinfektion* als sekundäre Pneumonie wird zur *Todesursache*.

**Pneumonien durch Paramyxoviren.** Zu den Paramyxoviren zählen das *Masernvirus*, das *RS-Virus* sowie die *4 Typen des Parainfluenzavirus*, das dem *Mumpsvirus* und dem Erreger der *atypischen Geflügelpest* nahesteht<sup>169</sup>. Ihre Bedeutung für die Lungeninfektionen ist unterschiedlich.

- **Parainfluenzapneumonie:** Diese Infektion ist beim Menschen recht selten, v.a. sind *Kinder* betroffen. Es kommt ähnlich wie bei der Grippe zu einer *Bronchitis*, die sich deszendierend bis in das Lungenparenchym ausbreiten kann. Auch hier spielen bei schweren Verläufen *bakterielle Superinfektionen* eine Rolle. Wenige Todesfälle wurden bei Kleinkindern und Säuglingen beobachtet<sup>109</sup>.
- **Newcastle disease:** Das Virus, das bei Hühnern, Wasservögeln und anderen Vögeln die atypische Geflügelpest auslöst, kann besonders durch *Schmierinfektion über die Konjunktiven*, aber auch *aerogen* auf den Menschen übertragen werden; es gibt nur sporadische Infektionen. Es entwickelt sich eine meist *einseitige Konjunktivitis*, eine *Lymphadenitis* im Halsbereich und eine *grippeähnliche Entzündung* im oberen Atemtrakt<sup>10,109,169</sup>. Selten kann es neben *zentralnervösen Störungen* zu einer nur wenige Tage dauernden, flüchtigen Pneumonie kommen. Die *Prognose* ist gut.

- **RS-Virus-Pneumonie:** Das *RS-(,respiratory-syncytial“-)Virus*, wegen der Synzytialbildung in Gewebekulturen so benannt, ist der wichtigste Erreger von Atemwegserkrankungen *in den ersten Lebensjahren*<sup>109,162,191</sup>. Etwa die Hälfte aller Kinder wird bereits im 1. Winter infiziert, bei 90–100% aller Erwachsenen sind neutralisierende Antikörper nachweisbar. Die Immunität ist nicht stabil, *Reinfektionen* sind häufig. *Erwachsene* erkranken sporadisch während der charakteristischen Winterepidemien. Das Virus, das primär im Nasen-Rachen-Raum haftet (▷ S. 528) kann sich *deszendierend* auf die *Lunge* ausbreiten. In schweren und tödlich verlaufenden Fällen findet man besonders eine *proliferative Bronchiolitis* mit lymphomonozytären Infiltraten und teils knospenartigen Epithelproliferationen mit Tendenz zur Riesenzellbildung und gelegentlich zu beobachtenden, 3–6 µm großen, azidophilen, intrazytoplasmatischen *Einschlußkörpern*; betroffen scheint besonders der Bereich der Bronchiolen, in dem Clara-Zellen überwiegen<sup>162</sup>. *Leukozytäre Reaktionen* deuten auf eine *bakterielle Superinfektion* hin, v.a. durch *H. influenzae* und *hämolytische Streptokokken*.

Die bronchioläre Obstruktion bewirkt herdförmige *akute Überblähungen des Lungengewebes* und Luftverteilungsstörungen, klinisch unter dem Bild der *spastischen Bronchitis*. Bronchiektasenentwicklung kann folgen.

Die *Letalität* liegt unter 5%.

- **Masernpneumonie:** Das Masernvirus hat eine *hohe Kontagiosität* und wird v.a. durch *Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch* übertragen. Die Allgemeinerkrankung Masern geht *regelmäßig mit katarthalschen Erscheinungen* an den Atemwegen einher, in schweren Fällen mit *pulmonalen Komplikationen*, die überzufällig häufig auch mit *zentralnervösen Komplikationen* zusammenfallen<sup>109</sup>. Die Pneumonie tritt am häufigsten gleichzeitig mit dem Exanthem auf<sup>125</sup>. Sie kommt als *primäre*, vorwiegend von den terminalen Bronchiolen aus sich peribronchiolär ausbreitende Viruspneumonie und in einer *sekundär-bakteriell überlagerten Form* vor, wobei *Staphylokokken* und *Streptokokken*, seltener *Pneumokokken* und *H. influenzae* eine Rolle spielen. Die *Letalität* wird mit 0,8 bis 5,6% angegeben, wobei ältere, v.a. aber in ihrem Immunsystem geschädigte Personen besonders gefährdet sind.

*Morphologisch* ergeben sich demnach unterschiedliche Befunde, die noch durch das wechselnde Ausmaß von *Riesenzellbildung*, insbesondere durch die diskutierten Beziehungen zur *Hecht-Riesenzellpneumonie* (Abb. 6.34b), und durch mögliche Beziehungen zu einer *Pertussisinfektion* gerade in den tödlich verlaufenden Fällen kompliziert werden<sup>10,109,133,136,162,200</sup>. *Mikroskopisch* ist die starke *Epithelhyperplasie* charakteristisch, die unter hoher Mitoserate zu mehrschichtigen *Übergangsepithel- bis Plattenepithelmetaplasien*

führt, wobei sich auch die bizarren vielkernigen Riesenzellen mit intranukleären Einschlusskörperchen entwickeln, die auch vom Alveolarepithel ausgehen können<sup>202</sup> (Abb. 6.34 a). Die *Riesenzellbildung* wird auf ein besonderes F-Antigen (sog. *Fusionsfaktor*) in der Virushülle zurückgeführt<sup>162</sup>.

- Die *bakteriellen Superinfektionen* verwischen dieses Bild der typischen Virus Pneumonie mehr oder weniger. *Abszedierungen, Pleuritis* und *Pleuraempyem* kommen vor.
- Die *chronischen Schäden der Bronchiolitis* können Ausgangspunkt für die Entwicklung frühkindlicher *Bronchiektasen* (▷ S. 572) werden, wobei den Masern neben den RS-Viren-Infektionen wegen ihrer Häufigkeit eine besondere Bedeutung zukommt.
- Die *Hecht-Riesenzellpneumonie*<sup>93</sup> wird zu dem Kreis der *Masernvirusinfektion* gerechnet. Sie entwickelt sich anscheinend auf dem Boden einer *besonderen immunologischen Situation des Wirtsorganismus*<sup>162</sup> auch ohne Ausbildung eines Hautexanthems. Sie tritt *gehäuft bei Kranken mit Störungen der Immunabwehr* auf, z.B. bei *leukämischen Kindern*. Gegen das F-Antigen wird bei einer Immunisierung kein zirkulierender Antikörper gebildet. Eine Ausbreitung durch Fusion, d.h. besonders durch Riesenzellbildung, bleibt möglich, sofern die T-Killerzellfunktion gestört ist; hierfür scheint auch die eher geringer entwickelte lymphozytäre interstitielle Begleitinfiltration gerade bei der Riesenzellpneumonie zu sprechen.
- *Mumps-Pneumonie*: Das Mumpsvirus gehört ebenfalls in die Gruppe der Myxo- bzw. Paramyxoviren. Atemwegsinfekte sind bei Mumps selten, *Pneumonien* stellen eine *Rarität* dar<sup>109</sup>.

#### DNS-Viren

- *Adenoviruspneumonie*: Von den zur Gruppe der DNS-Viren gehörigen Adenoviren sind z.Z. 41 Serotypen bekannt<sup>200</sup>, für die deutliche Unterschiede hinsichtlich der geographischen Verbreitung, des epidemiologischen Verhaltens und der Form des Krankheitsbildes bestehen<sup>109</sup>. Ob ihre im Tierversuch nachgewiesene *onkogene Potenz* auch für den Menschen Bedeutung hat, ist nicht erwiesen. Die Infektionen, oft in epidemischer Ausbreitung, verlaufen *meist als uncharakteristische Atemwegsinfekte* unterschiedlichen Schweregrades, nur *selten als Pneumonien*. Eine Mitbeteiligung der *Konjunktiven, des Magen-Darm-Traktes, der Mittelohren* und des *ZNS* kommt vor. Bei Immunsuppression werden schwerwiegende Pneumonien häufiger beobachtet. *Sekundäre bakterielle Komplikationen*, v. a. durch *Pneumokokken*, entwickeln sich am häufigsten bei *Säuglingen und Kleinkindern*. *Morphologisch*<sup>10,80,109,133,136,200</sup> findet man in den hyperämischen Lungen graurote bis graugelbliche, unregelmäßige Herde, in der Bronchialschleimhaut Ulzerationen; nicht selten besteht eine fibrinöse Pleuritis. Herdförmige Überblähungen subpleural, gelegent-

lich interstitielles Emphysem, kommen vor. *Mikroskopisch* fallen ausgedehnte *Nekrosen des Bronchialepithels* besonders in den peripheren Abschnitten auf; dabei bestehen in der Bronchialwand und *peribronchial lympho-plasmazelluläre und mononukleäre Infiltrate*, die sich auf die Alveolarwände vorschieben. Der zytopathische Viruseffekt wird an den konstant auftretenden Nekrosen und an der Bildung ein- bis zweikerniger *Riesenzellen* mit Giemsa-positiven intranukleären *Einschlusskörpern* deutlich, die bis 5 µm groß werden können<sup>202</sup>. Aus den Nekrosen werden Viren in großem Umfange frei und scheinen unter besonderen, noch unbekanntem Bedingungen eine örtlich destruktive Immunreaktion auslösen zu können<sup>162</sup>.

Aus den Epithelnekrosen in den Bronchiolen kann eine *Bronchiolitis obliterans* resultieren. Die Regeneration erfolgt oft über eine Plattenepithelmetaplasie. Auch hier ist eine spätere Entwicklung von Bronchiektasen möglich.

- *Pulmonale Zytomegalie*: Das Zytomegalievirus ist nur fakultativ pathogen. Weiteres ▷ S. 642.

#### Sonstige Virus Pneumonien

- Die *Varizellenpneumonie* wird durch das *Herpesvirus varicellae (DNS-Virus)* ausgelöst, das dem Herpesvirus hominis eng verwandt, dessen Pathogenität aber sehr unterschiedlich ist<sup>109</sup>.
  - *Infektionen mit Herpes-simplex-hominis* bleiben gewöhnlich lokalisiert, die Atemwege und Lungen werden nur bei Herpes generalisatus äußerst selten befallen. Die einkernigen Riesenzellen mit Kerneinschlusskörper sind nicht für diese Infektion pathognomonisch<sup>202</sup>.
  - *Herpes-varicellae-Infektionen* verlaufen bei etwa 70% symptomatisch. Bei *Windpocken* der Kinder tritt eine Pneumonie bei etwa 1%, bei Erwachsenen bei bis zu 50% auf, hier besonders bei reduzierter Abwehrlage<sup>109</sup>. Die *Prognose* der Pneumonie ist im allgemeinen gut, doch wird bei schwer vorgeschädigten Personen mit einer Letalität um 17%, bei Schwangeren bis 44% gerechnet<sup>178</sup>. *Morphologisch* finden sich herdförmige, besonders peribronchioläre, vorwiegend mononukleäre Infiltrate, in den Alveolen liegt ein fibrinöses und z.T. hämorrhagisches Exsudat, auch können hyaline Membranen entwickelt sein. Es bilden sich Nekrosen, die später fibrös abgekapselt werden und verkalken können<sup>10</sup>.
- *Lungenveränderungen bei Infektionen mit Picornaviren*: Zu den Picornaviren zählen die *Rhinoviren* sowie die *Enteroviren* (Polio-, Coxsackie- und Echoviren).
  - *Rhinoviren* sind vorwiegend Auslöser des *banalen Schnupfens* („common cold“). Zahlreiche Virustypen sind bekannt<sup>126</sup>. Die ätiologische Differenzierung ist sehr schwierig. Pneumonien entstehen wohl fast ausschließlich

durch *bakterielle Superinfektionen*, denen das Virus den Weg bahnt.

- *Enterovirusinfektionen* verlaufen gewöhnlich als *Schnupfen* oder *leicht fieberhafter grippaler Infekt*. *Viruspneumonien* entstehen nur *selten*, besonders durch bestimmte Typen der *Echo-* und *Coxsackieviren*<sup>109</sup>.
- *Reovirusinfektionen*: Infiziert werden wohl v.a. *Kleinkinder*; 80% der Erwachsenen besitzen Antikörper. *Fäkal-orale Schmierinfektionen* spielen die Hauptrolle. Es entwickeln sich *uncharakteristische Erkrankungen* mit Fieber, Erbrechen, Durchfall und Schnupfen; gelegentlich treten schwere Erkrankungen mit *Myokarditis*, *Hepatitis*, *Enzephalitis* und v.a. *Pneumonie* auf<sup>109</sup>. Die Lungenherde zeigen *interstitielle plasmazelluläre und mononukleäre Infiltrate* und *mehrkernige alveoläre Riesenzellen ohne Einschlusskörper*<sup>202</sup>.
- Bei *sonstigen Viruserkrankungen* werden vereinzelt Lungenbeteiligungen bei Viren der *Pockengruppe* (besonders *Variola maior*), als Impfkomplication nach *Vakziniaapplikation*, bei Infektion mit Viren der *Arbovirusgruppe* und bei *lymphozytärer Choriomeningitis*, schließlich auch bei den fraglichen Viruserkrankungen der *infektiösen Mononukleose* und bei der *Katzenkratzkrankheit* beschrieben<sup>109</sup>.

## Chronische interstitielle Pneumonien

**Definition.** Chronische interstitielle Pneumonien sind *protrahiert verlaufende, vorwiegend im bindegewebigen Lungengerüst ablaufende Entzündungen* („*connective tissue disease*“<sup>56,129,176</sup>; „*infiltrative lung disease*“<sup>38</sup>) unterschiedlicher, oft auch unbekannter Ätiologie, die gewöhnlich in einer *Lungenfibrose* enden. *Klinisch* ist ihr Beginn oft unmerklich mit einer allmählich zunehmenden *Dyspnoe* als Frühsymptom und *kardio-respiratorische Insuffizienz* in der Terminalphase.

**Ätiologische Differenzierung.** Eine grobe, insgesamt unbefriedigende und diskutabile Einteilung kann folgendermaßen vorgenommen werden:

- Chronische *Narbenstadien akuter Viruspneumonien* nachgewiesener Ätiologie;
- zur Fibrose führende *Lungenbeteiligung an Systemerkrankungen*, besonders bei *Rheumatismus* und sog. *Kollagenosen*;
- Lungenfibrosen als *Folge bekannter toxischer, physikalischer, chemischer Schädigungen des Lungengewebes* wie z.B. *Strahlenpneumonie* (▷ S. 638), *gewerbliche Schäden* durch Gase, Stäube, Dämpfe (▷ S. 671, S. 680), auch *immunologisch ausgelöster Schädigungen* (z.B. *Transplantationslunge*, ▷ S. 642);
- Lungenfibrose *aus vernarbenden Granulomatosen* wie *Sarkoidose*, *exogen-allergischer Alveolitis* mit

sarkoidähnlicher Reaktion, Immunvaskulitiden; die *Tuberkulose*, die ebenfalls zu erheblichen Fibrosierungen führen kann, ist hier ausgenommen (▷ S. 669);

- „*idiopathische*“ („*kryptogenetische*“), d.h. in ihrer Ätiologie unbekannte Fälle chronischer interstitieller Pneumonie und Fibrose.

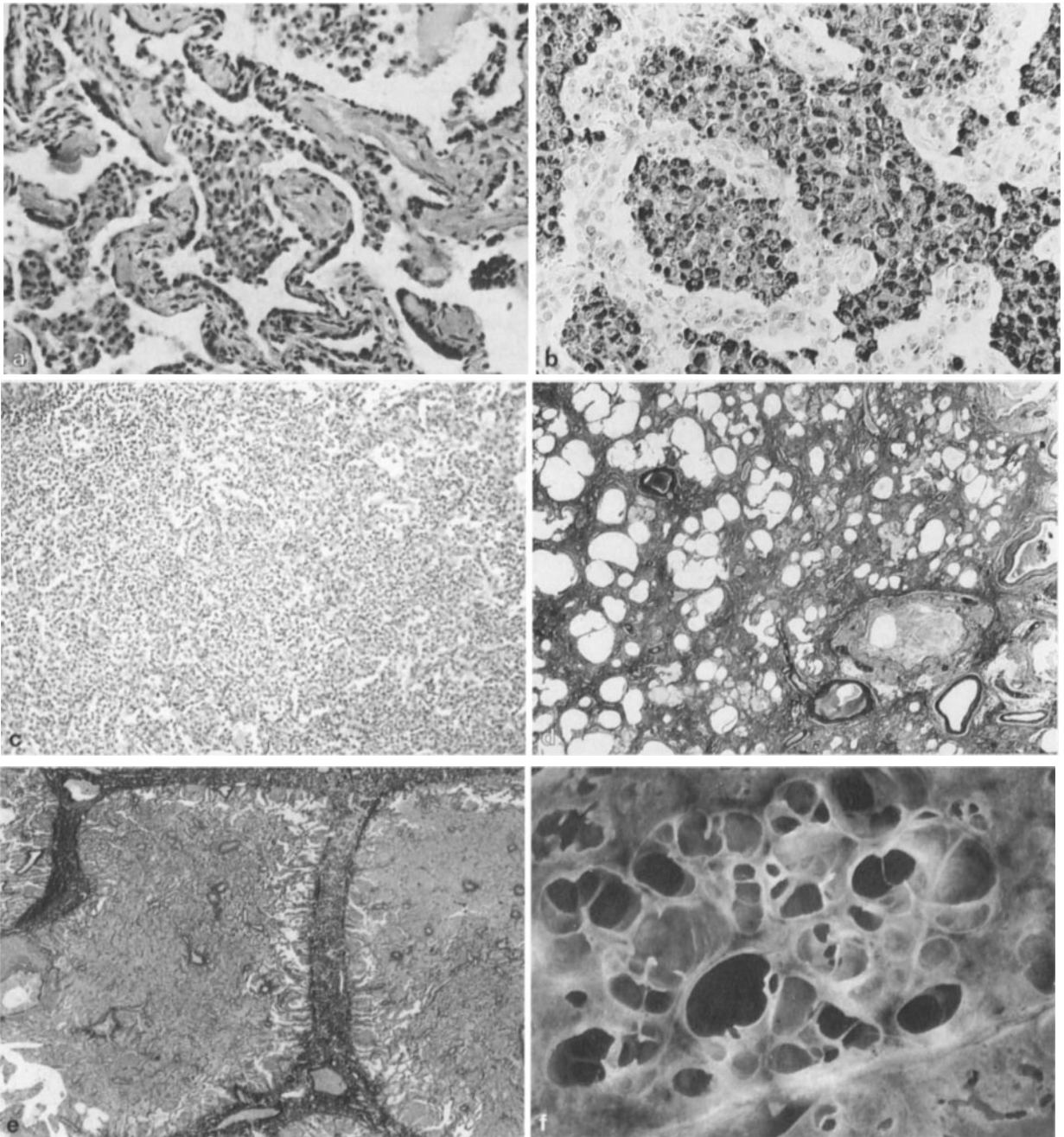
In jedem Fall einer „idiopathischen“ Erkrankung sollte mit allen Mitteln nach einer möglichen Ätiologie gefahndet werden.

**Morphologische Grundreaktionen.** Die Reaktionsbreite des Lungengewebes ist durch dessen Struktur und zelluläre Zusammensetzung begrenzt. Ganz generell lassen sich *zwei Grundreaktionen* unterscheiden:

- Bei der *muralen Form* herrschen *interstitielle entzündliche Infiltrate* vor, die nicht nur in den *Alveolarsepten*, sondern öfter auch im *peribronchiolovasalen Bindegewebe* ausgebreitet sind. Die einsetzende Fibrosierung läuft vorwiegend im Bindegewebe ab und folgt dem ursprünglichen Muster der Entzündung.
- Bei der *luminalen Form* kommt es zur Ansammlung großer mononukleärer Zellen im *Alveolarraum* und meist deutlichen *Proliferation von Pneumozyten des Typ II*. Die intraalveolär liegenden Zellen, zunächst als abgestoßene Pneumozyten gedeutet („*desquamative*“ *interstitielle Pneumonie*<sup>121</sup>), haben sich jedoch als *Alveolarmakrophagen* erwiesen, die z.T. auch *Surfactantbestandteile phagozytiert* haben. Es kann sich daraus eine „*zwiebelschalenartige*“ *intraluminalen Fibrosierung* entwickeln. Septale Infiltration und Fibrosierung bleiben gering.
- *Sonstige weitere Befunde* erlauben eine weitere Differenzierung aufgrund des histologischen Bildes, so das Auftreten von *Riesenzellen im Alveolarraum*, eine *starke lymphozytäre Reaktion* mit Bildung von Follikeln oder das *Vorkommen obliterativer Bronchiolitis*. Sie haben zu der ursprünglichen Einteilung der interstitiellen Pneumonien von *Liebow*<sup>115,117</sup> geführt, doch können diese nicht alle als pathogenetische oder gar ätiologisch begründete Entitäten gewertet werden. Charakteristisch sind v.a. die oft von Ort zu Ort wechselnden Formen der entzündlichen Reaktion und Fibrosierungsmuster, auch das Nebeneinander älterer und frischer Läsionen.
- Abgesehen von der interstitiellen und im allgemeinen wesentlich weniger hervortretenden intraluminalen Fibrosierung tragen offenbar auch *Störungen der Surfactantwirkung* mit Atelektase und Alveolarkollaps bei, die zu örtlicher *atelektatischer Induration* führen.

Eine ausführliche und übersichtliche Darstellung der Pathogenese, Reaktionsmuster und Fibrosierungstypen findet sich bei *Burkhardt u. Gebbers*<sup>28</sup>.





**Abb. 6.35a–f.** Chronische interstitielle Pneumonie und Fibrose. **a** Chronische interstitielle Pneumonie, gewöhnlicher „klassischer“ Typ (UIP). Schon deutliche Fibrose, geringe interstitielle entzündliche Infiltrate, schwache sog. desquamative Reaktion. H.E. 300:1. **b** Positive CD18-Immunhistochemie der intraalveolär liegenden Zellen bei starker sog. desquamativer Reaktion. 360:1. **c** Chronische interstitielle Pneumonie, sog. desquamativer Typ (DIP). Massive Ausfüllung der Alveolarräume vorwiegend mit Makrophagen, nur sehr geringe interstitielle entzünd-

liche Reaktion. H.E. 300:1. **d** Fortgeschrittenes Stadium einer chronischen interstitiellen Pneumonie (UIP). Schon deutliche Fibrosierungen und vorwiegend kleinwabiger Umbau. E.v.G. 6:1. **e** Gitterförmige interlobuläre Fibrose, möglicherweise nach Streptokokkenpneumonie und Pleuritis entstanden. E.v.G. 5,6:1. **f** Wabig-fibrotischer Umbau des Lungengewebes („honeycomb lung“, „bronchioektatisches Emphysem“, „emphysematöse Gerüstsklerose“). Schnittflächenfoto. 2:1

#### Formen der chronischen interstitiellen Pneumonien

- Die *gewöhnliche (klassische) interstitielle Pneumonie* („usual interstitial pneumonia“ = UIP nach Liebow<sup>115,117</sup>) ist die am *häufigsten* auftretende Form und auch die Form der meisten „idiopathischen“ Fälle.

*Makroskopisch* ist eine *Verbreiterung der Septen* mit Reduzierung der Alveolarisierung erkennbar. Bevorzugt sind die *subpleuralen Abschnitte* betroffen, die *Unteren Lappen* stärker als die Oberlappen. Mit zunehmender Fibrosierung wird die Lunge *derb* und *schwer*. Die Pleuraoberfläche erscheint „wie gehäm-

merkt“. Die Übergänge zum unveränderten Lungengewebe sind unscharf, hier sind die charakteristischen Befunde zu erwarten, was für die Auswahl der Biopsieregionen von Bedeutung ist. *Mikroskopisch* (Abb. 6.35 a,b,d) besteht eine *diffuse*, meist *vorwiegend intralobuläre, lymphoplasmazelluläre, interstitielle Infiltration*, auch *Eosinophile* können aufgefunden werden. Schon früh beginnt eine *Fibroblastenproliferation* und *Faservermehrung*, wobei sich die Fasern zwischen Kapillaren und Alveolaroberfläche schieben. Im *Alveolarepithel* besteht gewöhnlich eine sog. *kubische Transformation*, die durch Vermehrung der Pneumozyten vom Typ II zustandekommt. In den frühen Stadien können *hyaline Membranen* etabliert sein. In fortgeschrittenen Stadien gehen die entzündlichen Infiltrate zurück, die *fibröse Verbreiterung der Septen* nimmt zu, die Alveolarstrukturen werden kleinwabig umgebaut (Abb. 6.35 f), die *Kapillarisation* ist *reduziert*. In etwa einem Drittel der Fälle kommt es ausgehend von Gefäßen und den Wänden respiratorischer Bronchiolen auch zu einer Vermehrung glatter Muskulatur (sog. *muskuläre Lungenzirrhose*).

- *Desquamative interstitielle Pneumonie* („*desquamative interstitial pneumonia*“ = *DIP* nach Liebow<sup>121</sup>): Sie ist gekennzeichnet durch die *massive Ausfüllung* der Alveolarräume durch Alveolarmakrophagen und nur einige desquamierte Alveolarepithelien bei relativ *geringer interstitieller Reaktion* (Abb. 6.35 b,c). Die ursprüngliche Vorstellung, es handele sich um eine spezifische Form interstitieller Pneumonie mit anderer (besserer) Prognose, hat sich nicht aufrechterhalten lassen<sup>9,28</sup> (dagegen<sup>38</sup>). Es liegt wohl eher eine *vornehmlich frühe, phasenhaft auftretende Reaktion mit erhöhter Surfactantproduktion* vor, die auch bei anderweitigen, zu Alveolarschäden führenden Prozessen auftreten kann<sup>42</sup> und möglicherweise auch gewisse pathogenetische Beziehungen zur Alveolarproteinose (▷ S. 597) hat.
- *Riesenzellige interstitielle Pneumonie* („*giant cell interstitial pneumonia*“ = *GIP* nach Liebow<sup>115,117</sup>): Diese Variante ist *sehr selten*. Es treten hier neben der interstitiellen entzündlichen Reaktion im Alveolarbereich *bizarre Riesenzellen* auf, wobei man an eine Virusätiologie denken wird. Einschlusskörper konnten jedoch in den Riesenzellen nicht nachgewiesen werden, dagegen kommen gelegentlich „*asteroid bodies*“ vor.
- *Lymphozytäre interstitielle Pneumonie* („*lymphoid interstitial pneumonia*“ = *LIP* nach Liebow<sup>115,117</sup>): Diese Form ist durch eine starke *interstitielle lymphoretikuläre Infiltration mit reifen Lymphozyten*, z.T. auch *Plasmazellen* gekennzeichnet (▷ Abb. 6.63 a), auch kommen *Sekundärfollikel*

mit breiten, gelegentlich epitheloiden Reaktionszentren zur Entwicklung<sup>119</sup>; es bestehen enge Beziehungen zu anderweitigen lymphoproliferativen Prozessen, ätiologisch u.a. zu *HIV-Infektionen*, aber anscheinend auch zu *malignen Lymphomen*, so daß es sich offensichtlich nicht um ein einheitliches Krankheitsbild handelt<sup>141</sup> (▷ S. 706).

- *Bronchiolitis obliterans mit interstitieller Pneumonie* („*bronchiolitis obliterans with classical interstitial pneumonia*“ = *BIP* nach Liebow<sup>115,117</sup>): Hier sind neben den Infiltraten der meist noch hochaktiven interstitiellen Pneumonie in den *Bronchiolen Nekrosen des Epithels* ausgebildet, in den *Lichtungen* liegt *fibrinhaltiges Material*, das organisiert wird (▷ S. 572). Es ist zweifelhaft, ob diese Form als Entität bei den chronischen interstitiellen Pneumonien eingeordnet werden sollte<sup>18,72</sup>. Offenbar liegt noch ein recht akuter Prozeß vor, und es liegt nahe, an eine *subakute* oder schon *chronische Viruspneumonie* zu denken, bei denen entsprechende bronchioläre Schäden in typischer Weise vorkommen, auch *bakterielle* oder *chemische Noxen* können eine Rolle spielen. Eine Übereinstimmung mit der Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP, ▷ S. 572) wird diskutiert<sup>28</sup>, wobei es sich primär um einen zur Organisation kommenden alveolären (also intraluminalen) Prozeß handelt.
- *Chronische interstitielle Pneumonie, not otherwise specified* („*CIP-NOS*“)<sup>9</sup>: Diese Kategorie wurde vorgeschlagen, um die Fälle chronischer interstitieller Pneumonie zu erfassen, welche die morphologischen Kriterien der bisher definierten Formen nicht erfüllen. Es soll sich um eine *verhältnismäßig kleine Anzahl von Fällen* handeln, deren besonderes *Spezifikum* in dem zumindest zeitweisen Fehlen der histologischen Variabilität (wie charakteristisch bei UIP), in einer geringeren intraalveolären Makrophagenansammlung (im Gegensatz zu DIP), im übrigen mit meist zellreichen interstitiellen Infiltraten und oft reichlich beigemischten Plasmazellen liege. *Ätiologisch* werden *Beziehungen zu sehr unterschiedlichen*, oft auch anderweitig charakterisierbaren *Prozessen* wie Kollagenosen, Medikamentschäden, Hypersensitivitätspneumonie, Asbestosis, chronischer venöser Hypertension, Zustand nach Knochenmarktransplantation, aber auch das Vorkommen „*idiopathischer Fälle*“ diskutiert. Dies Konzept erscheint gerade wegen der sehr unterschiedlichen und oft wohl eruierten Ätiologie nicht sehr überzeugend, könnte sich aber als nützlich für die morphologische Differentialdiagnose gegenüber der UIP und damit auch für therapeutische Ansätze erweisen.

## Lungenbeteiligung bei Systemerkrankungen

Die Mitbeteiligung der Lungen bei verschiedenen Systemerkrankungen reicht von *frühzeitigem und schwerem*, das Krankheitsbild wesentlich mitbestimmendem Befall bis zu *spät auftretenden*, in ihrer Spezifität unsicher bleibenden Herdprozessen. Nicht selten ist die histologische Diagnostik nur bei Kenntnis des gesamten Krankheitsbildes möglich<sup>5,9,30,34,38,56,91,129,130,135,154,176</sup>. Ein Teil der in Fibrose auslaufenden Fälle „idiopathischer“ progressiver interstitieller Pneumonien könnte eine dominierende Lungenmanifestation anderweitig nicht hervortretender systemischer Erkrankungen sein.

**Lungenbeteiligung bei Rheumatischem Fieber und chronischer Polyarthrit.** Die Angaben über die *Häufigkeit* sind sehr unterschiedlich und reichen von 1–60%. *Jugendliche Patienten* sollen besonders betroffen sein. Im zeitlichen Ablauf wird gleichzeitiges oder späteres Auftreten der Lungenveränderungen beobachtet, sie können gelegentlich der Gelenkerkrankung auf Jahre vorauslaufen. Interstitiell-pneumonische Prozesse mit Übergang in *Lungenfibrose* werden bei 1–2% der Fälle beobachtet.

- Die *rheumatische Pleuritis* ist gewöhnlich *serofibrinös*; unter dem Fibrinbelag wird gelegentlich eine *palisadenförmige Anordnung von Fibroblasten und Histiozyten* gefunden. Proliferationen der Deckzellen können in den Biopsien ein Mesotheliom vortäuschen<sup>72</sup>. Es resultieren zumeist ausgedehnte *Verwachsungen*; plattenartige Hyalinisierungen sind nicht typisch.
- *Rheumatische Knötchen* kommen *selten* vor. Sie liegen *vorwiegend septal und subpleural* und sind durch nekrotische Zentren gekennzeichnet, die von oft *palisadenförmig angeordneten Histiozyten und Fibroblasten* umgeben werden. Besonders unter Kortikoidtherapie kann es zur *Kavernisierung* und durch Ruptur bei subpleuraler Lage zum *Pneumothorax* kommen<sup>10</sup>.
- Bei Pneumokoniosen kann sich die typische runderdartige, oft konzentrisch geschichtete *Caplan-Läsion (Siliko-Arthritis, ▷ S. 677)* bilden, die differentialdiagnostisch oft nur schwierig gegen eine Silikotuberkulose abgegrenzt werden kann<sup>75,78</sup>.
- Die *rheumatische Pneumonie*, die sich als *Begleitreaktion des rheumatischen Fiebers* entwickelt und meist mit einer *Polyserositis* und *rheumatischen Karditis* verbunden ist<sup>109</sup>, verläuft meist recht wechselhaft und oft flüchtig, von den Folgen der Herzerkrankung überlagert. Eine *starke Alveolarzellproliferation* mit vereinzelt Riesenzellen, Ödem und hyalinen Membranen, dazu lymphoplasmazelluläre, interstitielle und perivaskuläre Infiltrate mit großen basophilen Zellen und gelegentlich

*Aschoff-Geipel-Granulome* prägen das morphologische Bild (Abb. 6.36b), zu dem im subakuten und chronischen Stadium *Fibroblastenproliferation, Exsudatororganisation* und *Fibrosierung* hinzutreten können<sup>60,187</sup>.

- Die *chronische interstitielle Pneumonie und Fibrose* ist die *bedeutsamste rheumatische Lungenerkrankung* und tritt bei 1–2% der Patienten mit rheumatischer Arthritis auf. Sie ist bei Fehlen sonstiger typischer rheumatoider Prozesse von der „idiopathischen“ Form nicht zu unterscheiden<sup>160</sup>, so wie auch etwaige ätiologische Beziehungen vieler „idiopathischer“ Lungenfibrosen zu dem rheumatischen Formenkreis fraglich bleiben. Die *morphologischen Frühveränderungen* mit Ödem, hyalinen Membranen, fibrinösem Exsudat mit einigen Erythrozyten und Makrophagen sind nicht spezifisch, typische Granulome sind sehr selten<sup>10,109</sup>. In den *späten Phasen* gehen diese Erscheinungen zurück, es kommt zu Fibroblastenproliferation und intra- und perilobulären Fibrosen, die in den als solchen unspezifischen Typus der *fibrotischen Wa-benlunge* führt.
- Die *Panochondritis rheumatica* (▷ S. 569) kann selten *Trachea* und *große Bronchien* befallen<sup>167</sup>. Sie ist häufiger mit *Erythematodes disseminatus* und *Sjögren-Syndrom* verbunden<sup>10</sup>.

**Lungenbeteiligung bei den sog. Kollagenosen.** Zu den „pararheumatischen“ Kollagenosen werden der *Erythematodes disseminatus*, die *progressive Sklerodermie*, die *Dermatomyositis* und die *Periarteriitis nodosa* sowie andere *Immunvaskulitiden* gerechnet. Die Lungen können bei allen diesen Krankheiten betroffen sein<sup>9,38,89,91,176</sup>.

- *Lupus erythematodes disseminatus*. Bei dieser Krankheit wird die Lungen- und/oder Pleurabeteiligung mit 30–70% angegeben<sup>9,38,91,176</sup>.

Das *morphologische Bild* ist nicht spezifisch, öfter überlagert durch begleitende Infektionen oder Folgen eines Nierenversagens (urämische Pneumonie). Die *akute Erythematodes-Pneumonie* entspricht mit Ödem, lymphoiden und histiozytären interstitiellen Infiltraten, hyalinen Membranen, einem fibrinös-hämorrhagischen Exsudat und Schwellung und Desquamation des Alveolarepithels weitgehend dem *Bild des diffusen Alveolarschadens*. Gelegentlich können auch *fokale Nekrosen* oder *Granulome* auftreten. Im Falle eines hämorrhagischen Verlaufes wird auch eine *Arteriolitis mit leukozytärer Infiltration* gefunden. Im weiteren Verlauf kommt es zur *Fibroblastenproliferation* mit Entwicklung einer vorwiegend *subpleural-basalen interstitiellen Fibrose*, die von Herden *karnifizierter alveolärer Pneumonie* ggf. mit *obliterativer Bronchiolitis (BOOP)* durchsetzt sein kann, in aller Regel aber nicht Ausmaß und Schwere wie bei der Sklerodermie erreicht.

- **Sklerodermie (progressive systemische Sklerose):** Hierbei wird die Lunge meist erst *spät*, aber verhältnismäßig oft befallen (Abb. 6.36a); die Angaben reichen von 25–100%<sup>68</sup>. Erscheinungen eines *floriden akuten Stadiums* können weitgehend fehlen. Die *Fibroblastenproliferation* erfolgt *ohne wesentliche entzündliche Begleitinfiltrationen*<sup>109</sup>. Im Randgebiet der Fibrosierung bestehen gewöhnlich ein *interstitielles Ödem* und *Schwellungen des Alveolarepithels*. Es kommt zunächst zur Bildung wirrer Retikulinfasernetze, zur Ruptur der elastischen Fasersysteme und zum Kapillaruntergang<sup>10</sup>. Es folgt der *wabig-fibrotische Umbau*, der besonders die Mantelzone unter Betonung der basalen Lungenabschnitte betrifft<sup>145</sup>. An den *kleinen Pulmonalarterien* und *Arteriolen* treten oft ausgedehnte, bis zur *Lichtungsobliteration* führende Wandschäden auf, die z.T. aber eher als posthypertonisch gedeutet werden<sup>88</sup>. Besonders in der sklerodermischen Wabenlunge werden *Hyperplasien* und als präkanzerös zu wertende *Dysplasien*;<sup>10,132</sup> *des Bronchial- und Alveolarepithels* beobachtet (▷ S. 689).
- In den Formenkreis der Sklerodermie gehört auch das *CREST-Syndrom*<sup>2,204</sup>, durch *Calcinosis*, *Raynaud*, *Esophageal*, *Sclerodactylia*, *Teleangiectasia* gekennzeichnet. Die Lungenveränderungen sind meist geringer. Es kann sich eine interstitielle Fibrose entwickeln, z.T. bestehen auch entzündliche Veränderungen in den kleinen Luftwegen. Häufig stehen *vaskuläre Veränderungen* mit Fibroelastose der Intima im Vordergrund; etwa ein Drittel der Patienten entwickelt eine *pulmonale Hypertonie*.
- **Dermatomyositis:** Häufigkeit und Ausmaß der Lungenbeteiligung bei der Dermatomyositis (Polymyositis) sind seltener und geringer ausgeprägt. Die *morphologischen Befunde* sind *ähnlich wie bei dem Erythematodes*, die sich entwickelnde *Fibrose* ist ebenfalls vorwiegend *subpleural-basal* lokalisiert<sup>10,67</sup>. Es scheint ebenfalls eine Beziehung zur Entstehung von Tumoren vorzuliegen<sup>72</sup>.
- **Ankylosierende Spondylitis:** Hierbei können *fibrosierende Lungenveränderungen* Jahre nach *Beginn der Erkrankung* auftreten. Sie sind uncharakteristisch; die Fibrose und ein teils *bullöses Emphysem* können narbig ausgeheilte Lungentuberkulosen imitieren<sup>50,72</sup>. *Aspergillusbefall* und Bildung von Aspergillomen wurden beschrieben.
- **Lymphoide interstitielle Pneumonie:** Sie könnte gegenüber den übrigen erwähnten morphologischen Formen der interstitiellen Pneumonien (▷ S. 706) eine gewisse Sonderstellung hinsichtlich ihrer Ätiologie, ihrer Beziehung zu anderweitigen Erkrankungen, besonders dem rheumatischen Formenkreis, und hinsichtlich des Verlaufes einnehmen<sup>10,154</sup>. So kommen lymphoproliferative Lungenveränderungen bei etwa 9–33% der Fälle von *Sjögren-Syndrom* vor, die teils in einer Atrophie der *Bronchialschleimdrüsen* mit *dichter lymphoplasma-*

*zellulärer Infiltration*, teils auch in einer ausgeprägt lymphozytären Form der interstitiellen Pneumonie mit Lymphfollikelbildung (*Pseudolymphom*) bestehen<sup>10,72,181</sup>. In anderen Fällen kommt es zur Entwicklung *maligner Lymphome* oder der *lymphomatoiden Granulomatose* (▷ S. 646), die vorwiegend die Lungengefäße befällt<sup>10,71,120,146</sup>.

**Lungenbeteiligung bei Magen-Darm-Erkrankungen.** Lungenmanifestationen kommen in Form einer in der Lavage nachweisbaren lymphozytären Alveolitis in bis zur Hälfte der Fälle von *M. Crohn*, bei *Colitis ulcerosa*, *primär-biliärer Leberzirrhose*, aber nur selten bei *aktiver chronischer Hepatitis* vor<sup>129</sup>. In der Bronchialschleimhaut können sich *epitheloidzellige Granulome* entwickeln; schwerwiegend, mit Restriktion und Obstruktion einhergehende Lungenprozesse sind selten (Abb. 6.36 e, f).

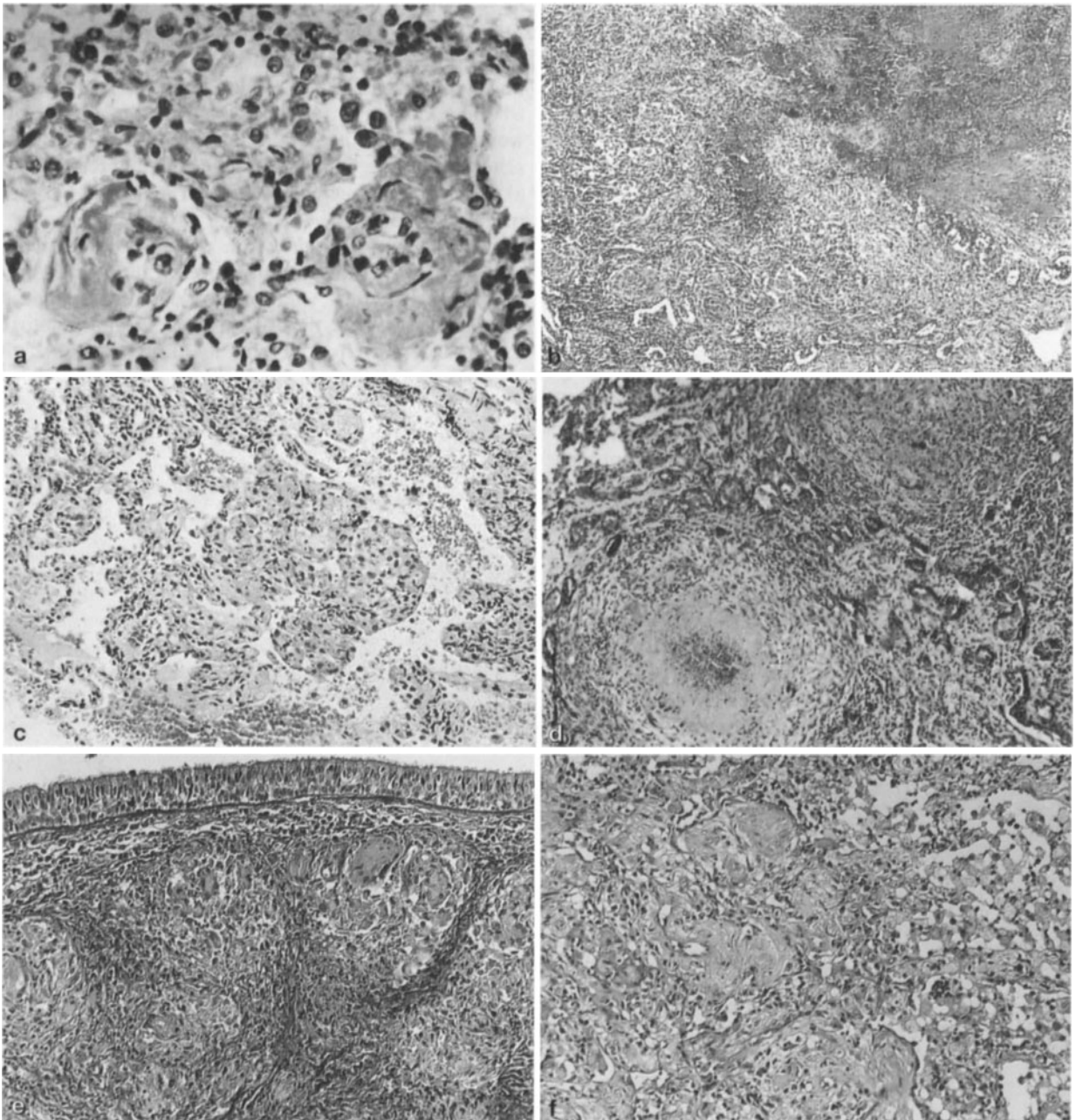
### Strahlenpneumonie und Fibrose

**Pathogenese, Verlauf.** Strahlenschäden der Lunge kommen hauptsächlich als *Folge therapeutischer Bestrahlungen* (Lunge, Mediastinum, Oesophagus, Mamma) vor; Kernenergiefreisetzung bei *Reaktorunfällen* oder *Kernwaffenanwendung*, schließlich *Inhalation von radioaktiven Nukliden* können weitere Ursachen sein. Die Lungen gehören zu den besonders strahlungsempfindlichen Organen. *Schädigendes Agens* sind v.a. durch Ionisationen entstehende *kurzlebige, hochreaktive Radikale*<sup>28</sup>. Schäden am Zellgenom oder Zelltod sind die Folge.

*Strahlenquellen und Art der Strahlung bedingen offenbar keine wesentlichen Unterschiede; bedeutsam sind die Strahlendosis und Ausdehnung des Strahlungsfeldes, zudem scheint eine unterschiedliche individuelle Empfindlichkeit eine Rolle zu spielen. Die Strahlenschäden können durch gleichzeitige Therapie, besonders mit Zytostatika, verstärkt werden.*

*Klinisch* werden bei etwa 10% der Patienten Symptome bemerkt, bei Dosen unter 800 rad fast keine, über 4000 rad in 8–15%<sup>79</sup>. Einer *Frühphase* der akuten pneumonischen Strahlenreaktion mit trockenem Husten, Dyspnoe und Fieber folgt nach einer *Latenzperiode* das *chronische Stadium mit progressiver Fibrose*<sup>9,44,54,57,164</sup>. Wenn auch die Hauptveränderungen im Lungengewebe auf das jeweilige Strahlenfeld begrenzt sind, so kommen doch Ausbreitungen auf weitere unbestrahlte Abschnitte vor<sup>70</sup>. In *selteneren Fällen* kann es nach hohen Strahlendosen zu einem *akuten Lungenversagen* kommen.

Nach *Inhalation von Radionukliden* können durch Fixierung im Gewebe sog. „*hot spots*“ entstehen<sup>100</sup>.



**Abb. 6.36a-f.** Kollagenosen und immunologische Reaktionen. **a** Lunge bei Sklerodermie. Kapillarwandverquellung, lymphoplasmazelluläre interstitielle Infiltration, geringe Exsudation in die Alveolarräume, noch keine deutliche Fibrose. H.E. 330:1. **b** Rheumatische Pneumonie. Unregelmäßige Nekrosen, epitheloide Randreaktion. H.E. 120:1. **c** Exogen-allergische Alveolitis eines Taubenzüchters. Interstitielle Infiltration mit lockerer epitheloider Herdbildung, geringe Exsudation in die Alveolarlich-

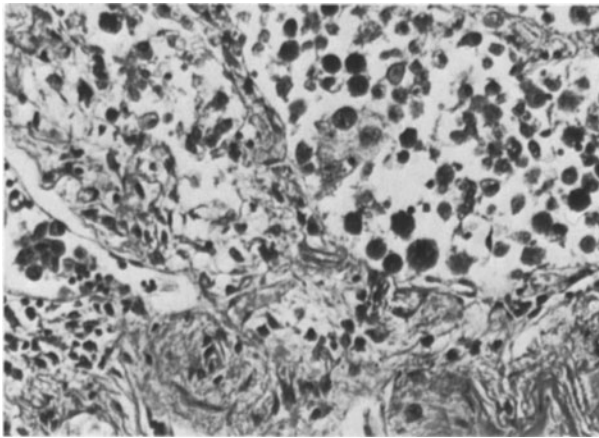
tungen. H.E. 120:1. **d** Experimentelle allergische Granulomatose nach Applikation von komplettem Freund-Adjuvans in Nackenhauttasche (Präparat Prof. Kissler, Gelsenkirchen). **e, f** Lungenveränderungen bei M. Crohn. **e** Epitheloidzellige Granulome in der Bronchialschleimhaut. H.E. 40:1. **f** Ungewöhnlich schwere fibrosierende epitheloidzellige Granulomatose im Lungengewebe. H.E. 160:1

### Morphologie

- Der *Initialschaden* betrifft v.a. das Kapillarendothel im Alveolarbereich, weiterhin besonders die Alveolarepithelien des Typ II. Das morphologische Bild des Frühschadens (Abb. 6.37) entspricht somit weitgehend dem der *akuten Alveolarschädigung* mit interstitiellem und intraalveolärem Ödem, Bildung *hyaliner Membranen* und *umschriebenen Hä-*

*morrhagien*<sup>9,28,101</sup>. Relativ charakteristisch ist das frühe Auftreten von *Zellatypien* besonders im Alveolarepithel.

- Diese Veränderungen sind auch noch im sog. *Latenzstadium* nachweisbar.
- Das folgende *Hauptstadium* setzt *1–2 Monate nach der Bestrahlung* ein. Es entspricht einer *floriden exsudativen Alveolitis*, dabei erscheinen die Alveo-



**Abb. 6.37.** Interstitielle Strahlenpneumonie, akutes Stadium, im Strahlenfeld bei Mammakarzinom. Gefäßwandverquellung, Fibrinausscheidung und Alveolarepithelproliferation. Noch keine Fibrose. H.E. 190:1

larsepten verdickt und von Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen infiltriert; herdförmig entwickelt sich *Alveolarkollaps*. Das Alveolarepithel ist kubisch transformiert, im Alveolarraum treten *Schaumzellen* und als besonders charakteristisch geltende große, teils mehrkernige *Makrophagen* auf. *Vermehrte Mastzellen* im Interstitium scheinen für die einsetzende Fibrosierung von Bedeutung zu sein. In diesem Stadium besteht eine besondere Anfälligkeit gegenüber Lungeninfektionen durch Bakterien, Viren oder Pilze.

Mit Rückgang der Zellinfiltrate (auch als Stadium der Reparation bezeichnet) nimmt die *Fibrosierung* weiter zu, die durch Fibroblastenproliferation vorwiegend interstitiell erfolgt, aber auch Herde atelektatischer Induration einschließt. Relativ charakteristisch sind *Gefäßveränderungen*, insbesondere Hyalinose von Arteriolen („*angio-mesenchymale Reaktion*“<sup>77</sup>).

Die klinische Bedeutung der später voll entwickelten Strahlenfibrose wird wesentlich durch die Größe des Strahlenfeldes bestimmt.

- *Nach Ganzkörperbestrahlungen*, bei denen die örtliche Dosis geringer ist als nach hochdosierter Regionalbestrahlung, wirkt sich in erster Linie die entstehende Knochenmarksinsuffizienz aus<sup>108</sup>.
- Die geweblichen Veränderungen *nach Radionuklid-inhalation* sind prinzipiell gleichartig, meist aber weniger ausgeprägt<sup>28,100</sup>. Die „hot spots“ werden von Narbengewebe umgeben. Bezüglich der nach Strahleneinwirkungen auftretenden *präneoplastischen Zellveränderungen* und zur Entwicklung *maligner Tumoren* ▷ S. 693.

## Endstadien der Lungenfibrose

**Morphologie, Pathogenese.** Lungenfibrosen als *Endzustand chronisch-entzündlicher interstitieller Lungenerkrankungen* sind aus Obduktionsbeobachtungen schon lange bekannt<sup>25,94,150</sup> und unter Namen wie *Lungenzirrhose*, *Wabenlunge*, „*honey comb lung*“, *muskuläre Lungenzirrhose*, *Hamman-Rich-Syndrom* beschrieben worden<sup>9,10,28,46,84,85,92,143,144,186,187</sup>. Sie sind weitgehend uncharakteristisch, wenn auch *unterschiedliche Fibrosierungsmuster* wie *perilobulär*, *alveolo-septal*, *intraalveolär*, *bronchiolitisch*, *vaskulitisch*, *bronchiolektatisch* beschrieben werden können<sup>49</sup> (▷ Abb. 6.35 d, e, f).

An der Fibrosierung sind *verschiedene Mechanismen* beteiligt. Neben der *Exsudatresorption* und *Faser-vermehrung in den Alveolarsepten*, teils auch im *peribronchiolo-vasalen Bindegewebe*, kann es auch zur *luminalen Fibrosierung durch Organisation* intraalveolären Exudates kommen, außerdem ist oft eine herdförmige *atelektatische Induration* kollabierter Alveolengruppen mitbeteiligt, die auf anfänglicher Surfactantschädigung beruht. Öfter kommt es auch zu einer *Proliferation der glatten Muskulatur*, die von Gefäßen und der spärlichen glatten Muskulatur in den Wänden der respiratorischen Bronchiolen ausgeht. Für die meisten Typen der progressiven Lungenfibrosen ist das *Nebeneinander von alten und floriden Prozessen charakteristisch*, woraus sich jedoch kaum Hinweise auf die Ätiologie ergeben. Am ehesten sind noch die Narbenstadien konglomerierender typischer Granulomatosen abzugrenzen. Die *zystischen Strukturen* erweisen sich teils als Bronchiolektasien, teils als emphysemähnliche, fibröse abgegrenzte intraazinäre Abschnitte und sind damit bis zu einem gewissen Grade ein Abbild der ventilatorischen Verteilungsstörungen in der floriden Phase.

Am Beginn des Fibrosierungsprozesses stehen *aktivierte Alveolarmakrophagen*, die einerseits über chemotaktische Faktoren eine Leukozyteneinwanderung und die Produktion von Leukozyten und Monozyten im Knochenmark anregen, andererseits durch Bildung von Fibronektin und – in Kooperation mit aktivierten T-Lymphozyten und Immunkomplexen – eines „*alveolar macrophage growth factor*“ die örtliche Fibroblastenaktivität stimulieren<sup>27,28,85</sup>. *Toxische O<sub>2</sub>-Metaboliten* können zu örtlichen Gewebsschäden beitragen. In den *Alveolarsepten* wird der Gehalt an *Kollagen vom Typ I* mit zunehmender Fibrose vermehrt, die *Typ I/Typ III-Relation nimmt zu*. Das Typ I-Kollagen ist der mechanisch wichtigste Faktor in der zunehmenden Lungenstarre.

In den fibrosierten Arealen findet man weiterhin häufig eine *kubische Alveolarepitheltransformation*. Nicht selten entwickeln sich in späteren Stadien auch

zunehmende *Dysplasien*, aus denen *Alveolarzellkarzinome* hervorgehen können<sup>132</sup> (▷ S. 699).

**Funktionsstörungen, Prognose.** Hervorstechendes Symptom ist eine *restriktive Ventilationsstörung*, deren Stärke von der Verteilung der Fibrose und einer evtl. Überlagerung durch zwischen den Herden entwickeltes Emphysem bestimmt wird<sup>5, 56, 129, 130, 154</sup>. Die in der Fibrose hinzukommenden *Gefäßveränderungen*, dazu im ursprünglichen Alveolarbereich insbesondere die Abdrängung der Kapillaren von der Alveolarlichtung sowie ein fortschreitender Kapillarverlust, bewirken neben der Ventilationsstörung *Transferstörungen* und eine *Kontaktflächenreduktion*, hinzu kommen *hämodynamische Rückwirkungen* auf den pulmonalen Gefäßwiderstand. Insgesamt<sup>6</sup> (▷ S. 550) besteht ein sehr komplexes Muster einer *Verteilungsstörung mit Ventilations-, Perfusions- und Diffusionsstörungen*, einer Reduktion der Diffusionskapazität und Erhöhung der Atemarbeit sowie häufig mit Entwicklung einer *pulmonalen Hypertonie*, die oft zur Ausbildung eines chronischen *Cor pulmonale* führt. Die *kardio-respiratorische Insuffizienz* ist eine typische Todesursache.

## Vorwiegend immunologisch bestimmte Entzündungen

### Pneumonien bei Immundefizienz

Mit der Entwicklung der modernen Medizin in den letzten Jahrzehnten und der *Anwendung aggressiver immunsuppressiver und zytotoxischer Therapieschemata* ist es zunehmend zu dem Auftreten *schwerwiegender Folgeerkrankungen* gekommen, die zu einem großen Anteil die Lunge betreffen<sup>38, 134</sup>. Mit bis zu 75% stehen *infektiöse Pneumonien* im Vordergrund, die öfter von ungewöhnlichen *opportunistischen Erregern* hervorgerufen werden; aber auch anderweitig ausgelöste Lungenschäden durch toxisch wirkende *Medikamente, Bestrahlung, Embolien, Immunsuppression bei Transplantatträgern* und *Tumorrezidive* spielen eine Rolle, die zu akuten Alveolarschäden, chronischer organisierender und interstitieller Pneumonie sowie granulomatösen Reaktionen führen.

Auf den Einfluß einer Abwehrschwäche wurde bei den Pneumonien durch „*ungewöhnliche bakterielle Erreger*“ (▷ S. 627), bei Verläufen unter dem Bild des akuten Alveolarschadens und interstitieller Lungenerkrankungen (▷ S. 629), bei den ungünstigen Tuberkuloseverläufen und Infektionen durch atypische Mykobakterien<sup>55</sup> (▷ S. 661) sowie bei foudroyant verlaufenden Pilzinfektionen (▷ S. 649) hingewiesen.

Mit der zunehmenden Zahl von *HIV-Infektionen* und dem voll entwickelten Krankheitsbild der erworbenen *Immunschwächekrankheit AIDS* haben sich die Auswirkungen einer gestörten Immunabwehr in dramatischer, fast experimenteller Deutlichkeit gezeigt.

In einer größeren Studie an 75 verstorbenen AIDS-Patienten<sup>128</sup> wurde eine *respiratorische Insuffizienz* in 51% der Fälle als *Todesursache* registriert (16% betrafen neurologische Erkrankungen, 20% Herz-Kreislauf-Versagen ohne wesentliche pulmonale Erkrankung, 13% sonstige Ursachen). Dabei lagen – teils in Kombination – in 81% *Zytomegalieinfektionen*, meist der Lunge, in 68% *Pneumozystis*pneumonien, in 31% *disseminierte Infektionen mit Mycobacterium avium-intracellulare* (nur in 3% Herde in der Lunge), in 13% eine *Kryptokokkose* und in 59% *Kaposi-Sarkome* vor.

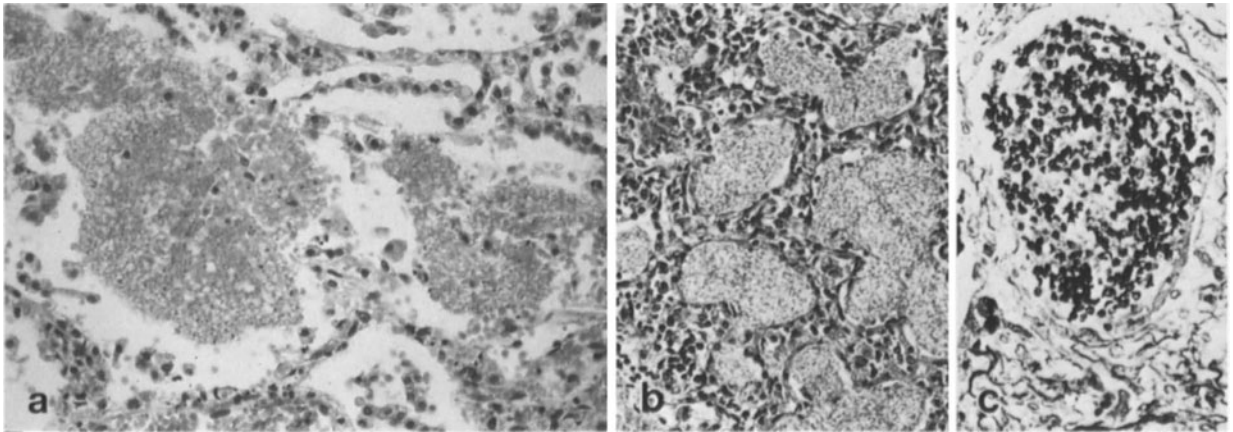
Die für Immunschwäche besonders charakteristischen Pneumonieformen sollen hier aufgeführt werden.

**Pneumozystis-Pneumonie.** Der Erreger, *Pneumocystis carinii*<sup>190</sup>, stellt sich in dem schaumigen intraalveolären Exsudat mittels Giemsa-Färbung als 5–12 µm große Zysten mit 1–8 „*Innenkörperchen*“ dar<sup>7, 109</sup>. Sein Charakter als *Protozoon* ist nicht unbestritten (statt dessen Hefe<sup>73, 147</sup>, *Saccharomyces octospora*).

- **Interstitielle plasmazelluläre Säuglingspneumonie:** In den Nachkriegsjahren wurden in Europa Erkrankungen in großer Zahl bei *Neu- und insbesondere Frühgeborenen* (1952–1954 in 7,4% der Obduktionen des 1. Lebensjahres<sup>58, 73</sup>) beobachtet, die meist erst nach Entlassung aus dem Krankenhaus oder in Pflegeheimen 2–4 Monate nach der Geburt auftraten und eine *hohe Letalität* von etwa 20–25% aufwiesen. Heute werden offenbar dank adäquater hygienischer Maßnahmen praktisch keine derartigen Fälle mehr beobachtet. *Morphologisch* erscheinen die Lungenareale fest, blaßgraurot und blutarm. *Mikroskopisch* sind insbesondere *massive plasmazelluläre Infiltrate* in den Alveolarsepten nachweisbar, die das charakteristische schaumige intraalveoläre Exsudat mit den in großer Zahl nachweisbaren Erregern umgeben und der Erkrankung ihren Namen gegeben haben (Abb. 6.38b).

- **Pneumozystis-Pneumonie des Erwachsenen:** Schon seit den 1950er Jahren wurden zunächst noch vereinzelt<sup>87</sup>, dann zunehmend häufiger Fälle bei älteren Kindern und Erwachsenen beobachtet, v.a. solchen, die wegen *lymphatischer oder hämatologischer Erkrankungen* langfristig mit *Kortikoiden, Zytostatika* u.a. behandelt wurden. Heute gehört die *Pneumozystis-Pneumonie* zu den häufigen und typischen Hospitalismusinfektionen bei Immunschwächen und ist *eine der hauptsächlichen Todesursachen bei AIDS-Patienten* geworden<sup>9, 52, 109, 173</sup>.

Das *morphologische Bild* ist wechselhaft, v.a. werden bei den Erwachsenenfällen mit AIDS die *massiven plasmazellulären interstitiellen Infiltrate* gewöhnlich vermißt, ein *alveoläres Exsudat* fehlt in 19%, statt dessen wird in 9% eine *starke Makrophagenreaktion*



**Abb. 6.38a–c.** Pneumozystose. **a** Pneumozystis-Pneumonie bei AIDS. Typisches schaumiges Exsudat in der Alveolarlichtung, keine nennenswerte interstitielle Infiltration. H.E. 150:1. **b** Interstitielle plazmazelluläre Säuglingspneumonie. Gleichartiges Ex-

sudat, starke interstitielle plazmazelluläre Infiltrate. H.E. 150:1. **c** Pneumocystis carinii im Alveolarexsudat bei AIDS. Grocott 370:1 (Aufnahme Dr. M. Schneider, Senckenbergisches Zentrum der Pathologie der Univ. Frankfurt/Main)

beobachtet, in 5% entwickelt sich eine *granulomatöse Entzündung*; als Spätreaktionen werden interstitielle und teils auch intraluminale *Fibrosierungen* beobachtet<sup>184</sup>. Auch können sich fleckförmige oder muschelartige Verkalkungen bilden, die als einziger Hinweis auf eine vorausgegangene Infektion restieren<sup>113</sup>. Der *Erregernachweis* gelingt meist schon mit der Giemsa-Färbung, am sichersten mit der Grocott-Färbung (Abb. 6.38c); der *immunhistochemische Nachweis* (2G2 und 6B8-Antigene von *Pneumozystis*) ist der Grocott-Färbung nicht überlegen. Eine *Schnelldiagnose* gelingt an der *Lavage-Flüssigkeit* (ggf. an Lungenpreßsaft) mit einfacher HE-Färbung<sup>180</sup>.

**Pulmonale Zytomegalie.** Ähnlich der Pneumozystose wurden Zytomegalieinfektionen in den *Nachkriegsjahren* besonders bei *Säuglingen* häufig beobachtet, speziell in ihrer in der *Parotis* lokalisierten Form (bis 32%), als generalisierte Form in 1–2%, bei denen wiederum die Lungen bevorzugt betroffen waren und bei denen häufig Syntropien mit anderweitigen Erkrankungen, besonders auch der Pneumozystis-Pneumonie, vorlagen<sup>166</sup>.

Heute kommen Infektionen mit dem Zytomegalievirus bei *immungeschwächten Patienten* häufig vor; bei *AIDS-Patienten* wurden sie in 81% gefunden, wobei meist die Lungen mit betroffen, oft gleichzeitig mit Pneumozystose befallen sind<sup>133,184</sup>. *Nicht immer ist mit dem Nachweis einer CMV-Infektion auch die Ätiologie einer Pneumonie erfasst*, weil die Infektion asymptomatisch verlaufen kann und nicht selten die typischen virusbefallenen Zellen als Nebenbefund bei anderen, z.B. granulomatösen Lungenerkrankungen, gefunden werden.

Beweisend ist der Befund der *typischen CMV-Riesenzellen* (▷ Abb. 6.34d), der aus Lungengewebe mit der höchsten Ausbeute durch transbronchiale, besser offene Lungenbiopsie geführt werden muß, weil ein

Bronchialschleimhautbefall nur seltener vorliegt. Befallen sind *Makrophagen*, *Gefäßendothelien* und besonders *Epithelien*. Die Zellen sind stark geschwollen, bis 40 µm groß; es findet sich ein großer, dichter, zentral gelegener, aus DNS bestehender *Kerneinschlußkörper*, der von einem breiten, hellen Hof umgeben ist, woraus das Bild der „*Eulenaugenzellen*“ resultiert<sup>162,166</sup>. Später können sich auch noch intrazytoplasmatische Einschlusskörper bilden.

Die Manifestationen in den Lungen variieren, auch je nach dem Lebensalter<sup>166</sup>. *Morphologisch* ist die Pneumonie im frühen Kindesalter öfter lobär, im Erwachsenenalter meist peribronchiolär-knötchenförmig ausgebreitet, wobei sich miliare Herde aus befallenen Zellen, hämorrhagischer Nekrose und begleitender granulomatöser Reaktion entwickeln können, während in anderen Fällen aus der Schädigung des Alveolarepithels eher das Bild eines diffusen Alveolarschadens resultiert<sup>9,133,200</sup>.

## Transplantationslunge

Zu unterscheiden sind die Lungenveränderungen bei Transplantatempfängern von den Reaktionen in der transplantierten Lunge<sup>9</sup>.

- Beim *Transplantatempfänger* können sich Lungenkomplikationen als *Folge einer immunsuppressiven Therapie* wie auch sonst bei einem anderweitig immungeschwächten Patienten ergeben. Die häufigsten und schwerwiegendsten Lungenkomplikationen treten *nach Knochenmarktransplantationen* auf; etwa 50% der Patienten sind betroffen, die *Mortalität* ist *hoch*. Die Hauptrolle spielen *Pneumonien*, insbesondere bei Infektion mit Zytomegalievirus, verschiedene grampositive und gramnegative Bakterien, seltener Herpes und andere Viren,



Pilze und Pneumozystis<sup>41,172</sup>. Daneben werden meist während der ersten drei Monate nach der Transplantation *interstitielle Erkrankungen* beobachtet, die *teils unter dem Bild des akuten Alveolarschadens, teils eher einer interstitiellen, nicht weiter charakteristischen Pneumonie* verlaufen. Bei etwa 10% der Patienten entwickelt sich eine *oblitative Bronchiolitis*, die in einer nicht infektiösen Form vermutlich ebenso wie die verhältnismäßig selten auftretende *lymphoide interstitielle Pneumonie* Ausdruck einer graft-versus-host Reaktion ist<sup>189</sup>.

- In der *transplantierten Lunge* setzen die *akuten Abstoßungsreaktionen* gewöhnlich während der ersten 3 Monate ein und treten unter einem fieberhaften Krankheitsbild mit bilateralen Lungeninfiltraten und Hypoxämie auf<sup>9</sup>. *Morphologisch* sind v.a. *perivaskuläre Infiltrate* im Bereich der Venolen und kleinen Arterienäste aus kleinen Lymphozyten, pyroninophilen großen Lymphozyten, einigen Immunoblasten und gelegentlich Plasmazellen zu finden<sup>9,96,182</sup>. Die Infiltration kann auf *Bronchien* und *Bronchiolen* übergreifen, gelegentlich finden sich Herde *akuter Pneumonie* und Eosinophilie; in schweren Fällen treten diffuse Infiltration der Alveolarsepten, Parenchymnekrosen oder akute nekrotisierende Bronchiolitiden auf. Als besonders charakteristisch wird der Nachweis von *Leu-7 positiven Lymphozyten* bewertet<sup>99</sup>. Infektionen, besonders mit Zytomegalievirus und Pneumozystis, können durch ihre begleitenden entzündlichen Reaktionen die Differentialdiagnose zur Abstoßungsreaktion erschweren<sup>182</sup>. *Experimentell* können in der Frühphase Ventilations- und Perfusionsstörungen mit Kapillarthrombosen, Makrophagen- und Leukozyteneinwanderung in die Alveolarräume beobachtet werden, denen eine lymphozytäre Infiltration erst nachfolgt<sup>163</sup>. Eine hypoxische Endothel- und Alveolarepithelschädigung mit Surfactantstörung scheint bei diesen frühen Veränderungen eine Rolle zu spielen.

Als *Spätreaktion* tritt im Mittel nach 10 Monaten bei gut der Hälfte der Transplantatempfänger eine *oblitative Bronchiolitis* mit einer Mortalität um 50% auf, die als chronische Abstoßungsreaktion gewertet wird<sup>26</sup>.

Eine *Obduktionsserie von 20 Patienten nach Herz-Lungentransplantation*<sup>182</sup> erfaßte 12 Fälle in der postoperativen Phase (*massive Virus- oder Pilzinfektionen, Pleurablutungen, einmal ARDS*), bei den 8 Langzeitüberlebenden (im Mittel 22 Monate) lag 6mal eine *oblitative Bronchiolitis* vor, die 4mal als unmittelbare Todesursache gewertet wurde.

Bei Herz-Lungen-Transplantationen verlaufen die Abstoßungsreaktionen in Herz und Lungen nicht synchron<sup>177</sup>.

Lymphoproliferative Prozesse bei Transplantationen  
▷ S. 710.

## Angiitiden und Granulomatosen

Im Gegensatz zu Immunreaktionen durch örtlich fixiertes, exogen-inhalativ aufgenommenes Allergen (z.B. exogen-allergische Alveolitis, ▷ S. 647) ist die *Lunge bei Krankheiten mit zirkulierenden Immunkomplexen nur mitbeteiligtes Organ*, wenn auch ihre Erkrankung im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen kann<sup>9,10,91,106,112,116,157</sup> („*Vaskulitis-Syndrom*“,<sup>19</sup>). Immunvaskulitiden entstehen durch die *Abscheidung von zirkulierenden Immunkomplexen in kleinen Lungengefäßen*. Die primäre Schädigung trifft das Gefäßendothel und die Gefäßwand (*angiozentrischer Prozeß*). Durch den Befall größerer Gefäße mit Gefäßverschlüssen können Nekrosen entstehen; weiter ist das häufige Auftreten von *Granulomen* sowie eine oft starke *Eosinophilie* bemerkenswert. In anderen Fällen werden die Gefäße erst sekundär in anderweitig ausgelöste entzündliche, öfter ebenfalls granulomatöse Prozesse (z.B. *bronchozentrische Granulomatosen*) einbezogen. Die Zusammenfassung unter dem Dachbegriff „*Angiitiden und Granulomatosen*“ ist somit im wesentlichen *deskriptiv* und umfaßt im einzelnen durchaus unterschiedliche Erkrankungen, die sich auch im klinischen Verlauf und in den therapeutischen Ansätzen unterscheiden<sup>158</sup>.

In Erweiterung der ursprünglichen Konzeption von *Liebow*<sup>116</sup> werden jetzt nach morphologischen Gesichtspunkten meist *fünf Formen* unterschieden<sup>9</sup> (Tabelle 6.8).

### Primär-vaskulitische Prozesse

- *Periarteriitis (Polyarteriitis) nodosa*: Die Lunge kann in diesen systemischen Krankheitsprozeß einbezogen sein; betroffen sind sowohl die *Bronchialarterien* als auch die *Pulmonalarterien*. Die *Häufigkeitsangaben* sind sehr unterschiedlich, sie reichen bis zu etwa 50%<sup>10,72,194</sup>; ein größerer Teil der Fälle wird neuerdings unter dem Begriff des „*overlap*“-*Syndroms* geführt<sup>9,106,157</sup>, bei dem nicht nur die *mittleren muskulären Arterien*, sondern auch die *kleinen Arterien, Arteriolen, Venolen* und *Kapillaren* betroffen sind (▷ *Hypersensitivitätsangiitis* S. 648). Bei der „*klassischen*“ Periarteriitis gehen aus den Gefäßwandnekrosen knotige perivaskuläre Herde hervor. *Gefäßwandaneurysmen* können sich bilden. Fälle mit größeren perivaskulären Herdbildungen und Granulomen sind wahrscheinlich eher bei der allergischen Angiitis und Granulomatose (▷ S. 644) einzuordnen.
- Die *generalisierten Immunvaskulitiden* können in den Lungen zur Entwicklung einer *Lungenfibrose*, aber auch von *Infarkten* wie in den übrigen Organen führen (Abb. 6.39a). Als besonders charakteristisch gelten die *zwiebelschalenartigen Follikelfibrosen in der Milz*.
- *Angiitische Veränderungen*, die in den Formenkreis der Periarteriitis einzuordnen sind, treten bei einem Teil der *eosinophilen Pneumonien* auf (▷ S. 648).

**Tabelle 6.8.** Formen pulmonaler Angiitis und Granulomatose und deren histologische Kriterien. (Aus Katzenstein u. Askin<sup>9</sup>)

	Topographie	Atypische lympho- retikuläre Zellen	Eosinophile	Palisadenbildähnliche Histiozyten	Sarkoidähnliche Granulome
Wegener- Granulomatose	Angiozentrisch	0	±	+	±
Allergische Angiitis und Granulomatose	Angiozentrisch	0	++	+	±
Nekrotisierende sarkoidale Granulomatose	Angio-infiltrativ	0	0	±	++
Bronchozentrische Granulomatose	Bronchozentrisch	0	++	+	±
Lymphomatoide Granulomatose	Angio-infiltrativ	+	0	0	0

- *Goodpasture-Syndrom*, speziell die Fälle ohne Antikörper gegen Basalmembran (▷ S. 606; Abb. 6.39b).
- *Wegener-Granulomatose*<sup>51,195</sup>: Sie stellt in ihrer klassischen Form im gesamten Respirationstrakt sowie als generalisierte Arteriitis mit Nierenbeteiligung eine schwere Form einer allergischen Granulomatose dar, als deren Ursache ein aus Luftwegsinfektion stammendes Allergen diskutiert wird<sup>7</sup>. Die Erkrankung ist *selten*, sie tritt besonders im 4. und 5. Lebensjahrzehnt auf und befällt *Frauen* etwas häufiger als *Männer*.

Die Krankheit beginnt im *oberen Respirationstrakt* (▷ S. 530). *Pulmonale Komplikationen*, *Nierenversagen* oder *Kachexie* sind die häufigsten Todesursachen. Die Granulome können in den Lungen zu großen *infarktartigen Herden* konglomerieren und einschmelzen (Abb. 6.39e, f). Es besteht eine proliferative und nekrotisierende *Vaskulitis*. Die Herde bestehen aus *Epitheloidzellen*, *Riesenzellen* des Langhans- oder Fremdkörpertypus, *Lymphozyten*, *Plasmazellen* und wechselnd reichlich *Eosinophilen*<sup>10,106,157</sup>. Entscheidend für die Differentialdiagnose gegenüber pulmonalen granulomatösen Infektionen ist der *Nachweis der nekrotisierenden Vaskulitis*, besonders der mittleren muskulären Arterienäste und Venen<sup>9</sup>. In Spätstadien können sich *miliare Herde* in allen Organen bilden. Auch die Glomerulitis und granulomatöse Periglomerulitis ist eine Späterscheinung.

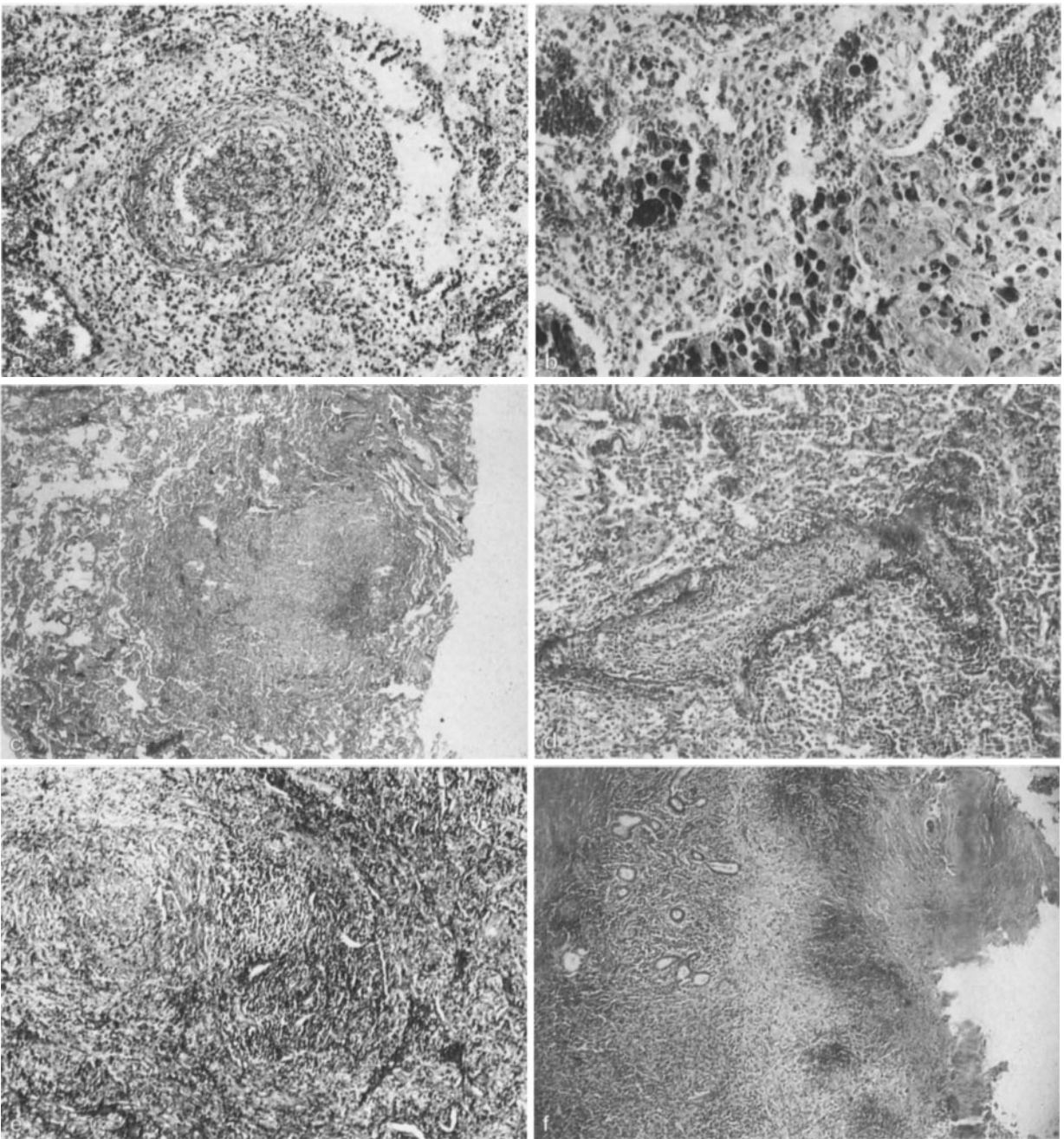
- In etwa einem Drittel der Fälle oder noch häufiger ist die Lunge primär betroffen<sup>31,116</sup>; solche *limitierten Fälle* werden heute z. T. bei den *pulmonalen allergischen Granulomen* geführt (s. unten). Die konsequente Therapie mit Zyklophosphamid und Kortikoiden hat gute Erfolge.
- *Allergische Angiitis und Granulomatose*: Diese Erkrankung, auch als *Churg-Strauss-Syndrom*<sup>37</sup> benannt, ist eine relativ seltene Form einer *generalisierten allergischen Vaskulitis*. Sie kommt nahezu ausschließlich bei *Patienten mit chronischem Asthma* und ausgeprägter *Bluteosinophilie* vor. Die Diagnose wird häufiger aus extrapulmonalen Biopsien,

besonders der Haut, gestellt. Der Nasen-Rachenraum ist im allgemeinen nicht betroffen, eine Nierenerkrankung ist selten. *Haupttodesursache* sind Herzversagen und Hirnblutung. Kortikoidtherapie ist gewöhnlich erfolgreich.

In den *Lungen* entwickeln sich verstreute, 1–5 cm große *Herde mit nekrotisierender Vaskulitis* und *eosinophiler Pneumonie*<sup>10,36,106,157</sup>. Größere Herde haben oft ein Zentrum von fibrinoider Nekrose oder infarziertem Lungengewebe, umgeben von einem epitheloiden Zellsaum mit einigen Riesenzellen und lymphozytär-eosinophilen Infiltraten (Abb. 6.39c, d). Größere Nekrosebereiche entwickeln sich im allgemeinen nicht. *Differentialdiagnostisch* gegenüber der Periarteriitis nodosa, dem M. Wegener und chronischen eosinophilen Pneumonien ist die *granulomatöse Vaskulitis* und *ausgeprägte Eosinophilie*; asthmatische Veränderungen an den kleinen Bronchien und Bronchiolen können die Diagnose unterstützen<sup>9</sup>.

#### Angioinfiltrative Prozesse

- *Nekrotisierende sarkoidale Granulomatose*<sup>116</sup>: Bei dieser Erkrankung entwickeln sich größere Felder *konfluierender*, nicht verkäsender, *riesenzellhaltiger sarkoidähnlicher Granulome*, die unregelmäßig von *Nekrosezonen* durchsetzt werden<sup>9,10,106,157</sup> (Abb. 6.40b, c, d). *Bronchiolen* werden von *Granulomen* infiltriert und zerstört, gelegentlich werden Granulome auch in der Schleimhaut *größerer Bronchien* gefunden. Die *Gefäßwände* werden ebenfalls von Granulomen durchsetzt, manchmal finden sich auch reichlich vielkernige Riesenzellen ähnlich der Arteriitis temporalis (Abb. 6.40a) oder auch nur vorwiegend *lymphozytär-plasmazelluläre Infiltrate*. *Gefäßwandnekrosen* bestehen im Gegensatz zur Wegener-Granulomatose nicht, Eosinophile werden kaum gefunden. Die *Hiluslymphknoten* sind häufig befallen, nicht selten treten Pleuraergüsse auf. *Extrathorakale Manifestationen* sind selten, vereinzelt wurden ein *Leberbefall* oder eine *Uveitis* beschrieben<sup>171</sup>.



**Abb. 6.39a-f.** Angiitiden und Granulomatosen. **a** Lungenarterie bei generalisierter Immunvaskulitis mit interstitieller Pneumonie und Fibrose. Sektionsfall, 38jährige Frau. H.E. 100:1. **b** Goodpasture-Syndrom. Frische Blutungen und Reste älterer Blutungen. Sektionsfall, 22jähriger Mann. H.E. 150:1. **c** Allergische Angiitis und Granulomatose. Kleinerer Herd mit zentraler Nekrose und breitem, teils epitheloidem Granulationsgewebsswall.

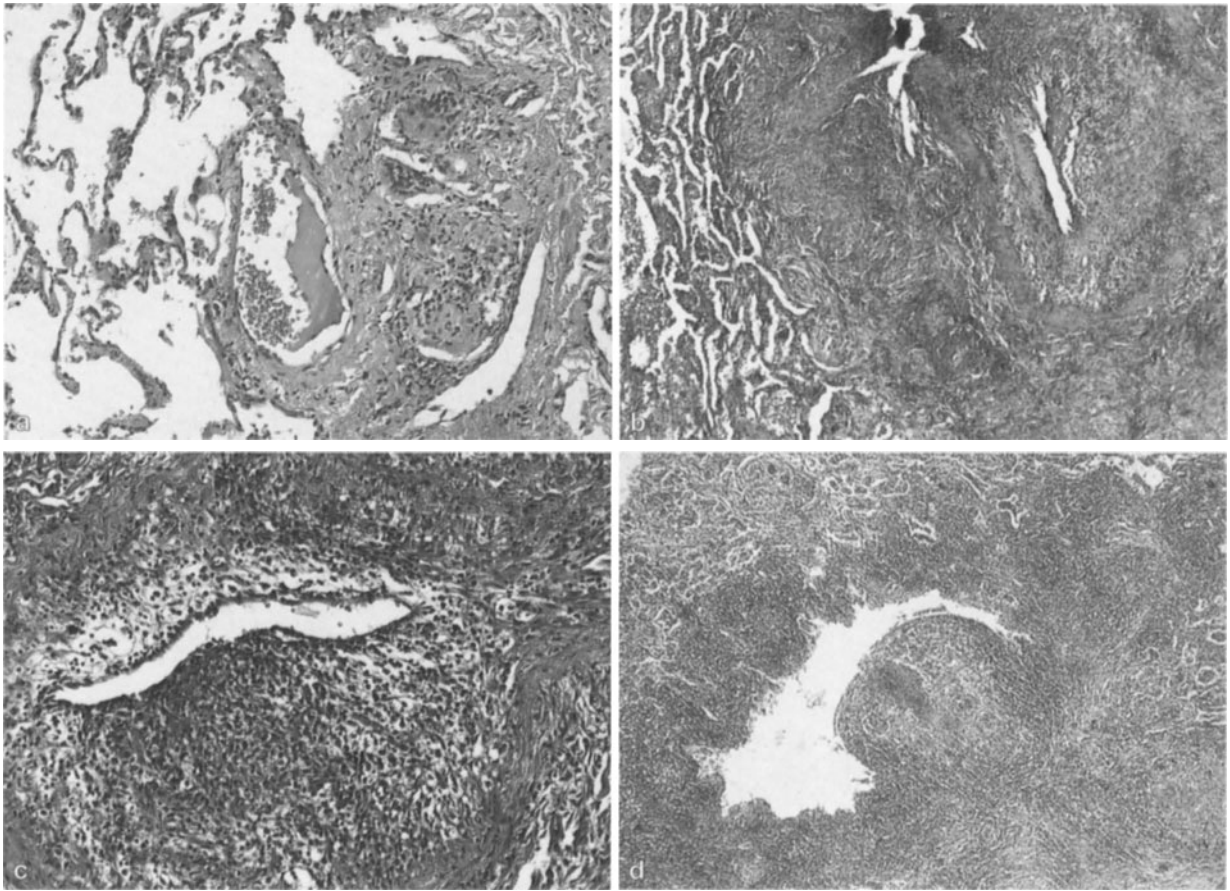
H.E. 80:1. **d** Gefäßverschluss bei allergischer Angiitis und Granulomatose. E.v.G. 300:1. **e** M. Wegener, Übersicht. Gefäß- und Bronchusbefall, Nekrosen, dichte, oft epitheloidzellig-granulomatöse Infiltrate. 68jähriger Mann. H.E. 6,3:1. **f** Lungenherd bei generalisiertem M. Wegener. Große, in Zerfall stehende zentrale Nekrose, breite umgebende, teils epitheloidzellige Granulationen, Vaskulitis. Sektionsfall, 48jähriger Mann. H.E. 120:1

Die Krankheit kann in *allen Altersgruppen* auftreten und befällt *Frauen* etwas häufiger als Männer. Die *Prognose* ist im allgemeinen *gut*, Kortikoidtherapie ist von Nutzen.

Hinsichtlich der *Ätiologie* wurden besonders mögliche *Beziehungen zur Sarkoidose* diskutiert („*noduläre Sarkoidose*“<sup>36</sup>), es ergeben sich auch manche

Ähnlichkeiten mit dem M. Wegener oder mit infektiösen Granulomatosen, so daß es sich anscheinend um *kein einheitliches Krankheitsbild* handelt<sup>9</sup>.

- *Bronchozentrische Granulomatose*<sup>116</sup>: Der Prozeß beginnt in den *Bronchiolen*, und dieser Bezug bleibt auch in fortgeschritteneren Fällen mit Übergreifen auf die Gefäße und das umliegende



**Abb. 6.40a–d.** Angiitiden und Granulomatosen. **a** Sarkoidale Angiitis. Epitheloidzellgranulome im perivaskulären Gewebe. H.E. 10:1. **b** Großer Herd bei nekrotisierender sarkoidaler Granulomatose. Befüllte Bronchien und Gefäße im Zentrum, aus-

gedehnte Nekrosen. Operationspräparat, 54jährige Frau. H.E. 4:1. **c** Gefäßbefall im gleichen Präparat. H.E. 10:1. **d** Bronchusbefall bei nekrotisierender sarkoidaler Granulomatose. H.E. 6:1

Lungengewebe erkennbar<sup>10,106,157</sup>. Im *Frühstadium* kommt es zu partieller Zerstörung der Schleimhaut mit Ersatz durch oft *palisadenförmig angeordnete Histiocyten* bzw. *Epitheloidzellen*. Später werden die Wände der Bronchiolen durch *nekrotisierende Granulome* völlig zerstört. Die Nekrosen, die Zelldetritus und Ansammlungen eosinophiler Granula enthalten, werden von *Epitheloidzellwällen* umgeben, gelegentlich werden auch *Pilzhyphen* gefunden. Das *Begleitinfiltrat* enthält reichlich Eosinophile neben Lymphozyten, Plasmazellen, Histiocyten und vereinzelt Riesenzellen. Die in den Prozeß einbezogenen *Pulmonalarterienäste* können anhand ihrer Wandelastika identifiziert werden. In umgebenden und größeren *Bronchien* sind oft *Schleimverschlüsse* zu finden, auch hier teils mit nachweisbaren Hyphen. Gelegentlich werden in der Umgebung auch kleine Herde sog. *eosinophiler Pneumonie* gefunden.

*Klinisch* leidet etwa die Hälfte der Patienten an einem *chronischen Asthma mit Bluteosinophilie* und den Zeichen einer *allergischen bronchopulmonalen Aspergillose*<sup>24,174</sup>. Die nichtasthmatischen Patienten bilden eine inhomogene Gruppe<sup>9</sup>. Man findet im all-

gemeinen keine Eosinophilie. Vermutlich handelt es sich auch bei ihnen um *Hypersensitivitätsreaktionen auf inhalede Antigene*, die aber nicht bekannt sind. Eine Kortikoidmedikation ist meist erfolgreich, spontane Rückbildungen wurden beobachtet.

*Differentialdiagnostisch* sind *infektiöse granulomatöse Prozesse* (*Histoplasmose, Blastomykose*) abzugrenzen, eine deutliche Eosinophilie war nur bei Fällen von *Kokzidioidomykose* entwickelt. In die *Differentialdiagnose*, zumal bei kleinen Biopsien mit nur einzelnen Herden, sind weiterhin *tuberkulöse (bronchiale) Streuherde*, Einzelherde bei *M. Wegener*, *sarkoidaler Granulomatose* und *nodulärem Rheumatismus* einzubeziehen.

- *Lymphomatoide Granulomatose*: Die ursprüngliche Bezeichnung<sup>120</sup> beruht auf dem vorwiegenden Lungenbefall durch einen ausgeprägt *angiozentrischen* („angitischen“) *lymphoproliferativen Prozeß* mit teils ziemlich monomorphen, teils polymorphen Infiltraten, mit Herden ähnlich manchen extrapulmonalen T-Zelllymphomen und ein granulomatöses Bild prägenden Nekrosen *Extrapulmonale Herde*, z.B. ein *Granuloma gangraenescens* des Nasen-Rachen-Raumes (▷ S. 530), auch Herde der *Haut*,

der Nieren, im ZNS kommen häufiger vor, dagegen kaum ein Befall von Lymphknoten, Leber und Milz. Bei allgemein *schlechter Prognose* werden auch *spontane Remissionen* beobachtet. Dennoch besteht heute kein Zweifel, daß es sich um den *extranodalen peripheren T-Zelllymphomen nahestehende maligne Lymphome handelt*<sup>9,107,141</sup> (▷ S. 708). Das Vorkommen einer „benignen“ Form<sup>158</sup> wird bestritten.

## Exogen-allergische Alveolitis

Unter der Diagnose exogen-allergischer Alveolitis (auch „*extrinsic*“-*allergische Bronchioloalveolitis, Hypersensitivitätspneumonitis*) werden *Lungenerkrankungen* zusammengefaßt, die durch *feinpartikuläres, antigenwirksames, proteinreiches Material* meist *tierischer oder pflanzlicher Herkunft* ausgelöst werden.

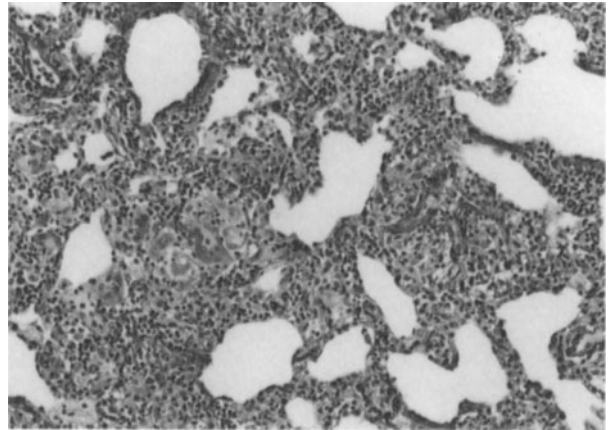
**Ätiologie, Pathogenese, Klinik.** Ein Teil der Erkrankungen wird durch *beruflichen Kontakt* erworben (▷ S. 680). Übersichten über die Vielzahl möglicher Agenzien, die meist den einzelnen Erkrankungen ihren Namen geben<sup>10,28,33,71,85,129,154</sup>. Hierorts treten am häufigsten die *Farmer- und Vogelhalterlunge* auf.

Klinischer Verlauf und Morphologie legen nahe, daß neben der *Arthus-(Typ-III-)Reaktion* eine *Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ IV* und wahrscheinlich auch *unspezifische entzündliche Reaktionen* zusammenwirken.

Im typischen Fall setzen die *Symptome* (Luftnot, auch fieberhafte Allgemeinreaktion) *wenige Stunden nach der Exposition* ein und erreichen ihr Maximum nach 6–12 h. Doch ist bei etwa der  *Hälfte der Patienten*, v. a. auch bei weniger massiver und protrahierter Exposition, der *Krankheitsbeginn weniger markant*, so daß der Zusammenhang mit der Antigeninhalation kaum bemerkt wird. Die Veränderungen sind im *akuten Stadium noch reversibel*. Nach wiederholten schweren Anfällen oder bei fortbestehender niedrigerer Exposition<sup>63,185</sup> entwickelt sich das *chronische Stadium*, das in *Lungenfibrose* mit *kardiorespiratorischer Insuffizienz* auslaufen kann.

### Morphologie

- Im *akuten Stadium* besteht das Bild einer *interstitiellen Pneumonie* mit herdförmigen, oft im Bereich *respiratorischer Bronchiolen* entwickelten Infiltraten, vorwiegend aus *Lymphozyten*, daneben auch *Plasmazellen, Histiozyten*, wogegen eosinophile und neutrophile Granulozyten meist fehlen<sup>9,82</sup>. In etwa zwei Drittel der Fälle entwickeln sich lockere *Granulome aus epitheloiden Histiozyten*, vielkernigen *Riesenzellen* und *Lymphozyten* (Abb. 6.41). Ihr lockerer



**Abb. 6.41.** Hochfluoride exogen-allergische Alveolitis. Dichte lymphoplasmazelluläre interstitielle Infiltrate mit herdförmig epitheloidzelliger Reaktion, leichte Proliferationen im Alveolarepithel, keine wesentliche Exsudation in den Alveolarraum. H.E. 100:1

Aufbau und die unscharfen Grenzen ohne randliche Fibrosierung, auch der oft nicht ausgesprochen epitheloidzellige Charakter ergeben die *Differentialdiagnose* gegenüber der Sarkoidose. Oft ist auch eine *bronchiolitische Komponente* mit Wandödem, entzündlicher Wandinfiltration und Exsudation in die Lichtungen, auch mit Leukozyten, deutlich. An den *kleinen Arterien und Arteriolen* ist öfter eine *Endothelzellschwellung*, gelegentlich auch eine *Wandinfiltration* zu finden. Die *sarkoidähnlichen Granulome* treten etwa in der *3. Woche* auf. *Riesenzellen* eher des Fremdkörpertypus können gelegentlich doppelbrechendes Material im Zytoplasma enthalten. Meist ist eine Identifikation des auslösenden Agens nicht möglich, gelegentlich können immunhistochemische Techniken weiterhelfen<sup>9</sup>. Die *Granulome* lösen sich innerhalb einiger Monate auf und werden am Ende einer akuten Episode oft vermisst. Trotz typischer histologischer Befunde in Biopsien ist die Diagnose klinisch nur in einem Teil der Fälle zu bestätigen<sup>39</sup>.

- Im *chronischen Stadium* besteht eine relativ *feinnetzige diffuse Fibrose*, in die gröbere, gewöhnlich peribronchioläre Herde eingelassen sind, zwischen denen Fibrosebänder ziehen. Die entzündlichen Infiltrate sind geringer, am ehesten noch um Bronchiolen und Gefäße nachweisbar. Auch kommt es öfter zu einer *obliterativen Bronchiolitis*, teils auch mit organisierender Pneumonie (BOOP, ▷ S. 572).
- Im *Endstadium* findet man kleine und gröbere „*Zysten*“ im Sinne der *Wabellunge*, die im Gegensatz zu der „*idiopathischen*“ Lungenfibrose *am stärksten in den Oberlappen* entwickelt sind. Granulomnarben sind nicht typisch. Gelegentlich scheinen auch Fälle vorzukommen, bei denen sich mehr das klinische und morphologische Bild einer obstruktiven Lungenerkrankung mit *Emphysem* entwickelt, deren fibrotische Veränderungen weitgehend zurücktreten.

## Medikamentös bedingte Lungenschäden

Ein größerer Teil der medikamentös bedingten Lungenschäden, die klinisch zunehmend an Bedeutung gewinnen<sup>129,131</sup>, fällt in die Gruppe der *Hypersensitivitätspneumonien*. Insgesamt ist das morphologische Spektrum aber wesentlich breiter, weil öfter gewebstoxische Schäden eintreten und die immunologischen Reaktionen überlagern. Weiterhin können die zugrundeliegenden Erkrankungen teils direkt, teils als infektiöse Komplikationen Schäden zur Folge haben, die ohne Zusammenhang mit einer Arzneimittelwirkung auftreten<sup>28,192</sup>. Übersicht über Medikamente und die von ihnen ausgelösten Formen der Lungenschädigung ▷ insbesondere Myers<sup>140</sup>.

- **Zytotoxische Medikamente** (u.a. *Busulfan*, *Zyklophosphamid*, *Chlorambucil*, *Nitrosamin*, *Bleomycin*, *Mitomycin*, *Methotrexat*) bewirken meist *diffuse alveoläre Schädigungen*, die in *Fibrosierungen* auslaufen können. *Morphologisch* sind Veränderungen einer *chronischen interstitiellen Pneumonie*, *obliterativen Bronchiolitis*, *eosinophilen Pneumonie*, einer *Venenverschußkrankheit*, aber auch schwere *Ödeme* und *Lungenblutungen* zu finden.
- Die *Anzahl nicht-zytotoxischer Medikamente*, die Lungenschäden hervorrufen können, ist noch *wesentlich größer*<sup>140</sup>. Hierzu gehören *antibakterielle Substanzen* (u.a. Nitrofurantoin, Sulfonamide, Penicillin, Tetracyclin), *antientzündliche Medikamente*, besonders *Antirheumatika* (u.a. Goldsalze, Penicillamin, Phenylbutazon, Salicylate), *Antiarrhythmika* (Amiodaron, Lidokain), *Antihypertensiva* (u.a. Propanolol, Hexamethonium, Captopril), *Antikonvulsiva*, *Psychopharmaka* und *andere*. Diffuse Alveolarschäden sind hier seltener, häufiger entwickeln sich *Ödeme* und *eosinophile Infiltrate*, aber auch *chronische interstitielle Pneumonien*.

## Pulmonale Eosinophilie

**Definition, Ätiologie.** Eosinophile Infiltrate in der Lunge kommen als Reaktion auf unterschiedliche Schädigungen vor; sie sind oft von einer *Eosinophilie im Blut* begleitet. Neben der Bezeichnung eosinophile Pneumonien wird der Begriff *PIE-Syndrom (pulmonary infiltrates with eosinophilia*<sup>149</sup>) weitgehend synonym gebraucht, obwohl die sog. flüchtigen eosinophilen Infiltrate nicht dazugerechnet werden sollten. Unter den häufigen Ursachen<sup>9,10,38,48,59,109</sup> wurde zunächst die Reaktion auf *Parasiten* (Parasitenwanderung durch die Lungen) bekannt; auch *Pilzinfektionen* sind oft mit starker Eosinophilie verbunden. Eosinophilien kennzeichnen weiterhin einen großen Teil der *Hypersensitivitätspneumonien*, die durch *Medikamente* ausgelöst werden. Charakteristisch ist schließlich die *Eosinophilie bei Asthma* (▷ S. 575) und anderen IgE-vermittelten Reaktionen bei anderen Erkrankungen.

**Klinik.** Die *klinischen Verläufe* sind sehr unterschiedlich. Neben *flüchtigen*, innerhalb weniger Wochen auch unbehandelt sich rückbildenden *Infiltraten* kommen *chronische Pneumonien* mit schweren klinischen Allgemeinerscheinungen vor. Ein Teil der Fälle bleibt ätiologisch ungeklärt.

**Klassifikation.** Verschiedene Klassifikationen berücksichtigen *klinische*, *ätiologische* und z.T. *morphologische Gesichtspunkte*<sup>45,138</sup>. Zu den pneumonischen Formen, die hier behandelt werden, können die *granulomatösen Prozesse* (bronchozentrische Granulomatose ▷ S. 645, allergische Angiitis und Granulomatose ▷ S. 644), die *allergische bronchopulmonale Aspergillose*<sup>9</sup> (▷ S. 651) sowie die *primären pulmonalen eosinophilen Granulome* (Histiozytosis X, Langerhans-Granulomatose ▷ S. 649) hinzugezogen werden.

## Eosinophile Pneumonie

- Die „*einfache*“ (*flüchtige*, „*simple*“) *eosinophile Pneumonie* entspricht dem *Löffler-Syndrom*<sup>124</sup>. Sie verläuft meist milde, teilweise asymptomatisch. Die wechselnden, histologisch *eosinophilenreichen Lungeninfiltrate*<sup>118</sup> sind von einer *Bluteosinophilie* begleitet. Sie schwinden gewöhnlich nach 1–3 Wochen. Die häufigste Ursache ist die *Wanderung* der aus dem Darm hämatogen in die Lunge gelangenden *Larven von Ascaris lumbricoides*.
- *Tropische eosinophile Pneumonie*: Symptome sind Schwäche, Appetitlosigkeit, Fieber und trockener, harter, besonders nächtlicher Husten mit Asthmaanfällen. Meist besteht eine *hochgradige Bluteosinophilie*. *Filaria-Infektionen* sind die häufigste Ursache. Die *Mikrofilarien* liegen in den *Alveolarkapillaren* und lösen eine *granulomatöse* und *hämorrhagische Reaktion* mit bis zu 1 cm großen, grauweißlichen *Knötchen* und herdförmiger *Eosinophilie* und *Fibrose* aus<sup>10</sup>.
- *Chronische eosinophile Pneumonie*: Es besteht ein *allgemeines Krankheitsbild* unterschiedlicher Schwere, das meist fieberhaft mit Husten, asthmatischer Dyspnoe, Bluteosinophilie, Schwäche und Gewichtsverlust verläuft, vereinzelt zu akuter respiratorischer Insuffizienz führt, aber auch weitgehend *asymptomatisch* verlaufen kann. Es entwickeln sich *unregelmäßig-herdförmige, unscharf begrenzte*, besonders im *Lungenmantel* gelegene *Infiltrate*. Kortikoidmedikation ist erfolgreich; es besteht aber eine Neigung zu *Rückfällen*. Auch nach gründlicher Suche nach der *Ursache* (Pilze, besonders Aspergillus, Parasiten, Medikamente) bleibt ein *größerer Teil* „*idiopathisch*“<sup>9,65</sup>. *Histologisch* findet man massive Ausfüllungen der *Alveolarräume* mit *eosinophilen Leukozyten* und großen, ein- und gelegentlich mehrkernigen Zellen mit reichlichem blaß-eosinophilem Zytoplasma, bei denen es sich anscheinend um *Alveolarmakrophagen* handelt. *Charcot-Leyden-Kristalle* können im Zytoplasma der Makrophagen vorkommen. Nekro-

sen treten häufig auf und können zu *kleinen eosinophilen Abszessen* führen, die von palisadenartig gelagerten Histiocyten umgeben werden. Interstitiell ist ein Begleitinfiltrat aus Eosinophilen, Lymphozyten und Plasmazellen entwickelt, in der Herdumgebung ein eiweißreiches *Ödem*. Oft besteht auch eine nicht-nekrotisierende *Vaskulitis* und *obliterierende Bronchiolitis*.

*Differentialdiagnostisch* sind *desquamative interstitielle Pneumonien* und *eosinophile Granulome* auszuschließen<sup>9</sup>.

### Pulmonales eosinophiles Granulom

**Definition, Epidemiologie, Ätiologie.** Eosinophile granulomatöse Herdbildungen in der Lunge waren zunächst als *Organmanifestationen der Säuglingsretikulose M. Abt-Letterer-Siwe*, der *Lipoidgranulomatose M. Hand-Schüller-Christian* und des *eosinophilen Granuloms der Knochen* bekannt, die unter der Gesamtbezeichnung *Histiozytosis X* zusammengefaßt werden<sup>9,10,86</sup>. Es handelt sich um eine tumorähnliche *Proliferation retikulohistiozytärer Zellen*, wie sie zunächst in der Haut als *Langerhans-Zellen*<sup>111</sup> beschrieben waren.

Erst später wurde gefunden, daß Herdbildungen dieser Art primär und isoliert in der Lunge auftreten, die als (*primäre*) *pulmonale eosinophile Granulome*, *pulmonale Histiozytosis X* oder *Langerhans-Zellgranulomatose* bezeichnet werden und ein *eigenständiges Krankheitsbild* von wesentlich *besserer Prognose* darstellen. Eine *immunpathologische Genese* mit Beziehungen zur Hypersensitivitätspneumonie ist *wahrscheinlich*<sup>86</sup>.

Betroffen sind v. a. *jüngere Erwachsene*, in hohem Prozentsatz *Zigarettenraucher*. Das Geschlechterverhältnis wird unterschiedlich angegeben, *Männer* scheinen zu überwiegen. Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerz, Fieber, Hämoptysen und Gewichtsverlust sind die Hauptsymptome, jedoch kommen auch asymptomatische Fälle vor. Nur bei einigen Patienten mit pulmonaler Symptomatik werden auch *extrapulmonale Herde*, v. a. in den Knochen und vereinzelt im Hypophysenvorderlappen gefunden. Eosinophile Granulome werden auch in Fällen maligner Lymphome einschließlich des M. Hodgkin beobachtet<sup>104</sup>.

Die *Inzidenz* wird mit etwa 5% der Zahl der Sarkoidosefälle angegeben<sup>123</sup>. Die *Prognose* ist abgesehen von den Fällen, die in eine *generalisierte Lungenfibrose* auslaufen, im allgemeinen *gut*.

**Morphologie.** Die Läsionen durchlaufen verschiedene Phasen<sup>9,86</sup>. *Makroskopisch* liegen grauweißliche, noduläre oder unregelmäßige, meist unter 1 cm große *Knötchen* vorwiegend in der *Mantelzone der Lungen* vor, die gelegentlich *zystisch* umgewandelt werden, aber keine ausgeprägten Nekrosen entwickeln (Abb. 6.42 a–d).

- Das frische *interstitielle, oft bronchiolozentrisch angeordnete Infiltrat* ist variabel, oft sehr zellreich, gemischtzellig lymphoplasmazellulär mit neutrophilen, v. a. aber oft sehr *zahlreichen eosinophilen Leukozyten* und oft nur wenigen *Langerhans-Zellen, die pathognomonisch sind*, auch in den Fällen, in denen Eosinophile völlig fehlen. Die Langerhans-Zellen sind mittelgroß bis groß, mit blassen Kernen, bis mittelgroßen Nukleolen und einem in der HE-Färbung blaßrötlichem, schlecht abgrenzbarem Zytoplasma. Der *spezifische Nachweis* gelingt immunhistochemisch mit *S-100-Protein* (Abb. 6.42 b). *Elektronenmikroskopisch* gelten ruten- oder tennisschlägerförmige Zytoplasmaeinschlüsse als typisch, sind aber nur gelegentlich zu finden.
- In der *proliferativen Phase* geht die zelluläre Infiltration einschließlich der Langerhans-Zellen zurück, es setzt eine *interstitielle und intraalveoläre Fibrosierung* bei chronisch-entzündlicher interstitieller Infiltration ein, das Alveolarepithel zeigt häufig kubische Transformation, in der Alveolarlichtung sammeln sich Makrophagen an.
- In der *fibrotischen Regenerationsphase* verbleiben teils nur noch *kleine sternförmige Narbenherde* mit umgebendem Emphysem, bei dicht gestreuten Herden kann sich eine *fibrotische Wabenlunge* entwickeln; auch Herde einer *Bronchiolitis obliterans* mit organisierender Pneumonie können entstehen. Die oft weitgehend uncharakteristisch gewordenen, subpleural gelegenen *sternförmigen Narben* werden bei rezidivierenden Pneumothoraces heute häufiger als alte tuberkulöse Narbenherde als *Pneumothoraxquelle* in den Operationspräparaten gefunden (Abb. 6.42 a). Bis zu 25% der Patienten sollen, nicht unbestritten, Spontanpneumothoraces entwickeln.

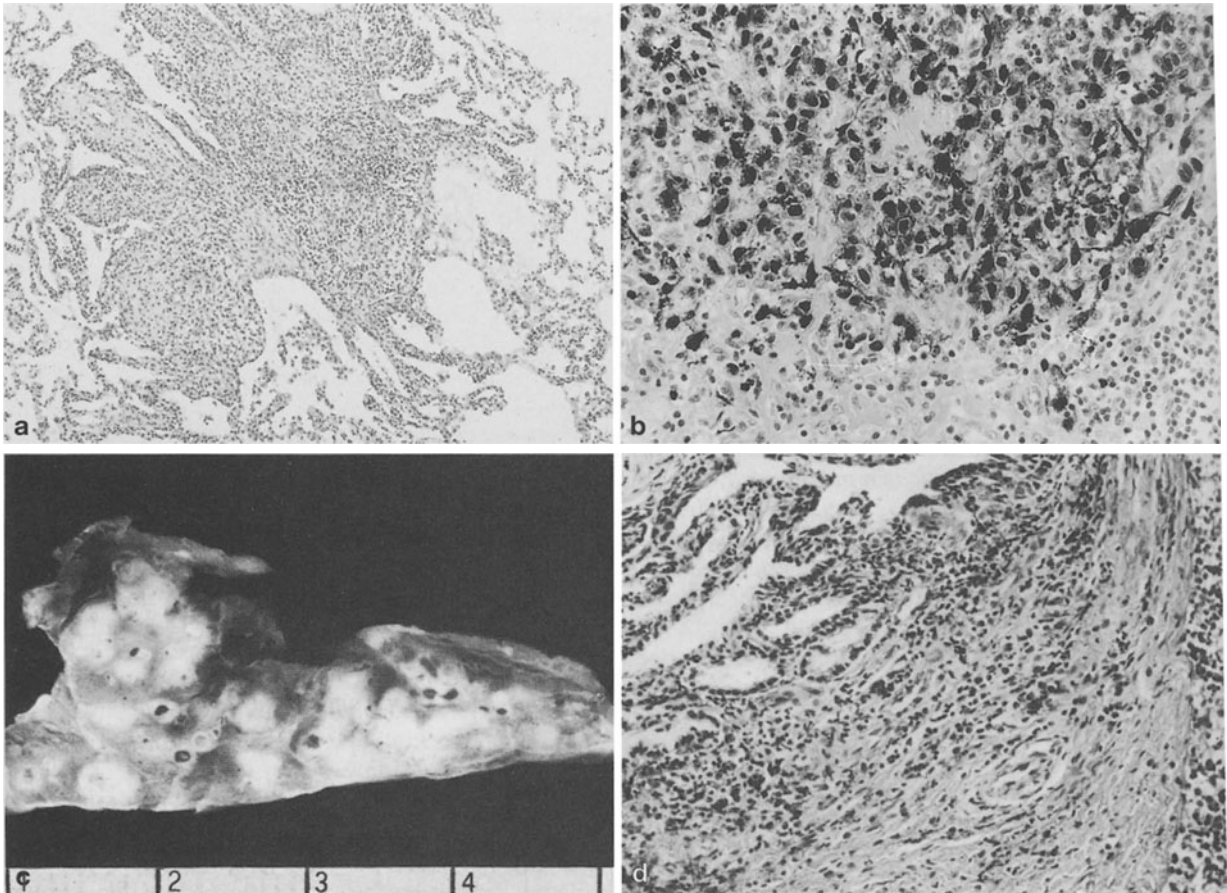
## Pneumomykosen, Pneumozoonosen

### Pneumomykosen

*Neben der Haut wird die Lunge mit am häufigsten von Pilzkrankungen befallen*<sup>9, 10, 35, 61, 105, 109, 125, 174</sup>. Es handelt sich dabei meist um *fakultativ pathogene Keime*, die erst bei *herabgesetzter Resistenz* progressive, gelegentlich tödliche *Systemmykosen* hervorrufen (sog. *opportunistische Infektion*).

Die *Keimausbreitung* erfolgt meist *deszendierend* oder durch *Aspiration* über den Mund- oder Rachenraum; bei septischen Prozessen kann die Lunge auch erst *sekundär-hämatogen* befallen werden. Zum Pilznachweis im Gewebe ▷<sup>35, 161</sup>.

Die hierorts meist noch übliche Einteilung in *europäische* (bzw. weltweit verbreitete) und *außereuropäische Mykosen*<sup>61</sup> wird durch die starke Bevölkerungsfluktuation zunehmend durchbrochen. Candidia-



**Abb. 6.42a–d.** Langerhans-Granulomatose („Histiozytosis X“, „eosinophiles Granulom“). **a** Kleinerer sternförmiger Herd in Vernarbung. Nur noch geringe eosinophile Infiltration; Traktionsemphysem. H.E. 12:1. **b** Dichtes Infiltrat. Positive S-100 Protein Immunhistochemie der Langerhans-Zellen. 164:1.

**c** Größere Herdgruppe bei sog. isoliertem pulmonalem eosinophilem Granulom. Operationspräparat, 22jähriger Mann. **d** Histologie von **c**. Herdtrand mit bereits stärkerer Fibrosierung, noch geringere Infiltration. H.E. 190:1

sis, Aspergillose und Kryptokokkose sind die wichtigsten in Europa einheimischen Mykosen.

### Candidiasis (Soormykose)

Sie wird ganz überwiegend durch *Candida albicans*, einen hefeähnlichen Sproßpilz, hervorgerufen, der besonders auf Oberflächen bis zu 600 µm lange Hyphen bildet. Es entwickelt sich z.B. bei der *mykotischen Bronchitis* ein trockener, grauer Belag aus ovoiden Zellen und Hyphen, die mit Fibrin vermischt sind. Bei der *septischen Candidose* kann das Pilzmyzel tief in das Gewebe eindringen und auf dem Blutweg verschleppt werden. Die Pilze sind grampositiv, am besten mit der PAS-Färbung darstellbar. Der Pilz bildet gelegentlich verzweigte Hyphen mit endständigen kugelförmigen Blastosporen.

Langdauernde *Antibiotikagaben*, *Kortikoidmedikation* und die Behandlung mit *Zytostatika* und *Immunsuppressiva* begünstigen die entsprechend zunehmend häufigere Entwicklung der Mykose. Neben der endogenen Infektion scheinen *Keimverschleppungen* durch

*infizierte Instrumente* und *exogene Infektionen* mit *Candida tropicalis* und *pseudotropicalis* häufiger zu werden<sup>7</sup>. In den Lungen wird zwischen einer *Candidabronchitis* in den größeren Bronchien und der (invasiven) *Candidapneumonie* unterschieden, die zu Nekrosen, Mikroabszessen und selten zu einer granulomatösen Reaktion führen kann<sup>198</sup>.

### Aspergillose

Sie ist eine *exogene Schimmelpilzkrankung*, meist durch *Aspergillus fumigatus* hervorgerufen, der septierte, 7–10 µm breite Hyphen bildet, die sich im Winkel von 45° teilen und in großen Kolonien radiär liegen. Sie sind in der HE-Färbung sichtbar, besser jedoch mit der PAS-Färbung oder nach Grocott darzustellen (Abb. 6.43 a). Die Infektion kann primär durch massive *Einatmung von Pilzsporen* oder durch *Ausbreitung z. B. von der Mundhöhle aus* erfolgen. In den Lungen findet man unterschiedliche Formen<sup>7,9,10,35,61,72,105,109,174</sup>:



- Die (*akute oder chronische*) *Aspergilluspneumonie* geht mit zentral nekrotischen, tuberkuloseähnlichen Infiltraten mit epitheloidem Randsaum einher.
- Die *Aspergillusbronchitis* ist gewöhnlich eine saprophytische Superinfektion bei chronischer Bronchitis und Bronchiektasen.
- Bei der *allergischen bronchopulmonalen Aspergillose* (▷ auch allergische bronchozentrische Granulomatose ▷ S. 645) kommt es zu anfallsweise auftretender *Schleimsekretion* und *Eosinophilie*, dabei können gelegentlich Pilzpfropfe im schleimigen Auswurf nachgewiesen werden.

### Kryptokokkose („europäische“ Blastomykose, Torulose)

Diese seltene, heute besonders im Zuge der *HIV-Infektionen* häufiger werdende Mykose wird durch *Cryptococcus neoformans* ausgelöst. Die 4–20 µm großen, rundlich-ovalen Zellen haben eine Kapsel aus Stärke und Polysacchariden, die mit Muzikarmin färbbar ist. *Infektionsquelle* ist u. a. *eingetrockneter Vogelkot*, besonders von *Tauben*. Der Pilz ist nur *fakultativ pathogen*, Krankheitserscheinungen stellen sich gewöhnlich nur bei herabgesetzter Resistenz ein.

In den Lungen<sup>9,10,35,61,105</sup> bilden sich teils *gelatinöse Infiltrate* im Bereich vorwiegend intraalveolär wachsender Pilzkolonien, teils *histiozytäre Granulome*, die nur spärlich Pilze mit geringer Kapselbildung enthalten; auch kommen *tuberkuloide*, gelegentlich *kavernisierende Herde* vor. Die generalisierte Form wird oft erst durch Pilznachweis im Liquor bei häufig tödlicher Meningoenzephalitis diagnostiziert.

### Myzetome

Sie entwickeln sich durch sekundären Befall *vorbestehender Hohlräume* (z. B. *tuberkulöse Kavernen*, *Abszesse*, *Bronchiektasen*, *zerfallende Tumoren*), die von einem einen bräunlich-krümeligen *Pilzball* bildendem Mycel ausgefüllt werden (Abb. 6.43 b). Fast immer handelt es sich um *Aspergillus* („*Aspergillom*“). Durch Pilzinvasion in die Kavernenwände kann es zu Blutungen, selten zu *hämatogener Generalisation* kommen.

### Pilzsepsis

Diese Ausbreitungsform, die *hämatogen* alle Organe erreichen kann, geht meist von den Lungen aus und tritt nur bei *immungeschwächten Patienten*, vielfach in der *Terminalphase* schwerer, besonders tumoröser Erkrankungen auf. Ihre *Prognose* ist *sehr schlecht* und, selbst wenn eine frühe Diagnose und Therapie erfolgt, nicht viel besser.

## Sogenannte falsche Lungenmykosen

In diese Gruppe gehören die *Aktinomykose* und die *Nokardiose*, deren zu den Actinomycetaceae gehörenden Erreger zwar den Pilzen nahestehen, jedoch zu den Bakterien gerechnet werden. Die Krankheiten verlaufen meist *chronisch* in *bronchopulmonaler* oder *pleuropulmonaler Ausbreitung*<sup>7,9,10,35,61,105,125</sup>.

### Aktinomykose

Es handelt sich um eine *polymikrobielle Infektion*, bei der der Aktinomyzet zwar Leitkeim ist, jedoch der synergistischen Wirkung einer Vielzahl von *Begleitbakterien* bedarf<sup>7</sup>. Hauptkeim ist *Actinomyces israeli*. Er bildet infiltrierend wachsende, 0,5–1,0 µm breite, grampositive *Myzelien*, die in Einschmelzungszonen zu Stäbchen und Kugeln zerfallen und in Höhlen die typischen *Aktinomyzesdrusen* (Abb. 6.43 c) entwickeln können. Die *Begleitkeime* sind vorwiegend *anaerobe Mundhöhlenkeime*.

- Die *primäre pulmonale Aktinomykose* entsteht *bronchogen* durch Keimdeszension aus der Mundhöhle; es entstehen vorwiegend in den *Untertappen* bronchopneumonische, zur Abszedierung neigende, makroskopisch oft *schwefelgelbe Infiltrate*, die in Nachbarorgane einbrechen können und meist zu *derben Pleuraschwarten* und *-empyemen* führen.
- Die *sekundäre pulmonale Aktinomykose* entsteht durch *Einbruch in die Lunge* bei *zervikofazialer* oder *abdominaler (Leberabszesse) Aktinomykose*.

### Nokardiose (aerobe Aktinomykose)

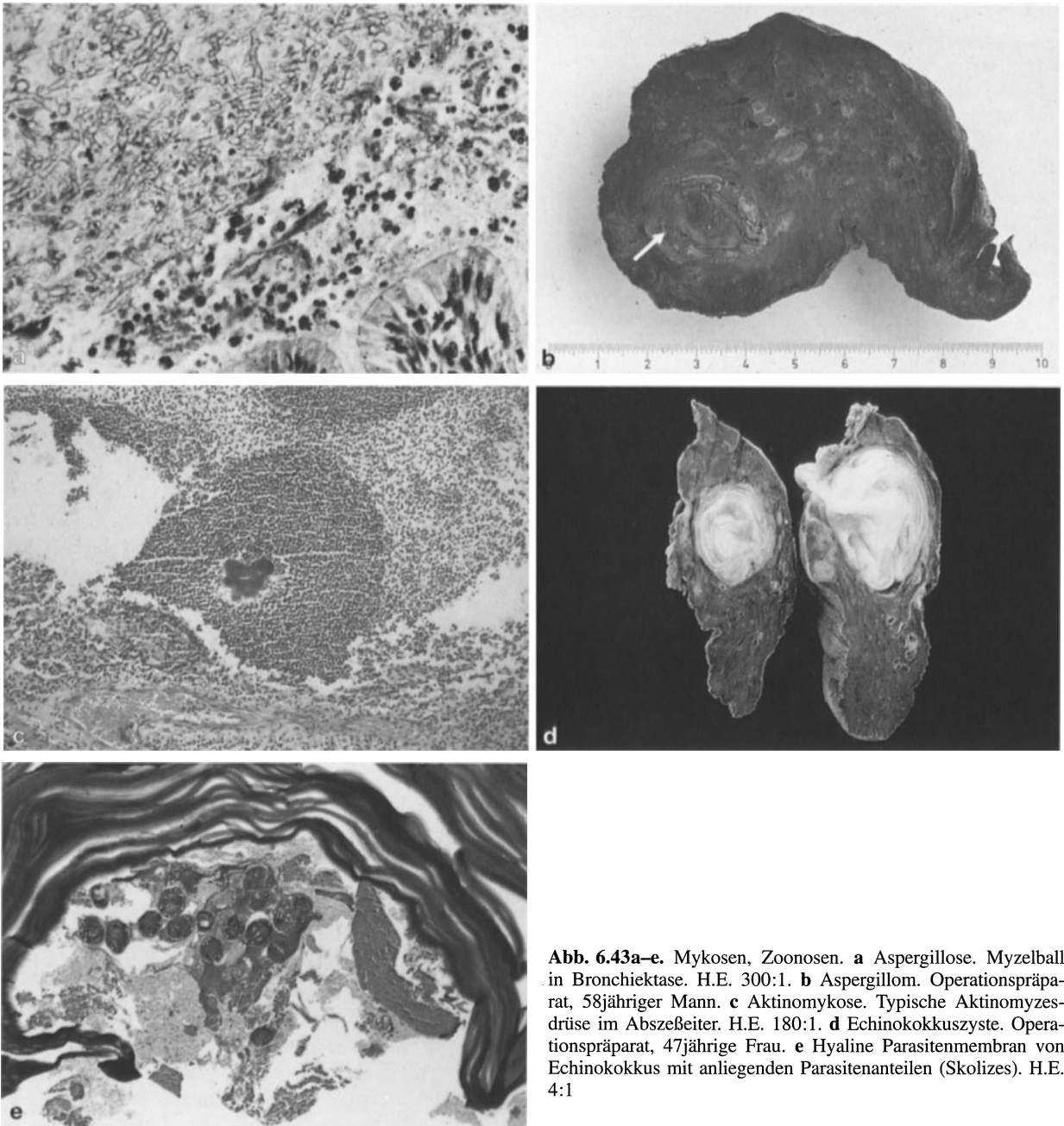
Sie ist sehr selten und wird durch die *aerob* wachsenden opportunistischen Aktinomyzeten *Nocardia asteroides* und *Nocardia brasiliensis* hervorgerufen. Es entstehen zentral nekrotisierende Pneumonien<sup>9</sup>, in denen grampositive Pilzfäden, aber keine Drusen gefunden werden können. Wahrscheinlich durch hämatogene Generalisation entsteht die *akute miliare Form*.

### Thermophile Aktinomyzeten

Sie spielen eine Rolle bei der *Farmerlunge* und ähnlichen Formen der *exogen-allergischen Alveolitis* (▷ S. 647). Zwar sind Pilze im Gewebe nicht zu erkennen, doch sind bei einem hohen Prozentsatz der Kranken Präzipitine besonders gegen Extrakte aus *Thermopolyspora polyspora* und *Micromonospora vulgaris* nachweisbar.

### „Außereuropäische“ Lungenmykosen

Hierbei liegen in *Endemiegebieten Amerikas* und *Afrikas* erworbene Mykosen mit *obligat pathogenen Pilzen (Inhalationsmykosen)* vor, bei denen sich durch



**Abb. 6.43a–e.** Mykosen, Zoonosen. **a** Aspergillose. Myzelball in Bronchiektase. H.E. 300:1. **b** Aspergillom. Operationspräparat, 58-jähriger Mann. **c** Aktinomykose. Typische Aktinomyzesdrüse im Abszesseiter. H.E. 180:1. **d** Echinokokkuszyste. Operationspräparat, 47-jährige Frau. **e** Hyaline Parasitenmembran von Echinokokkus mit anliegenden Parasitenanteilen (Skolizes). H.E. 4:1

lymphohämato gene Generalisation *Systemmykosen* entwickeln können. Solche Mykosen können durch infizierte Personen auch *nach Europa verschleppt* werden, doch scheint eine Weiterinfektion von Mensch zu Mensch nicht vorzukommen. Ausführliche Darstellungen<sup>7,9, 10, 35, 61, 105</sup>.

**Histoplasmose**

Sie ist in *Amerika* weit verbreitet. Sie wird durch *Histoplasma capsulatum* verursacht und zeigt der Tuberkulose ähnliche Erscheinungsformen. Es bildet sich ein

- verkäsender Primärkomplex, der bei 95% der Fälle unter Verkalkung ausheilt. Histoplasmen sind in

der Grocott-Färbung reichlich nachweisbar. Der Histoplasminhauttest wird positiv.

- Die hämatogene Generalisation kann zu einer pulmonalen und extrapulmonalen miliaren Aussaat führen, deren Herde ebenfalls verkalken.
- Als *Histoplasmome* kommen solitäre und multiple, oft geschichtete, verkäsende Rundherde vor.
- Die progressive kavernisierende *Histoplasmose* entwickelt sich aus bronchopneumonischen Infiltraten.

**Kokzidioidomykose (Talfieber, San-Joaquin-Fieber)**

Diese Pilzkrankung kommt vorwiegend in *Kalifornien* und *Mexiko* endemisch vor und wird durch *Coc-*

*cidoides immitis* hervorgerufen. Es entsteht unter grippeähnlichen Erscheinungen eine *multifokale fibrinös-eitrige Herdpneumonie*. In den *Infiltraten*, die von breiten Makrophagensäumen umgeben sind, lassen sich die 10–70 µm großen, mit der HE-Färbung sichtbaren und nach Grocott darstellbaren *Sphaerulae* mit zahlreichen Endosporen nachweisen. Die Infiltrate bilden sich meist schnell zurück und hinterlassen nur *verkalkte Narbenbezirke*. Nur selten kommt es zu einer der Tuberkulose ähnlichen *Progredienz mit kavernenösen Einschmelzungen* und nekrotisierender Bronchitis oder epitheloidzelligen, riesenzellhaltigen *Granulomen*. Die seltene hämatogene Generalisation hat eine schlechte Prognose.

### Nordamerikanische Blastomykose

Sie entwickelt nach inhalativer Infektion *tuberkulose-ähnliche, kavernisierende Granulome, Hiluslymphknotenbefall* und *Pleuritis*. Kutane Herdbildungen sind häufig und entstehen wahrscheinlich vorwiegend hämatogen. Erreger ist *Blastomyces dermatitidis* mit 20–50 µm großen Hefezellen.

### Südamerikanische Blastomykose (Parakokzidioidomykose)

Auch hierbei wird eine pulmonale Primärinfektion beobachtet. Der Erreger, *Paracoccidioidomyces brasiliensis*, ist dimorph; er tritt im Gewebe in Form von bis 60 µm großen, runden bis ovalen Hefezellen auf und bildet nur extrakorporal Myzelien. Die Pilze sind in der HE-Färbung nachweisbar.

Es finden sich *tuberkuloseähnliche, teils einschmelzende Infiltrate, teils zur Vernarbung neigende Granulome*, die in eine Lungenfibrose auslaufen können. Bei chronisch-progressivem, granulomatösem Verlauf kommt es im Mund-Nasen-Bereich zu *Ulzerationen*, bei Generalisation zum Befall der *Lymphknoten* und *inneren Organe*.

### Pneumozoonosen

Sie können durch *Protozoen, Würmer* und *Milben* hervorgerufen werden<sup>7,9,32,35,62,66,109</sup>.

- **Protozoonosen:** Hierzu gehören die *Amöbiasis, Toxoplasmose, Leishmaniose* und – noch fraglich (▷ S. 641) – die *Pneumozystose*.
- **Helminthosen:** Die klinisch bedeutsamen Gruppen umfassen *Trematoden* (Saugwürmer: Schistosomiasis/Bilharziose, Paragonimiasis und Opisthorchiasis), die *Zestoden* (Bandwürmer, Echinokokkus) und die *Nematoden* (Fadenwürmer: Strongyloidosis, Ankylostomiasis, Necator-Infektionen, Askariasis u. a.). Der Lungenbefall erfolgt vorwiegend hämatogen, vielfach auch durch transpleurale Invasion, selten aerogen (*besonders Milbenbefall*). Wurmerkrankungen sind weltweit verbreitet, treten aber in sehr unterschiedlicher Häufigkeit auf. Bei

überwiegend primärem Befall des Intestinaltraktes wird die *Lunge* teils als *Zwischenstation bei der Larvenentwicklung* befallen (*eosinophiles Infiltrat* ▷ S. 648), kann aber auch *endgültiger Ansiedlungsort* sein. Für Europa haben diese Erkrankungen durch die Gastarbeiter und Flüchtlinge, besonders aus Südostasien, die z. T. massiv befallen sind, an Bedeutung gewonnen<sup>109</sup>.

### Protozoonosen

**Amöbiasis.** Die Lunge wird bei etwa 3% der Fälle von Amöbenruhr befallen, gewöhnlich über einen Leberabszeß, der in die Pleurahöhle oder Lunge einbricht. Die *Lungenabszesse*, die reichlich Amöben (*Entamoeba histolytica*) enthalten, können sich über den Bronchialbaum entleeren.

**Pulmonale Toxoplasmose.** Die neonatale Form kann mit Lungenherden einhergehen, bedeutsam ist aber der Befall des ZNS. Bei Erwachsenen wurden *opportunistische Infektionen* z. B. bei Lymphompatienten beobachtet.

**Leishmaniose (pulmonale Kala-Azar).** Die Lunge wird auf hämatogenem Wege befallen; *Leishmania donovani* wird beim Menschen in der leishmanoiden (amastigoten) Form in Makrophagen des Lungeninterstitiums nachgewiesen, in denen sie wachsen und proliferieren.

**Pneumozystispneumonie** ▷ S. 641.

### Helminthosen

**Schistosomiasis/Bilharziose.** Die perkutan aufgenommenen sowie die von reifen, v. a. in den Beckenvenen lebenden Würmern stammenden Eier und Zerkarien von *Schistosoma haematobium* (auch *S. mansoni* und *S. japonicum*) werden teils über die Portalvenen und Leber hämatogen in die Lungen verschleppt. Es entwickeln sich *tuberkuloide Granulome* und *eosinophile Infiltrate*, besonders aber eine *pulmonale Arteriitis mit Thrombosen*, die zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie mit Cor pulmonale führen kann.

**Paragonimiasis.** Die Aufnahme der enzystierten Zerkarien erfolgt *oral*. Die Egel (*Paragonimus westermanii* u. a.) verlassen den oberen Dünndarm und gelangen durch das Zwerchfell in die Lungen, wo sie in bis pflaumengroßen *Zysten* in einigen Wochen zu 0,8–1,4 cm großen Würmern ausreifen. Die Zysten entstehen aus erweiterten Bronchien und können von Zylinderepithel oder metaplastischem Plattenepithel ausgekleidet sein. Die Eier werden in den Bronchialbaum ausgestoßen. *Blutungen* und *Infektionen* sind die häufigsten Komplikationen, *Kombinationen mit Tuberkulose* werden häufiger beobachtet. Eipassage ins Gehirn kann zur *tödlichen Enzephalitis* führen.

**Echinokokkose.** Die Aufnahme des Hundebandwurmes (*Taenia echinococcus*) erfolgt oral. Die *Onkosphären* gelangen in die Wand des Dünndarmes und werden mit dem Blut in die Leber, bei 10–28% auch in die Lungen verschleppt. Dort bilden sich *Zysten*. Bei der häufigen Infektion mit *E. granulosus* s. *cysticus* findet man meist nur eine z. T. bis faustgroße Zyste (▷ Abb. 6.43 d). *E. alveolaris*, der in Süddeutschland endemisch ist, bildet dagegen größere derbe *Felder mit zahlreichen, eben makroskopisch erkennbaren Zysten*. Der Kutikula der Zysten, die außen von einer vom Wirt gebildeten, schmalen bindegewebigen Wand abgegrenzt werden, liegt innen eine Parenchymschicht mit den neu gebildeten *Brutkapseln* mit Skolizes an (▷ Abb. 6.43 e). Zystenrupturen können in die Pleurahöhle oder in das Bronchialsystem erfolgen. Eine Infektion der Zysten ist selten.

**Askariasis.** Die Larven von *Ascaris lumbricoides* machen aus dem Darm kommend eine *Lungenpassage* durch. Sie werden aus dem Darm *hämatogen* eingeschleppt, gelangen in die Alveolen und von hier aus mit verschlucktem Bronchialsekret wieder in den Darm. In der Lunge entwickeln sich *eosinophile Infiltrate* (▷ S. 648), bei starkem Befall kommt es auch zu toxischen Allgemeinerscheinungen. Die Infiltrate bilden sich innerhalb von 1–2 Wochen zurück.

**Strongyloidosis.** Infektionen mit *Strongyloides stercoralis* kommen in warmen Klimazonen vor. Massiver Befall kann tödlich sein, in anderen Fällen wird ein *permanentes Asthma* unterhalten. Abgesehen von der unkomplizierten Darmpassage beim Menschen bilden sich unter ungünstigen Lebensverhältnissen im Boden filariforme Larven, die intakte menschliche Haut oder Schleimhaut durchdringen können und *hämatogen in die Lungen eingeschleppt* werden. Hier treten sie *ähnlich Askaris in die Alveolen* und den *Bronchialbaum* über, werden mit Sekret verschluckt und wachsen im Darm zum reifen Wurm aus. Daneben kann sich auch ein *Reinfektionszyklus* entwickeln.

**Tropische eosinophile Lungeninfiltrate** (▷ S. 648). Die wichtigsten Verursacher sind *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* und *Dirofilalaria immitis* u. a.<sup>62</sup>.

**Akariasis.** Milbenbefall, vorwiegend *Tyroglyphus*, wird am Sputum erkennbar. Ob eine echte Lungenakariasis vorkommt und welche klinische Bedeutung sie ggf. hat, ist fraglich<sup>62</sup>. Vereinzelt wurden Eier im Lungengewebe nachgewiesen<sup>9</sup>. Möglicherweise liegt nur *Saprophytismus* vor.

## Sarkoidose

**Epidemiologie.** Die Sarkoidose ist eine *generalisierte epitheloidzellige Granulomatose*. Sie wurde zunächst als Hautkrankheit angesehen, erst später als Systemer-

krankung erkannt. Erst die breite Anwendung der Röntgenuntersuchungen hat die Häufigkeit der Erkrankung und das relativ häufige Vorkommen *asymptomatischer Fälle* aufgedeckt<sup>151</sup>. Es bestehen große Unterschiede in der Häufigkeit. In der Bundesrepublik ist mit 8–10 Fällen/100000 Einwohnern zu rechnen<sup>21</sup>. Es besteht ein *Häufigkeitsgipfel im 3. und 4. Lebensjahrzehnt*, beide *Geschlechter* sind annähernd gleich häufig betroffen<sup>103</sup>. Neben der Erkrankung der mediastinalen Lymphknoten gilt der *Lungenbefall mit über 80%* als zweithäufigste Organmanifestation.

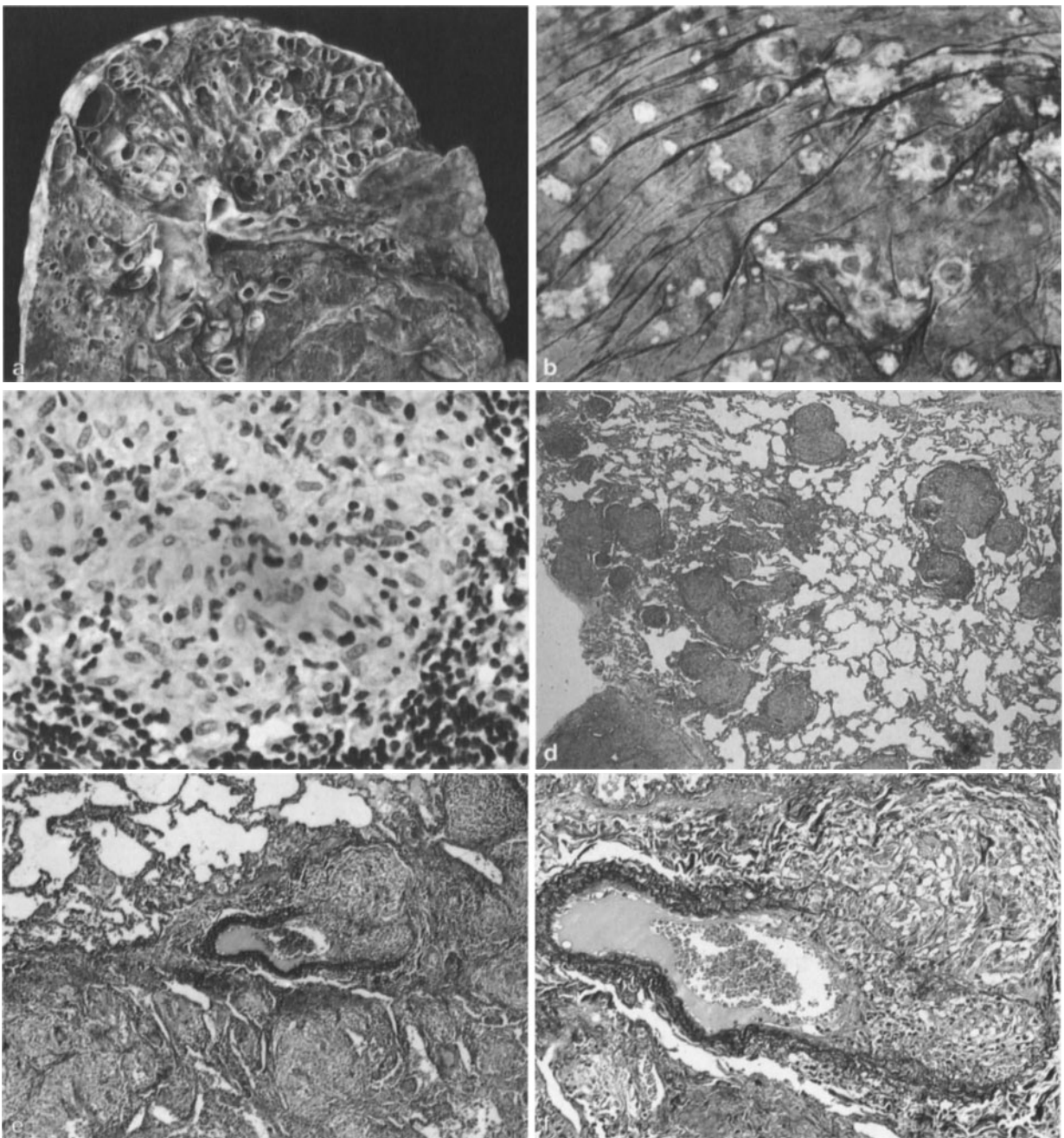
**Ätiologie, Pathogenese.** Die *Ätiologie* ist unbekannt, eine *Polyätiologie* ist anzunehmen<sup>7,9,10,72,91,153</sup>. Offenbar handelt es sich um eine *Reaktionskrankheit* auf *verschiedenartige Noxen* wie *Viren, Bakterien* bzw. *verschiedene Bakterien-substanzen, inhalierte organische* oder *anorganische Stäube* und anderes. Die *schwache oder fehlende Tuberkulinreaktion* ist bemerkenswert; der *Kveim-Test* ist bei 80% der akuten und etwa 35% der chronischen Fälle positiv. Besondere Bedeutung haben die *T-Lymphozyten*. Es besteht eine *starke Lymphozytenvermehrung mit Erhöhung der T-Helfer-/T-Suppressorzell-Relation*, die bei der klinischen Lavagediagnose eine wichtige Rolle spielt. Dazu besteht oft eine *B-Zellaktivierung*; etwa 50% der Patienten weisen eine *Hypergamma globinämie* auf.

Die alte Streitfrage nach den ätiologischen *Beziehungen zwischen Sarkoidose und Tuberkulose* wurde dadurch wieder aufgeworfen, daß bei einem Teil der Sarkoidosefälle neuerdings mittels der Polymerase-Kettenreaktion DNA-Sequenzen von Mykobakterium tuberculosis bzw. anderer Mykobakterien, z. B. eines Membranantigens gefunden wurden<sup>156</sup>; der Nachweis von Mutationen gegenüber Mykobakterium tbc und die von Patient zu Patient unterschiedlichen Befunde sprechen dafür, daß es sich nicht um eine neue Mykobakterienspezies, sondern möglicherweise um *zellwanddefekte atypische Mykobakterien* handelt<sup>97</sup>.

Insgesamt ist festzustellen, daß die *Bildung epitheloidzelliger Granulome in den Lungen keineswegs spezifisch* ist, sondern bei vielfachen *unterschiedlichen Schädigungen* (Tuberkulose, Berylliose, exogen-allergischer Alveolitis, Talkum, Hartmetallerkrankung, Pilzbefall, Vaskulitis und Tumoren) auftreten kann<sup>103</sup>.

Die Diagnose Sarkoidose bedarf einer guten *klinisch-pathologischen Korrelation*, und es sollte der Nachweis eines *multisystemischen Befalles* z. B. durch Haut- und/oder Leberbiopsie versucht werden.

**Formen, Klinik, Verlauf.** Die *akute Sarkoidose* beginnt fieberhaft, oft mit Gelenkschmerzen; ein *Erythema nodosum* tritt bei 1/4 der Kranken auf. Bei etwa 80 bis 90% der Erkrankten kommt es innerhalb von 1–2



**Abb. 6.44a-f.** Sarkoidose. **a** Wabig-fibrotischer Umbau des Oberlappens und subpleural-dorsaler Teile des Unterlappens bei Sarkoidose. Schnittfläche ca. 0,5:1. **b** Teils konglomerierende Sarkoideseknötchen der Pleura. **c** Junges epitheloidzelliges Granulom im Hiluslymphknoten. Medistinoskopie-Präparat. H.E.

300:1. **d** Lungenherde in typischer Verteilung. Offene Lungenbiopsie. H.E. 120:1. **e,f** Gefäßbefall bei Sarkoidose. Übergänge zu nekrotisierender sarkoidaler Granulomatose? H.E. **e** 160:1, **f** 300:1

Jahren zur Rückbildung. Die chronischen progredienten Verläufe enden meist in einer Lungenfibrose.

Die *Krankheitsstadien* der thorakalen Sarkoidose werden klinisch nach röntgenologischen Gesichtspunkten eingeteilt:

- Im *Stadium I* besteht ein *meist bilateraler Lymphknotenbefall*, öfter sind auch die paratrachealen Lymphknoten mitbetroffen;
- im *Stadium II* sind die *Lungen* in Form einer *netz-förmigen feinstreifigen Strukturvermehrung* betroffen, die perihilär oft dichter als peripher entwickelt ist. Auch bei dem überwiegenden Teil der Kranken in diesem Stadium tritt noch eine spontane oder therapieunterstützte Ausheilung ein.
- Das *Stadium III* ist das Stadium der *Fibrose* (Abb. 6.44 a), wobei es oft zu *Verziehungen der narbig indurierten Hili* und verstreuten *Atelektasen*

kommt; eine Heilung ist hier nicht mehr möglich. Die *Letalität* wird mit 2–4% angegeben, davon erliegt etwa die Hälfte der Patienten einer kardiorespiratorischen Insuffizienz als Folge der *Lungenfibrose*<sup>153</sup>.

Systematische Untersuchungen, v.a. mittels der *transbronchialen Biopsie*, haben gezeigt, daß die *Lungen auch im klinischen Stadium I öfter befallen sind*; zum Nachweis sind *Mehrfachbiopsien* erforderlich<sup>152</sup>. *Bronchusbiopsien* haben eine *wesentlich niedrigere Nachweisrate*, eine besonders hohe diagnostische Ausbeute bringt die *Mediastinoskopie*.

**Morphologie.** Charakteristisch ist das *nicht verkäsende epitheloidzellige Granulom*, das in späteren Stadien zu *Vernarbung* und *Hyalinisierung* tendiert<sup>7,9,10,38,91,153</sup>.

Die befallenen *Lymphknoten* sind dicht von anfangs einzeln stehenden Epitheloidzellgranulomen durchsetzt, die eine Tendenz zur *Kongglomeration*, *Fibrosierung* und *Hyalinisierung* aufweisen (Abb. 6.44c).

In den *Lungen* stehen die Granulome unter gewisser Bevorzugung der *Mittelgeschosse* nicht selten in *Gruppen* unregelmäßig verteilt. Sie erscheinen als 2–3 mm große grauweißliche *Knötchen*, nicht selten als 1–2 cm große, *Konglomeratherde*, und zeigen eine bevorzugt *peribronchiale*, *paraseptale* und *pleurale Lage* (Abb. 6.44d), oft sind sie wie Glieder einer Kette den Lymphwegen zugeordnet. Selten können sich in sehr großen Konglomeratherden *Kavernisierungen* entwickeln.

*Mikroskopisch* werden die Knötchen von großen *Epitheloidzellen* in einem mosaikartig zusammengesetzten Zellkomplex gebildet. Es kommt nicht zur Verkäsung, nur gelegentlich findet man eine geringe, etwas körnige zentrale Nekrose (Abb. 6.44c). *Riesenzellen des Langhans-Typus* sind unterschiedlich reichlich entwickelt. Sie enthalten im Zytoplasma häufiger konzentrisch geschichtete Kristalle (*Schaumann-Körper*), seltener sternförmige, 5–30 µm große, zytoplasmatische Einschlüsse (sog. „*asteroid bodies*“). In den Epitheloidzellen ist *Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)* nachweisbar<sup>9</sup>. *Elektronenmikroskopisch* ist das Zytoplasma der Epitheloidzellen organellenreich. Die „*asteroid bodies*“ der Riesenzellen scheinen aus Mikrotubuli, Mikrofilamenten und Zentriolen zu entstehen<sup>29</sup>.

Die *Fibrosierung* beginnt in der Granulomperipherie, von der aus Kollagenfaserbündel in das Innere ziehen und unter Hyalinisierung zunehmend breiter werden<sup>137</sup>. Durch Konfluenz der Knötchen werden größere *Schwielenfelder* gebildet. Die Fibrosierung schreitet gewöhnlich hilifugal fort. Es kommt zur narbigen perihilären Schrumpfung des Lungengewebes einschließlich der hilären Lymphknoten. In der Peripherie ergibt sich ein *wabiger Umbau* mit linsen- bis

erbsengroßen, durch derbes Bindegewebe begrenzten, glattwandigen Hohlräumen (Abb. 6.44a). Knötchengruppen finden sich auch oft auf der Pleura (Abb. 6.44b). In diesem Stadium besteht eine Lungenstarre mit schweren, vorwiegend restriktiven Ventilationsstörungen. Durch *Befall der kleineren Bronchien und Bronchiolen* kommen auch obstruktive Ventilationsstörungen vor. Der Gefäßschwund in der *Fibrose* und die nicht selten in Verbindung mit der Granulomatose auftretenden Intimaproliferationen in den kleinen Arterien und Arteriolen tragen zur Entstehung einer *pulmonalen Hypertonie* und eines *chronischen Cor pulmonale* wesentlich bei.

## Literatur

- 1.–12. Weiterführende Literatur (▷ S. 525)
13. Arth C, Schmidt B v, Grossmann M, Schachter J (1978) Chlamydia pneumonia. J Pediatr 93:447
14. Ballowitz L (1966) Rheumatische Pneumonie. In: Opitz H, Schmid F (Hrsg) Handbuch der Kinderheilkunde, Bd 7. Springer, Berlin Heidelberg New York
15. Bartlett JG, Finegold SM (1972) Anaerobic pleuropulmonary infections. Medicine 51:413
16. Bartmann K (1975) Mikrobiologische und pharmakokinetische Grundlagen der antimikrobiellen Chemotherapie von nicht tuberkulösen Infektionen des Atemtraktes. Atemwegs-Lungenkrh 1:191
17. Basset F, Ferraus VJ, Soler P et al. (1986) Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. Am J Pathol 122:443
18. Basset F, Grailles M (1990) Die Erkrankung der kleinen Atemwege und Bronchiolitis bei verschiedenen Formen der Alveolitis und der Lungenfibrose. Atemwegs-Lungenkrh 16:195
19. Bates DV, Macklem PT, Christie RV (1971) Respiratory function in disease. Saunders, Philadelphia
20. Beem MO, Saxon EM (1977) Respiratory tract colonization and a distinct pneumonia syndrome in infants infected with Chlamydia trachomatis. N Engl J Med 296:306
21. Behrend H (1969) Die Klinik und Diagnostik der Sarkoidose. Internist 10:293
22. Blackmon JA (1988) Bacterial infections. In: Dail DH, Hammar SP (eds) Pulmonary pathology. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
23. Blackmon JA, Hicklin MD, Chandler FW (1978) Legionnaires disease. Pathological and histological aspects of a „new“ disease. Arch Path Lab Med 102:337
24. Bosken CH, Myers JL, Greenberger PA et al. (1988) Pathological features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am J Surg Pathol 12:216
25. Buhl L v (1872) Lungenentzündung, Tuberkulose und Schwindsucht. Oldenburg, München
26. Burke C, Theodore J, Dawkins K et al. (1984) Post transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. Chest 86:824
27. Burkhardt A, Cottier H (1989) Cellular events in alveolitis and the evaluation of pulmonary fibrosis. Virchows Arch (Cell Pathol) 58:1
28. Burkhardt A, Gebbers JO (1983) Pathogenetisch komplexe Lungenerkrankungen. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) Pathologie der Lunge II. Spezielle pathologische Anatomie, Bd 16/II. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
29. Cain H, Kraus B (1980) The ultrastructure and morphogenesis of asteroid bodies in sarcoidosis and other granuloma

- matous disorders. In: Jones Williams W, Davies BH (eds) Eight international conference on sarcoidosis and other granulomatous diseases. Alpha Omega Publ Ltd. Cardiff
30. Carrington CB, Gaensler EA (1978) Clinical-pathologic approach to diffuse infiltrative lung disease. In: Thurlbeck WM, Abell MR (eds) The lung: structure, function and disease. Williams & Wilkins, Baltimore
  31. Carrington CB, Liebow AA (1986) Limited form of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 41:497
  32. Castillo-Höfer C (1994) Pulmonale Parasitosen. In: Ferlinz R (Hrsg), *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
  33. Castillo-Höfer C, Ferlinz R (1990) Pneumonien — Klinik, Therapie. *Internist* 31:255
  34. Cegla UH (1977) Die idiopathische fibrosierende Alveolitis. Bücherei des Pneumologen. Thieme, Stuttgart
  35. Chandler FW, Watts JC (1988) Fungal infections. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
  36. Churg A (1983) Pulmonary angitis and granulomatosis revisited. *Hum Pathol* 14:868
  37. Churg J (1995) Churg-Strauss syndrome. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
  38. Colby TV, Carrington CB (1995) Interstitial lung disease. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds), *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
  39. Coleman A, Colby TV (1988) Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 12:514
  40. Collier AM, Clyde WA (1974) Appearance of *Mycoplasma pneumoniae*: lungs of experimentally infected hamsters and sputum from patients with natural disease. *Am Rev Respir Dis* 110:765
  41. Cordonnier C, Bermandin J, Bieling P et al. (1986) Pulmonary complications occurring after allogenic bone marrow transplantation. A study of 130 consecutive transplanted patients. *Cancer* 58:1047
  42. Corrin B, Price AB (1972) Electron microscopic studies in desquamative interstitial pneumonia associated with asbestos. *Thorax* 27:324
  43. Costabel U (1990) Broncho-alveoläre Lavage bei der exogen-allergischen Alveolitis und ihre klinische Wertigkeit. *Allergologie* 13:104
  44. Cottier H (1956) Unterschiedliche Schädigung des Lungengewebes durch therapeutische Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* 100:385
  45. Crofton JW, Livingstone JL, Oswald NC et al. (1952) Pulmonary eosinophilia. *Thorax* 7:1
  46. Crystal RG, Fulmer JD, Baum J et al. (1978) Cells, collagen and idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 155:199
  47. Crystal RG, Gadek JE, Ferraus VJ et al. (1981) Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 70:542
  48. Dail DH (1988) Eosinophilic infiltrates. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
  49. Dalquen P (1990) Beitrag der Pathologie zur Diagnose der fibrosierenden Lungenkrankheiten. *Z Gesamte Inn Med* 45:563
  50. Davies D (1972) Ankylosing spondylitis and lung fibrosis. *Q J Med* 41:395
  51. DeRemee RA, Colby TV (1995) Wegener's granulomatosis. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
  52. Dietrich M (1989) Die *Pneumocystis carinii* Pneumonie. Klinik, Diagnostik, Therapie, Prophylaxe (Mitarbeit von Konietzko N, Lode W, Wingen F). Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
  53. Eaton MD, Meiklejohn G, van Herick W (1944) Studies on the etiology of primary atypical pneumonia. *J Exp Med* 79:649
  54. Eger W, Gregl A (1965) Die Strahlenpneumonitis. Hippokrates, Stuttgart
  55. Ellner JJ, Goldberger MJ, Parculi DML (1991) *Mycobacterium avium* infection and AIDS: a therapeutic dilemma in rapid evolution. *J Infect Dis* 153:1326
  56. Endres P, Müller-Quernheim J (1994) Alveolitiden und Granulomatosen. In: Ferlinz R (Hrsg) *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
  57. Engelstad RB (1940) Pulmonary lesions after Roentgen and radium irradiation. *Am J Roentgenol* 43:676
  58. Essbach H (1961) Paidopathologie. JA Barth, Leipzig
  59. Esselie AF (1956) Die eosinophilen Lungeninfiltrate. In: *Handbuch der inneren Medizin*, 4. Aufl., Bd IV/2. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
  60. Fassbender HG (1967) Die Bedeutung visceraler Prozesse für Pathogenese und Nosologie der primär chronischen Polyarthritiden. *Frankf Z Pathol* 76:243
  61. Fasske E (1983) Lungenmykosen. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge I. Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 16/I. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
  62. Fasske E (1983) Parasitäre Lungenkrankheiten. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge I. Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 16/I. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
  63. Feddersen CO, Krause K, Wichert P v (1991) Allergische Alveolitis. *Internist* 32:635
  64. Ferlinz R, Nolte D (Hrsg) (1980) *Pneumonien, Pathogenese – Diagnostik – Therapie*. Dusterl, München-Deisenhofen
  65. Fischer BM, Schadmand S, Gerharz CP et al. (1992) Pulmonale Infiltratbildungen mit Eosinophilie („pulmonale Eosinophilie“). *Pneumologie* 46:476
  66. Fraser RS (1995) Protozoal and helminthic pulmonary infection. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
  67. Frazier AR, Miller RD (1974) Interstitial pneumonitis in association with polymyositis and dermatomyositis. *Chest* 65:403
  68. Fritze E (1970) Das Caplan-Syndrom und andere Lungenveränderungen bei rheumatischen Krankheiten. In: Schoen R, Böni A, Miehle K (Hrsg) *Klinik der rheumatischen Erkrankungen*. Springer, Berlin Heidelberg New York
  69. Fruchtman SM, Gombert ME, Lyons HA (1983) Adult respiratory distress syndrome as a cause of death in pneumococcal pneumonia. *Chest* 93:598
  70. Fulkerson WJ, McLendon RE, Prosnitz LR (1986) Adult respiratory distress syndrome after limited thoracic radiotherapy. *Cancer* 57:1941
  71. Gibbs AR, Seal RME (1978) Primary lymphoproliferative conditions of lung. *Thorax* 33:140
  72. Gibbs AR, Seal RME (1982) *Atlas of pulmonary pathology. Current histopathology*, vol 3. MTP Press, Lancaster
  73. Giese W (1952) Pathogenese and Ätiologie der interstitiellen plasmazellulären Säuglingspneumonie. *Verh Dtsch Ges Pathol* 36:284
  74. Giese W (1965) Chronische Pneumonien. *Beitr Klin Tuberk* 132:178
  75. Giese W (1965) Diskussion zu Gough: The pathology of the rheumatoid disease in pneumoconiosis. *Beitr Silikose-Forsch* 6:312
  76. Gleichmann TK, Leder MM, Zahn DW (1949) Major etiological factors producing delayed resolution in pneumonia. *Am J Med Sci* 218:369

77. Gössner W (1972) Grundlagen und allgemeine pathologische Anatomie der Strahlenschäden. *Verh Dtsch Ges Pathol* 56:168
78. Gough J (1965) The pathology of rheumatoid disease in pneumoconiosis. *Beitr Silikose-Forsch* 6:307
79. Gross NJ (1977) Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med* 86:81
80. Güthert H, Wöckel W, Meerbach W (1965) Die Adenoviruspneumonie, pathologische Anatomie. *Münch Med Wochenschr* 107:1990
81. Gundlach P, Holzer E (1981) Legionellose (Legionärskrankheit). Bericht über zwei obduzierte Fälle. *Pathologe* 2:144
82. Haenselt V (1992) Biopsische Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis. *Pneumologie* 46:266
83. Hamm J (Hrsg) (1968) Interstitielle Lungenerkrankungen – Lungenfibrosen. Thieme, Stuttgart
84. Hamman L, Rich AR (1944) Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 74:177
85. Hammar SP (1988) Idiopathic interstitial fibrosis. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
86. Hammar SP (1988) Extrinsic allergic alveolitis – histiocytosis X. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
87. Hamperl H (1956) Pneumocystis infection and cytomegaly of the lungs in the newborn and adult. *Am J Pathol* 32:1
88. Harris P, Heath D (1977) The human pulmonary circulation, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh
89. Hartung W (1975) Pathologische Anatomie der allergischen Broncho-Pneumopathien. *Kongr Ber Wiss Tagg Norddtsch Ges Lungen- u Bronchialheilk* 14:179
90. Hartung W (1980) Pathologie und Pathomorphologie der Pneumonien. In: Ferlinz R, Nolte D (Hrsg) *Pneumonien, Pathogenese – Diagnostik – Therapie*. Dusterri, München-Deisenhofen
91. Hartung W, Morgenroth K (1983) Lungenbeteiligung bei Systemkrankheiten. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge II. Spezielle pathologische Anatomie, Bd 16/II*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
92. Heard BE, Khachatourov V, Otto H et al. (1970) The morphology of emphysema, chronic bronchitis, and bronchiectasis: Definition, nomenclature, and classification. *J Clin Pathol* 32:882
93. Hecht V (1910) Die Riesenzellpneumonie im Kindesalter. Eine histologisch experimentelle Studie. *Beitr Pathol Anat* 48:263
94. Heppleston AG (1956) The pathology of honey comb lung. *Thorax* 11:77
95. Hers JFP, Mulder J (1961) Broad aspects of the pathology and pathogenesis of human influenza. *Am Rev Respir Dis* 83:84
96. Higgenbottam T, Stewart S, Penketh A et al. (1988) Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of rejection in heart-lung transplant patients. *Transplantation* 46:532
97. Höfler G (1994) Nachweis bakterieller DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). *Verh Dtsch Ges Pathol* 78:104
98. Hogg JG (1991) Chronic interstitial lung disease of unknown cause: A new classification based on pathogenesis. *Am J Roentgenol* 156:225
99. Hruban RH, Beschormer WE, Baumgartner WA et al. (1988) Diagnosis of lung allograft rejection by bronchial intraepithelial Leu-7 positive lymphocytes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96:939
100. International Commission on Radiological Protection (1979) *Biological effects of inhaled radionuclids*. Pergamon Press, Oxford
101. Jennings FL, Arden A (1962) Development of radiation pneumonitis: time and dose factors. *Arch Pathol* 74:351
102. Johnson I, Britton J, Kinnear W et al. (1990) Rising mortality from cryptogenetic fibrosing alveolitis. *Br Med J* 301:1017
103. Jones Williams W, Davies BA (eds) (1980) *Eighth international conference on sarcoidosis and other granulomatous diseases*. Alpha Omega Publ Ltd, Cardiff
104. Kath R, Donhuijsen K, Flasshove M et al. (1992) Coexistence of histiocytosis X and Hodgkins disease. *Tumordiagnostik Ther* 13:75
105. Katzenstein A-L A (1988) Mycobacterial infections and fungal and protozoal disease. In: Thurlbeck WM (ed) *Pathology of the lung*. Thieme, Stuttgart
106. Katzenstein A-L A (1988) Pulmonary angitis and granulomatosis. In: Thurlbeck WM (ed) *Pathology of the lung*. Thieme, Stuttgart
107. Katzenstein A-L A, Carrington CB, Liebow AA (1979) Lymphomatoid granulomatosis. A clinicopathological study of 152 cases. *Cancer* 43:360
108. Keane TJ, Byk JV, Rider WD (1982) Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. *Lancet* I:967
109. Kühn H (1972) Lungenentzündungen und ihr Wandel unter der Chemotherapie. Barth, Leipzig
110. Kuhn III C (1995) Bacterial infections. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
111. Langerhans P (1868) Über die Nerven der menschlichen Haut. *Virchows Arch Pathol Anat* 44:325
112. Leavitt RV, Fauci AS (1986) Pulmonary vasculitis. *Am Rev Respir Dis* 134:149
113. Lee MM, Schinella RA (1991) Pulmonary calcification caused by pneumocystis pneumonia – a clinicopathological study of 13 cases in acquired immune deficiency patients. *Am J Surg Pathol* 15:376
114. Liebefrau G, Mäder I, Trentler D et al. (1992) Die Ursachen für Alveolitiden und Lungenfibrosen (Analyse des Krankengutes einer Lungenklinik). *Pneumologie* 46:264
115. Liebow AA (1968) New concepts and entities in pulmonary disease. In: Liebow AA, Smith DE (eds) *The lung*. Internat Academy of Pathology Monograph Ser No 8. Williams & Wilkins, Baltimore
116. Liebow AA (1973) Pulmonary angitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis* 108:1
117. Liebow AA, Carrington CB (1969) The interstitial pneumonias. In: Simon M, Polchen EJ, Lemay M (eds) *Frontiers of pulmonary radiology*. Grune & Stratton, New York
118. Liebow AA, Carrington CB (1969) The eosinophilic pneumonias. *Medicine (Baltimore)* 48:251
119. Liebow AA, Carrington CB (1973) Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med Clin NAM* 57:809
120. Liebow AA, Carrington CB, Friedmann PJ (1972) Lymphomatoid granulomatosis. *Human Pathol* 3:457
121. Liebow AA, Steer M, Billingsley JG (1965) Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 39:369
122. Lode H, Kemmerich B (1980) Pneumonie des Erwachsenen, Häufigkeit – Erreger – Klinik. In: Ferlinz R, Nolte D (Hrsg) *Pneumonien, Pathogenese – Diagnostik – Therapie*. Dusterri, München-Deisenhofen
123. Lodenkemper R (1990) Pulmonale Histiocytosis X. *Z Gesamte Inn Med* 45:578
124. Löffler W (1936) Die flüchtigen Lungeninfiltrate mit Eosinophilie. *Schweiz Med Wochenschr* 66:1069



125. Lorenz J, Ferlinz R (1994) Pneumonien und Lungenmykosen. In: Ferlinz R (Hrsg) Pneumologie in Praxis und Klinik. Thieme, Stuttgart
126. May G (1969) Infektion durch Rheoviren. In: Grumbach A, Kikuth W (Hrsg) Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger, 2. Aufl., Bd II. Thieme, Stuttgart
127. McDade G, Shepard CG, Fraser DW et al. (1977) Legionnaires disease: Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory diseases. *N Engl J Med* 297:1197
128. McKenzie R, Travis WD, Dolan SA et al. (1991) The cause of death in patients with human immunodeficiency virus infection: a clinical and pathologic study with emphasis on the role of pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* 70:326
129. Meier-Sydow J (1994) Pulmonale Manifestationen von Systemerkrankungen – Autoaggressionskrankheiten, maligne Systemerkrankungen. In: Ferlinz R (Hrsg) Pneumologie in Praxis und Klinik. Thieme, Stuttgart
130. Meier-Sydow J, Amthor M, Hueck H et al. (1980) Die Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen. *Internist* 21:65
131. Meier-Sydow J, Kronenberger H (1990) Arzneimittelversuchte disseminierte Lungenerkrankungen. *Z Gesamte Inn Med* 45:589
132. Meyer EC, Liebow AA (1965) Relationship of interstitial pneumonia, honey combing and atypical proliferation to cancer of the lung. *Cancer* 18:322
133. Miller RR (1995) Viral infections of the respiratory tract. Mycoplasma, chlamydia, and coxiella infections of the respiratory tract. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) Pathology of the lung, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
134. Miller RR (1995) Pulmonary disease in the immunocompromised host. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) Pathology of the lung, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
135. Morawetz F (1971) Die Lungenmanifestation des Rheumatismus, der Sklerodermie und der Dermatomyositis. *Pneumologie* 145:244
136. Morgenroth K (1983) Lungenentzündungen. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) Pathologie der Lunge I. Spezielle pathologische Anatomie, Bd 16/I. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
137. Morgenroth K, Fasske E (1974) Examination of mediastinal lymph node sarcoidosis by electron microscope. *Beitr Pathol* 153:51
138. Morrissey WL, Gaensler EA, Carrington CB et al. (1975) Chronic eosinophilic pneumonia. *Respiration* 32:453
139. Murray HW, Tuzon C (1980) Atypical pneumonias. *Med Clin NAm* 64:507
140. Myers JL (1990) Pathology of drug-induced lung disease. In: Katzenstein ALA, Askin FB (eds) Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Saunders, Philadelphia
141. Myers JL, Kustin PJ (1995) Lymphoid proliferative disorders of the lung. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) Pathology of the lung, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
142. Ostqvist Å, Hedlund J, Grillner L et al. (1990) Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Resp J* 3:1105
143. Otto H (1978) Zur Pathologie der interstitiellen Lungenerkrankungen. In: Brecke F (Hrsg) Thoraxkrankheiten, Bd 8. Hippokrates, Stuttgart
144. Otto H, Mieth I (1979) Morphology and therapeutic chances of interstitial lung disease. *Respiration* 38:171
145. Otto H, Reinhardt H (1970) Die Beteiligung der Lunge an der Sklerodermie. *Prax Pneumol* 24:753
146. Patton WF, Lynch JP (1982) Lymphomatoid granulomatosis. Clinico-pathological study of four cases and literature review. *Medicine* 61:1
147. Pliess G (1963) Die Problematik der *Pneumocystis carinii* und der Pneumocystose bei Mensch und Tier. In: Schirren C, Rieth H (Hrsg) Hefepilze als Krankheitserreger bei Mensch und Tier. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
148. Popper HH (1989) Zur Klassifikation der interstitiellen und granulomatösen Pneumonie. *Berichte Pathol* 109:127
149. Reeder WH, Goodrich BE (1952) Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome). *Ann Intern Med* 36:1217
150. Rindfleisch CE (1877) Über Cirrhosis cystica pulmonum. *Zentralbl Allg Pathol* 8:864
151. Rømer FK (1977) Notification of sarcoidosis in Denmark, The „true“ incidence. *Z Erkr Atmungsorg* 149:59
152. Roethe RA, Fuller PB, Byrd RB et al. (1980) Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. *Chest* 77:400
153. Rosen Y (1988) Sarcoidosis. In: Thurlbeck WM (ed) Pathology of the lung. Thieme, Stuttgart
154. Rubin R (1982) Fibrosierende Alveolitiden (interstitielle Pneumonien). *Prax Pneumol* 36:167
155. Ruckdeschel G (1980) Die Legionellose, eine „neue“ Infektionskrankheit. *Internist* 21:108
156. Saboor SA, Johnson NM, McFadden J (1992) Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 339 (8800):1012
157. Saldana MJ (1988) Vasculitides and angiocentric lymphoproliferative processes. In: Dail DH, Hammar SP (eds) Pulmonary pathology. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
158. Saldana MJ, Patchefsky A, Israel H et al. (1977) Pulmonary angitis and granulomatosis. The relationship between histologic features, organ involvement and response to treatment. *Hum Pathol* 8:391
159. Satter P (1980) Chirurgische Maßnahmen bei Pneumonien und ihren Folgen. In: Ferlinz R, Nolte D (Hrsg) Pneumonien, Pathogenese – Diagnostik – Therapie. Düstri, München-Deisenhofen
160. Scadding JG (1974) Diffuse pulmonary alveolar fibrosis. *Thorax* 29:271
161. Schabinski G, Bader G (1965) Möglichkeiten, Bewertung und Grenzen des Nachweises von Pilzen im Gewebe (experimenteller Vergleich zwischen kultureller und histologischer Pilzdiagnostik). *Pathol Microbiol* 28:487
162. Schaefer HE (1981) Virus und Respirationssystem – morphologische Aspekte pulmonaler Veränderungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 65:107
163. Schnabel R, Semik M, Morgenroth K (1991) Ergebnisse experimenteller Untersuchungen an einseitig transplantierten Lungen. *Atemwegs-Lungenkrh* 17:426
164. Schuh D, Kemmer C (1988) Die Strahlenpneumonitis. Morphologisches Bild und Pathogenese. *Zentralbl Allg Pathol* 134:611
165. Seal RME, Edwards JH, Hayes M (1975) The response of the lung to inhaled antigens. *Progr Resp Res* 8:125
166. Seifert G, Oehme J (1967) Cytomegalie. In: Gsell O, Mohr W (Hrsg) Infektionskrankheiten, Bd I/1. Springer, Berlin Heidelberg New York
167. Seifert G, Strobel W (1961) Über die chondrolytische Perichondritis („Chondromalacie“), vorwiegend der Luftwege. *Frankf Z Pathol* 71:95
168. Siegenthaler W, Fuchs P, Lüthy R (1980) Die Chemotherapie der bakteriellen Pneumonien. In: Ferlinz R, Nolte D (Hrsg) Pneumonien, Pathogenese – Diagnostik – Therapie. Düstri, München-Deisenhofen
169. Siegert R (1967) Newcastle disease des Menschen. Parainfluenza-Infektionen. In: Gsell O, Mohr W (Hrsg) Infektionskrankheiten, Bd I/1. Springer, Berlin Heidelberg New York

170. Simon C, Haeseler K (1980) Primäre Pneumonien im Kindesalter. In: Ferlinz R, Nolte D (Hrsg) Pneumonien, Pathogenese – Diagnostik – Therapie. Dustri, München-Deisenhofen
171. Singh N, Cole S, Krause P et al. (1981) Necrotizing sarcoid granulomatosis with extrapulmonary involvement. *Am Rev Respir Dis* 124:189
172. Sloane JP, Depledge MH, Powles RL et al. (1983) Histopathology of the lung after bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 36:546
173. Sobonya RE (1988) Pneumocystis infection. In: Dail DH, Hammar SP (eds) Pulmonary pathology. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
174. Sobonya RE (1995) Fungal disease, including allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) Pathology of the lung, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
175. Spelman DW (1982) Q fever. A study of 111 consecutive cases. *Med J Austr* 1:547
176. Stanford RE (1988) Connective tissue disease. In: Dail DH, Hammar SP (eds) Pulmonary pathology. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
177. Starnes VA, Theodore J, Oyer PE et al. (1989) Pulmonary infiltrate after heart-lung transplantation: evaluation by serial bronchial biopsies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98:945
178. Stevens DA (1974) Viral and mycoplasma pneumonias. *Postgrad Med* 55:81
179. Stille W (1979) Mikrobiologische und pharmakokinetische Grundlagen der Chemotherapie von Pneumonien. *Atemwegs-Lungenkrh* 5:332
180. Strigle SM, Gal AA, Koss MN (1990) Rapid diagnosis of Pneumocystis carinii infection in AIDS by centrifugation and rapid hematoxylin-eosin staining. *Diagn Cytopathol* 6:164
181. Strimlan CV, Rosenow EC, Diverti MB et al. (1976) Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 70:354
182. Tazelaar HD, Yousem SA (1988) The pathology of combined heart-lung transplantation: an autopsy study. *Hum Pathol* 19:1403
183. Tillotson JR, Lerner AM (1966) Pneumonias caused by gramnegative bacilli. *Medicine* 45:65
184. Travis WD, Pittaluga S, Lipschik GY et al. (1990) Atypical pathologic manifestations of Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immune deficiency syndrome: review of 123 lung biopsies from 76 patients with emphasis on cysts, vascular invasion, and granulomas. *Am J Surg Pathol* 14:615
185. Trentin I, Morew G, Chilosi M et al. (1988) Longitudinal study of alveolitis in hypersensitivity pneumonitis patients: an immunologic evaluation. *J Allergy Clin Immunol* 82:577
186. Turner-Warwick M (1974) A perspective view on widespread pulmonary fibrosis. *Br Med J* 2:371
187. Uehlinger E (1959) Die Kollagenkrankheiten der Lunge. *Bibl Tuberc (Basel)* 14:144
188. Uehlinger E (1965) Die chronische Pneumonie. *Regensburg Ärztl Fortbild* 13:18
189. Urbanski S, Kossakowska A, Carlis J et al. (1987) Idiopathic small airways pathology in patients with graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Surg Pathol* 11:965
190. Vanek J, Jirovec O (1952) Parasitäre Pneumonie. Interstitielle Plasmazellen-Pneumonie der Frühgeborenen, verursacht durch Pneumocystis carinii. *Zbl Bakt I. Abt Orig* 158:120
191. Vivell O (1965) RS-Viren. In: Haas R, Vivell O (Hrsg) Virus- und Ricksettsieninfektionen des Menschen. Urban & Schwarzenberg, München
192. Walker Smith GJ (1990) The histopathology of pulmonary reactions to drugs. *Clin Chest Med* 11:95
193. Wall LP, Gaensler EA, Carrington CB et al. (1981) Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung disease. *Am Rev Respir Dis* 123:280
194. Watanabe T, Kishikawa H, Tanaka K (1972) Pulmonary lesions in systemic necrotizing angitis. *Acta Pathol Jap* 22:833
195. Wegener F (1969) Die pneumogene allgemeine Granulomatose – sog. Wegener'sche Granulomatose. In: Kaufmann E, Staemmler M (Hrsg) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 11. u. 12. Aufl, Erg-Bd I/1. de Gruyter, Berlin
196. Werner H (1980) Pneumonien durch anaerobe Keime. In: Ferlinz R, Nolte D (Hrsg) Pneumonien, Pathogenese – Diagnostik – Therapie. Dustri, München-Deisenhofen
197. Wildführ G (1978) Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie, Bd III. VEB Thieme, Leipzig
198. Williams DM, Krick JA, Remington JS (1976) Pulmonary infection in the compromised host, Part 1. *Am Rev Respir Dis* 114:359
199. Winn WC Jr, Myerowitz R (1981) The pathology of the legionella pneumonias: A review of 74 cases and the literature. *Hum Pathol* 12:401
200. Winn WC Jr, Walker DH (1988) Viral infections. In: Dail DH, Hammar SP (eds) Pulmonary pathology. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
201. Wöckel W (1967) Die Infektion mit Pseudomonas aeruginosa (Bacterium pyocyaneum). *Erg Allg Pathol Pathol Anat* 48:102
202. Wöckel W, Güthert H, Meerbach W (1969) Vorkommen und Bedeutung der Riesenzellen in der Lunge. III. Zur Einteilung der Riesenzellpneumonie. *Zbl Allg Pathol Pathol Anat* 112:297
203. Yolken RH (1983) Use of monoclonal antibodies for viral diagnosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 104:177
204. Yousem SA (1990) The pulmonary pathologic manifestations of the CREST-syndrome. *Hum Pathol* 21:467

## Lungentuberkulose

### Allgemeines

**Epidemiologie, Ätiologie.** Die Tuberkulose gehört zu den *spezifischen entzündlichen Erkrankungen*. Sie wird durch das *Mycobacterium tuberculosis* (fr. *Typus humanus*), wesentlich seltener durch das *M. bovis*, nur gelegentlich durch *M. avium* oder *atypische Mykobakterien* (z.B. *M. kansasii*) hervorgerufen<sup>19,31,72</sup>.

In den *entwickelten Ländern* ist die Tuberkulose seit der Jahrhundertwende, als in Deutschland ihr noch fast jeder fünfte Einwohner zum Opfer fiel, *stark zurückgegangen*<sup>27</sup>. Bemerkenswert ist jetzt vor allem nach einem *I. Gipfel um 25 Jahre* die relativ *hohe Inzidenz im Alter jenseits des 65. Lebensjahres*. Von den Erkrankten<sup>16</sup> waren 11% im ersten Behandlungs-

jahr verstorben, davon 5,6% an der Tuberkulose oder ihren unmittelbaren Folgen. Die *Therapie* führte bei 98% zur Entseuchung binnen eines Jahres. *Reaktivierungen* wurden zwischen 1% bis 6,5% bei Männern, bis 3,5% bei Frauen angegeben<sup>31,59</sup>. Sie treten besonders nach unzureichender Therapie auf<sup>48</sup>.

Asoziale, Drogen- und Alkoholabhängige, Immunsupprimierte, Zuwanderer sowie an anderen gravierenden Erkrankungen Leidende, darunter zunehmend HIV-Patienten, gehören zu den besonderen *Risikogruppen*<sup>61,67,81</sup>. Als *besonderes Problem* erweist sich die Zunahme des *Auftretens multiresistenter Bakterienstämme*<sup>82</sup>. Es betrifft einstweilen vorwiegend Patienten der genannten Risikogruppen und wird besonders in *Krankenhäusern der Großstädte* beobachtet. Während nach Angaben des Arbeitskreises Mykobakterien die niedrige Resistenzrate in den Jahren 1991–1993 annähernd gleich blieb, wurde in einem Spezialkrankenhaus mit Einzugsgebiet aus Berlin ein Anstieg der Rate gegen zwei oder mehr Standardmedikamente resistenter Stämme in den Jahren 1987–1993 von 1,7 auf 5,8% beobachtet<sup>83</sup>. Für bestimmte Regionen wie Ost-/Südosteuropa, die Türkei, Asien, Afrika und Südamerika werden 2–3mal höhere Raten als in Deutschland angegeben<sup>83,84</sup>.

In *Notzeiten*<sup>36</sup>, unter *Flüchtlingspopulationen*<sup>18</sup> und insgesamt in den *unterentwickelten Ländern* besteht eine wesentlich schlechtere Situation; aus *Zentralafrika* mit hohem HIV-Infiziertenanteil liegen besonders erschreckende Zahlen vor: *Uganda über 60%, Burundi über 50%* HIV-infizierte Tuberkulose<sup>27</sup>. Nach *WHO-Report 1995* wurde die *Tuberkulosesituation* als „*Globaler Notfall*“ deklariert; 1,3 Mrd. Menschen, meist im Alter zwischen 15 und 44 Jahren, seien infiziert, 30 Mio. würden innerhalb des nächsten Jahrzehnts sterben und mehrere hundert Mio. sich neu infizieren.

Im *hiesigen Obduktionsgut* stellt sich die *Situation ungünstiger als in der Klinik* dar. Die in einer Übersicht über fast 25000 Obduktionen 1982 kompilierten Zahlen aus den Jahren 1953 bis 1976<sup>40</sup> mit 2,41% aktiven Tuberkulosen, dazu 2,22 wesentlichen tuberkulösen Residuen und 1,7% Tuberkulosen als Todesursache haben sich auch bei neuesten Untersuchungen<sup>17,37,38,52</sup> nicht wesentlich geändert, wobei nach wie vor *bis um 50% der aktiven Tuberkulosen klinisch nicht diagnostiziert* wurden, vor allem *Miliartuberkulosen* im hohen Alter. Insgesamt ergibt sich aber auch im Obduktionsgut noch eine gewisse Verlagerung zum höheren Lebensalter und torpideren Verläufen, wenn auch kein echter Wandel in der Pathomorphose.

**Erreger und gewebliche Reaktion.** Das *tuberkulöse Granulom* ist Ausdruck einer *erhöhten Gewebsempfindlichkeit*, die sich nach *Sensibilisierung* durch Leibessubstanzen der Mykobakterien etwa 2–3 Wochen nach dem ersten Kontakt entwickelt. Sie entspricht der *immunologischen Reaktion vom verzögerten Typ*

(*Typ IV nach Coombs u. Gell*<sup>20</sup>). Mit ihr entwickelt sich eine *erhöhte Resistenz (BCG-Impfung!)*. Nach *klinischer Ausheilung* wird die *Sensibilisierung* meist durch *in den Herden überlebende*, in ihrer Virulenz gedrosselte und an weiterer Ausbreitung verhinderte *Bakterien*, sog. „*persisters*“, unterhalten. Die *Virulenz des Bakteriums* ist der für den Krankheitsverlauf *entscheidende Faktor*. Sie wird durch *Chemotherapie* eingeschränkt; neben tuberkulostatischer Wirkung wird mit modernen Mitteln auch *Bakterizidie* erreicht. *Grad der Allergie* (gewebliche Empfindlichkeit) und *Immunitätslage des Organismus* stehen nicht in unmittelbarem Zusammenhang<sup>40</sup>; sie konditionieren den Verlauf und können sich während der Erkrankung ändern<sup>24,31,35</sup>.

Das *typische Granulom* ist *epitheloidzellig*. Es ist *differentialdiagnostisch* gegen ähnliche Granulome des Tuberkulostypus (*Lepros*, speziell *tuberkuloide Form, Lues III*) und – in der nicht verkäsenden produktiven Form – gegen die *Granulome vom Sarkoidostypus* (Sarkoidose, sarkoidähnliche Reaktionen im Abflußgebiet zerfallender Tumoren, bei M. Crohn, Toxoplasmose, rheumatischen Granulomen und in der Lunge den Granulomen bei exogen-allergischer Alveolitis) abzugrenzen (bei<sup>40</sup>).

*Epitheloidzellen* und *Langhans-Riesenzellen* entstehen aus *örtlich akkumulierten Makrophagen* unter *Einwirkung der Phosphatide der Bakterienleiber*<sup>45</sup>. Sie sind reichlich mit Enzymen ausgestattet, reife Epitheloidzellen insbesondere mit  $\beta$ -Galaktosidase<sup>21</sup>. Die eigentliche *immunologische Reaktion* dient der *Konditionierung der Makrophagen* und wird durch *Antigenübertragung* (Protein, Polypeptide) über das *T-Lymphozytensystem*<sup>47</sup> vermittelt. Unter den *aktivierenden Lymphokinen* sind ein *chemotaktischer*, ein *migrationshemmender* und ein die *Phagozytosepotenz* der Makrophagen erhöhender Faktor sowie ein die *Lymphozytenfunktion* steigernder, blastenbildender Faktor bekannt. Die örtliche zelluläre Abwehr wird beschleunigt und intensiviert<sup>19,62</sup>.

*Humoralen Abwehrmechanismen* wird *keine besondere Bedeutung* beigemessen<sup>63</sup>; für ungünstige Verläufe wird ein *Serumhemmfaktor* (zirkulierender Tuberkulinantikörper) diskutiert<sup>80</sup>.

Der ständige Wechsel im Verhältnis der allgemein örtlich hemmenden und begünstigenden Faktoren prägt das komplexe morphologische Bild der Tuberkulose, das *exsudative* (exsudativ-verkäsende), *produktive* (proliferativ-produktive) und *zirrhotische* (Abheilungsformen) *Reaktionen* umfaßt, die zugleich *progressive* und *regressive Entwicklungen* kennzeichnen<sup>40</sup>.

**Chemotherapie-Effekte.** Dem durch die Chemotherapie erzielten einschneidenden Wandel in der Klinik der Tuberkulose stehen *keine entsprechenden Änderungen im morphologischen Bild* zur Seite. Es gibt

zwar auch gewisse morphologische Hinweise auf einen positiven Chemotherapieeffekt (Abb. 6.45 f), doch treten prinzipiell neuartige Gewebsreaktionen nicht auf. Vor allem kommt es zu *verkürzten* oder *abgebrochenen Verläufen* unter *Tendenzverschiebung* zu *regressiven Entwicklungen* mit den typischen morphologischen Ausheilungsformen<sup>40,43,50</sup>. Ausgedehntere narbige Residuen können eigenen Krankheitswert gewinnen. Nur bei früh einsetzender hochwirksamer Therapie sind nahezu spurlose Rückbildungen möglich. Das Hauptproblem bleiben die *Exazerbationen aus abgekapselten, nicht sterilisierten, käsigen Herden*<sup>34,51</sup>. Die hämatogenen Streuvorgänge sind – im Gegensatz zu den aus ihnen entstehenden Neuherden – von der Chemotherapie nur wenig beeinflussbar<sup>75</sup>.

**Stadien der Tuberkulosekrankheit.** Die alte Stadienlehre von Ranke<sup>64</sup> wird wegen der vielfachen Durchbrechungen nicht mehr angewendet. Zumal in der Pathologie ist die Einteilung in die

- *Phase der Primärinfektion* (= alle Tuberkuloseentwicklungen *bei noch aktiven Primärinfektionsherden*) und in die
- *postprimäre Tuberkulose*<sup>13,34,40,43</sup> gebräuchlich, wobei immer wieder Phasen der *Generalisation* auftreten können, insbesondere auch bei Exazerbationstuberkulosen im höheren Lebensalter und bei aktiven extrapulmonalen Tuberkulosen.

Der Zeitpunkt der entwickelten Allergie (innerhalb der Primärinfektionsperiode) wird nicht als Zäsur gewertet.

Die *Postprimärtuberkulose* kann sich unmittelbar an die Primärinfektionsphase anschließen oder auch als *Exazerbations- oder Reinfektionstuberkulose* (▷ S. 666) erst später beginnen<sup>40</sup>.

Die *Klinik* geht meist nur von der Unterscheidung in Primär- und Postprimärtuberkulosen aus<sup>31</sup>. Öfter wird jetzt aber auch nur noch zwischen *behandlungsbedürftigen* und *nicht behandlungsbedürftigen Tuberkulosen* unterschieden<sup>26</sup>, ähnlich der *Klassifikation der American Lung Association*<sup>54</sup>. Danach werden die *Gruppen 0* (=keine Exposition, keine Infektion), *I* (=Exposition, keine Infektion), *II* (=Infektion ohne manifeste Erkrankung) und *III* (=Infektion mit Erkrankung) unterschieden; die manifeste Erkrankung wird durch Angabe der Lokalisation, des Röntgenbefundes einschließlich der Herdtendenz, des bakteriologischen und chemotherapeutischen Status näher charakterisiert. Diese erklärtermaßen „dem derzeitigen allgemeinärztlichen Wissensstand angepaßte“ Einteilung reicht für eine spezialistische Befassung und bei der gutachterlichen Diskussion bestimmter Krankheitsverläufe nicht aus.

## Primärinfektionsperiode

### Primärinfektion

*Sitz der Primärinfektion* ist ganz überwiegend die *Lunge*. Die insgesamt geänderte Epidemiologie ergibt sich aus dem Rückgang der Anzahl der Infizierten und der Verschiebung des Infektionsalters in das jugendliche Erwachsenenalter<sup>33,53</sup>. Vorkommen und Häufigkeit von Primärherden in der *Bronchialschleimhaut* (bronchialer Primärkomplex) sind umstritten. Die Möglichkeit unterschwelliger Infektionen mit Bakteriämie ohne Herdbildung an der Eintrittsstelle<sup>43</sup> wird bestritten<sup>60</sup>.

**Pulmonaler Primärkomplex.** Die Bakterien gelangen *durch Makrophagenzerfall* noch vor Entwicklung der allergischen Gewebsreaktion (▷ S. 661) in die *regionalen Lymphknoten*, wobei sich zwischen dem gewöhnlich subpleural gelegenen *Lungenherd* und dem zugehörigen *Lymphknotenherd* eine *kleine Kette weiterer Herde längs des Lymphweges* ausbilden kann. Der meist nur wenige Azini umfassende *Lungenherd* entwickelt eine *zentrale käsige Nekrose*, die später *verkalken* und *verknöchern* kann, auch ist bei kleinen Herden nach Ausstoßung der Nekrose eine *Vernarbung* unter Schrumpfung bis zu einem stecknadelkopfgroßen Herd möglich<sup>35</sup>. Über diesem kann eine *umschriebene Pleuraverwachsung* bestehen.

Der *Mitbefall regionaler Lymphknoten* ist *obligatorisch* und kennzeichnet einen Herd eindeutig als Primärherd gegenüber anderweitigen, ggf. ebenfalls verkalkten Herden.

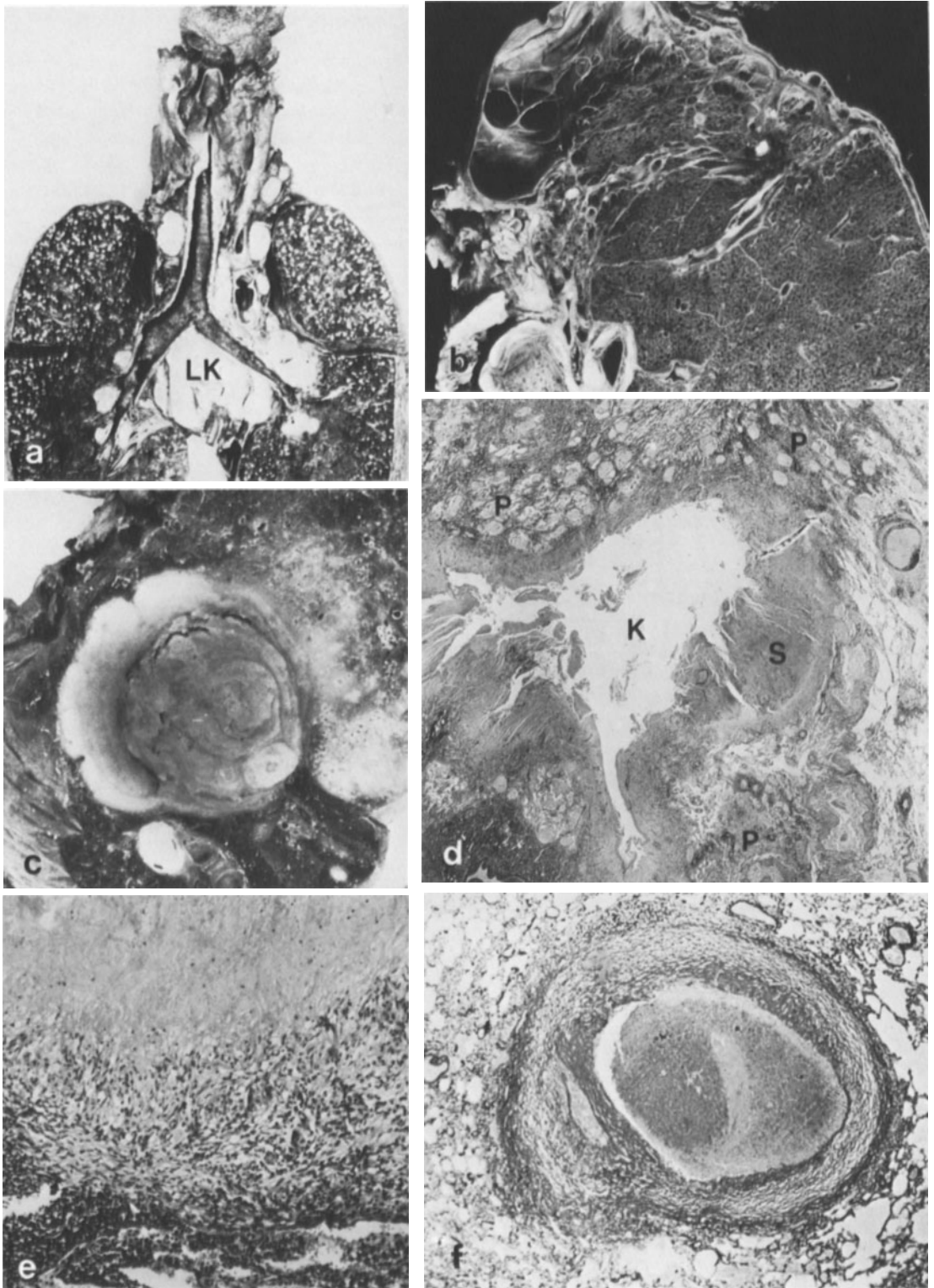
Bei dem *überwiegenden Anteil der Infizierten* bleibt die *Tuberkulose auf die Primärkomplexläsionen* ohne weitere Ausbreitung *begrenzt* (sog. *unkomplizierter Primärkomplex*).

**Extrapulmonale Primärkomplexe.** Sie können *nahezu überall im Organismus* entstehen, von praktischer Bedeutung sind jedoch nur die *Primärinfektionen in Mund, Rachen* und *Gastrointestinaltrakt*, d. h. die sog. *Fütterungstuberkulosen*, bei denen *M. bovis* eine besondere Rolle spielt (Übersicht ▷<sup>40</sup>). *Konnatalen Primärinfektionen* sind eine Rarität<sup>35</sup>.

Bei der *Impfung* mit dem abgeschwächten *Bacillus Calmette-Guérin (M. bovis)* entwickelt sich ebenfalls ein Primärkomplex. Gelegentlich können an der Impfstelle oder in den Lymphknotenherden überstarke Reaktionen zu größeren ulzerösen Läsionen führen<sup>32</sup>.

### Progrediente Primärtuberkulose

Aus der kompliziert verlaufenden Primärinfektion ergeben sich verschiedene Formen der Progression der Tuberkulose, die teils in Form *primärer bzw. subpri-*



**Abb. 6.45a-f.** Tuberkulose. **a** Primärinfektionstuberkulose mit massiver verkäsender Lymphknotentuberkulose (*LK*) und terminaler miliarer Streuung (Sammlung Giese). **b** Klinisch ausgeheilte Tuberkulose. Kavernennarbe, Indurationsfelder mit Einschluß abgekapselter und verkreideter käsiger Streuherde, teils bullöses Randemphysem und Pleuraschwarte. **c** Schubweise gewachsener tuberkulöser Rundherd mit ausgedehntem frischem Verkäsungsschub und daraus resultierender Umgebungsstreuung.

**d** Ältere tuberkulöse Kaverne (*K*) mit noch breitem verkästem Innensaum (*S*) und produktiver Umgebungsstreuung (*P*). (Sammlung Giese). **e** Breiter epitheloidzelliger Randsaum um einen aktiven tuberkulösen Rundherd mit großem käsigem Zentrum (*oben*). H.E. 50:1. **f** Unter Chemotherapie abgekapselter kleinerer Käseherd. Hyaline Kapselinnenzone, unspezifische äußere fibröse Kapsel, beginnende feinkörnige Verkalkung. E.v.G. 8:1

märer Prozesse noch in die Primärperiode fallen, teils über vermittelnde Streuungen die Keime für die erst nach einer Latenzperiode auftretenden *postprimären pulmonalen und extrapulmonalen Organtuberkulosen* legen. Während sich bei der Progression im *Kindesalter* die Tuberkulose besonders in der Lymphknoten-kette ausbreitet und mit stärkeren Verkäsungen einhergeht, pflegt bei der *späten Erstinfektion* des Erwachsenen meist der Lungenherd zu dominieren<sup>35,74,75</sup>.

**Progression des Lungenherdes.** Sie kann zur *Primärherdphthise* führen. Es kommt durch Kontaktwachstum und Konfluenz des pneumonischen Exsudates zum Befall von Lungensegmenten oder, besonders bei Säuglingen, ganzer Lungenlappen, die sich durch Einschmelzung oder Sequestration der Käsemassen in die sog. *Primärherd- oder Frühkaverne* umwandeln. Die kanalikuläre Verschleppung des infektiösen Materials bewirkt eine weitere, meist ausgesprochen einseitig betonte Ausbreitung. Zugleich kommt es meist auch zur generalisierten Frühstreuung mit tuberkulöser Meningitis und/oder *Miliartuberkulose*.

**Progressive Lymphknotentuberkulose des Primärkomplexes.** Sie ist die häufigste Quelle für die *lymphohämato-genen Streuungen der Primärperiode* (Abb. 6.45 a). Sie gewinnt als sog. *Hilus-Lymphknotentuberkulose* besonders bei *Kindern* Bedeutung<sup>58</sup>. Der Prozeß breitet sich in der *Lymphknoten-kette* weiter aus, es kommt zu ausgedehnten verkäsenden *Konglomerationen*, die in benachbarte *Hohlorgane* einbrechen können, häufig auch durch Kontakt mit der Pleura mediastinalis eine *Pleuritis exsudativa* (▷ Kap. Pleura) auslösen. Durch *Bronchuseinbruch* können Atelektasen oder durch *Aspiration* von infektiösem Material auch regionale Lungenherde entstehen<sup>44,73</sup>. Nach Ausstoßung eines Teiles der Käsemassen können sog. *Lymphknoten-kavernen* resultieren. *Chronische Narbenstenosen* sind nicht selten Ursache der chronischen Atelektasen des *Lingula- oder Mittel-lappensyndroms*<sup>41,73,77</sup> (▷ S. 591).

Daß 85% aller chronischen Lungentuberkulosen als sog. automatische lymphadenogene Reinfektion durch Lymphknotenperforation entstehen sollen<sup>70</sup>, trifft nach systematischen klinischen<sup>44</sup> und pathologisch-anatomischen<sup>29,49</sup> Untersuchungen für hiesige Verhältnisse mit etwa 4–5% lymphadenogenen Bronchuswandschäden nicht zu. Immerhin haben aber *Exazerbationen alter lymphonodulärer Herde* in der *Pathogenese der Alterstuberkulose* eine erhebliche Bedeutung<sup>39</sup>.

## Hämatogene Generalisation

**Pathogenese, Quellen und Bedeutung der hämatogenen Streuung.** Die Ausbreitung der Tuberkulose im Organismus erfolgt durch *hämatogene Streuung*, während bei den isolierten Organtuberkulosen Kontaktwachstum und kanalikuläre Ausbreitung die Hauptrolle spielen. Hämatogene Streuungen kommen im Ablauf der Tuberkulose *häufig* vor und können von *allen progredienten primären oder postprimären, pulmonalen oder extrapulmonalen Herden als Quelle* ausgehen<sup>35,40,75</sup>. Ihre Massivität und zeitliche Abfolge sind sehr unterschiedlich, so daß auch die gesetzten Metastasen von der Entwicklung *einzelner unwesentlicher Streuherde* bis zur allgemeinen *akuten Miliartuberkulose* und sog. *Tuberkulosepsis* reichen. Die Bildung und Fortentwicklung der metastatischen Herde unterliegt individuell *spezifischen und unspezifischen konditionierenden Faktoren*<sup>22,23,24,43</sup>.

Je nach der *zeitlichen Beziehung* zur Primärinfektion wird zwischen den *Frühstreuungen* bei floridem Primärkomplex und *Spätstreuungen* unterschieden, die in der Postprimärperiode aus Exazerbationsprozessen oder sonstigen floriden Organtuberkulosen stammen; hinsichtlich der *Massivität* werden die Begriffe *Generalisation* und *Streuung* verwendet.

- *Frühgeneralisationen* entwickeln sich gewöhnlich aus dem *progressiven Primärkomplex*; sie entsprechen im wesentlichen den Altersgipfeln der Miliartuberkulose im Kleinkindes- und frühen Erwachsenenalter, besondere klinische Bedeutung hat die *Meningitis tuberculosa*.
- *Hämatogene Frühstreuungen* stammen meist aus dem *progressiven Lymphknotenanteil des Primärkomplexes*, wobei der in der Lymphknoten-kette fortschreitende Prozeß die „erste Abwehrfront“ überwindet.
- Bei der *Spätgeneralisation* gewinnen einerseits *aktive extrapulmonale Tuberkulosen* (besonders *Urogenital- und Knochentuberkulosen*) Bedeutung, andererseits ist die *exazerbierende Lymphknotentuberkulose des Primärkomplexes* heute der häufigste Ausgangspunkt bei der sog. *Greisentuberkulose*.

Hämatogene Streuungen sind immer ein *Zeichen geminderter Resistenz*, wie auch das Beispiel ungebremst ablaufender oder wieder aufflammender Tuberkulose im Zuge konsumierender Krankheiten oder immunsuppressiver Therapie zeigt. Im einzelnen noch nicht voll verstandene *örtliche Terrainfaktoren* beeinflussen Entstehung und Ablauf der extrapulmonalen Organtuberkulose und dürften auch Bedeutung für die sog. *sekundäre Latenz*, d. h. die zeitliche Verzögerung der Metastasenentwicklung durch bis jahrelanges reaktionsloses Liegenbleiben der Bakterien im Gewebe, haben<sup>68,75</sup>.

Ausführliche Darstellungen der Formen extrapulmonaler Tuberkulosen ▷ betreffende Organkapitel im Handbuch der Tuberkulose, Bd. IV, Thieme, Stuttgart 1964.

### Formen der hämatogenen Generalisation

Die hämatogene Früh- und Spätgeneralisation tritt in folgenden Formen auf<sup>35,40,43,75,78</sup>.

**Akute generalisierte Miliartuberkulose.** Sie befällt in der Reihenfolge der Häufigkeit *Lungen* (Abb. 6.45 a), *Leber*, *Milz* und *Nieren*, die *Meningen*, *Lymphknoten*, das *Knochenmark*, *Schleimhäute* und *seröse Häute* und *andere Organe*. Die Lungen sind in symmetrischer Anordnung von zahllosen Herden befallen, die in den Oberlappen oft größer und früher verkäst sind als in den Unterlappen. Dyspnoe und Zyanose sind Hauptsymptome der *pulmonalen Form*, neben der noch eine *meningeale* und *typhoide Form* unterschieden wird. Aus der Vernarbung, die unter Chemotherapie beschleunigt abläuft, können konfluierende Narbenemphyseme mit chronischer respiratorischer Insuffizienz resultieren (▷ S. 669).

**Subakute und chronische Streutuberkulosen.** Bei ihnen steht die Lunge im Vordergrund, obwohl sich auch extrapulmonale Herde bilden können. Die Herde stehen in unterschiedlichen Stadien der Entwicklung und neigen zur Konfluenz und Vernarbung, die in einer *groben, gitterartigen Fibrose* enden kann. Verkäsungen und Erweichungen, besonders in den Oberlappen, führen zu kleinkavernösem Zerfall; auffallend ist der hohe Anteil an röhrenförmigen *verkäsenden Bronchitiden*, die zur weiteren kanalikulären Ausbreitung beitragen<sup>35</sup>. Diese Form der oft protrahierten Streuung mit nicht selten längeren Intervallen zwischen den Streuschüben tritt v.a. als Spätgeneralisation auf und dokumentiert die besondere Neigung der hämatogenen Tuberkulose zum hämatogenen Rezidiv<sup>75</sup>.

**Tuberkulosepsis.** Sie verläuft als allgemeine *perakute hämatogene Tuberkulose* unter dem klinisch wenig charakteristischen Bild einer *septischen Allgemeininfektion*. Die in fast allen Organen multipel auftretenden Herde bestehen oft nur aus einer käsigen Nekrose, die meist reich an Bakterien ist und nur gelegentlich von einer epitheloidzelligen Randzone umgeben wird. Ursache dieser fast reaktionslosen Ausbreitung ist eine *Anergie des Organismus*, die auf einem Fehlen der natürlichen und/oder einem Verlust der erworbenen Resistenz beruht.

## Hämatogene Lungentuberkulose

Die hämatogen entstehenden Organtuberkulosen der Lunge können genetisch als *abortive Miliartuberkulose* betrachtet werden, bei denen die Streuung im Streugebiet des Lungenkreislaufes abgefangen wird. Quelle ist hier meist der *Primärkomplex*, besonders dessen progressiver Lymphknotenanteil, woraus sich auch der häufige zeitliche Zusammenhang mit einer *Pleuritis exsudativa* ergibt. Diese Frühstreuung kann *monophasisch*, *protrahiert* und *bi- bzw. polyphasisch* verlaufen. Entsprechend kann man verschiedene morphologische Formen als Ausgangsherde unterscheiden, deren Abgrenzung gegenüber frühen bronchogenen Streugruppen bei sich entwickelnder progressiver Lungentuberkulose schwierig sein kann<sup>35,40,75</sup>.

**Großherdige Frühstreuung.** Sie führt besonders bei Säuglingen und Kleinkindern zu groben, vorwiegend symmetrischen *käsigen Herdpneumonien*, die oft unter massivem Bronchusbefall in *Kavernisierung* übergehen; diese Form wurde auch besonders bei *Hungertuberkulosen* beobachtet<sup>33,36</sup>.

**Grobherdige Frühstreuung.** Sie bildet oft nur *wenige*, auch *symmetrisch verteilte Herde käsiger Pneumonie*, die später *abgekapselt* werden, eindicken und *verkalken*, gelegentlich später aber *exazerbieren* und zur *phthisischen Entwicklung* kommen können; diese Herde stellen eine *Form der Rundherdtuberkulose* (▷ S. 667) dar.

**Abortive grobkörnige Streuung.** Hierbei bilden sich *größere lobuläre Herde käsiger Pneumonie*, die *konfluieren* und *kavernisieren*, wobei regelmäßig ein *Bronchusbefall* beteiligt ist; Rückbildungen unter *Vernarbung* mit Einschluß größerer *abgekapselter* und *verkalkter käsiger Herde* werden unter Chemotherapie häufig erreicht.

**Verzögerte Frühgeneralisation**<sup>78</sup>. Sie bildet bei unvollständiger Rückbildung des Primärkomplexes vorwiegend *konglomerierende produktive Herdgruppen*, häufig mit *komplizierendem Bronchusbefall*.

**Spitzenstreuung.** Sie ist *nach den Primärherden die häufigste Form* tuberkulöser Herdbildungen in den Lungen und entsteht nach heutiger Auffassung ganz überwiegend *hämatogen*, *gewöhnlich als Frühstreuung*. Kleine Herde können *vernarben*, sie sind öfter mit einem *Spitzenarbenemphysem*, einer *kleinen kartilaginären Kuppenschwiele* oder *isolierten pleuralen Verwachsungssträngen* verbunden und werden bei Obduktionen älterer Menschen auch heute noch häufig gefunden; *größere Herde* mit *zentraler Verkäsung* werden *abgekapselt* und können *verkalken*, sie sind

zugleich der häufigste Ausgangspunkt für *phthisische Entwicklungen* (*Initialherde*).

## Lungenphthise

Als Lungenphthise wird die *isolierte Organ tuberkulose der Lungen* bezeichnet. Neben dem Kontaktwachstum führt v.a. die *bronchogene kanalikuläre Ausbreitung* zur *Progression*. *Kehlkopf- und Darmtuberkulose* sind Formen erweiterter kanalikulärer Abseuchung.

**Definition der Begriffe Exazerbation, Reinfektion, Superinfektion.** Abgesehen von der progredienten Primärtuberkulose (▷ S. 662) und der kontinuierlichen Fortentwicklung (subprimärer) hämatogener Streuungen handelt es sich bei den meisten Phthisen um *Exazerbationsprozesse* (auch sog. *endogene Reinfektion*).

- *Exazerbation* ist das *Wiederaufflammen* alter, vorwiegend *apikal* oder *subapikal* gelegener *Streuherde* nach *unterschiedlich langer Latenz*, oft hervorgerufen durch eine *Änderung der Resistenzlage* oder auch *beeinflusst* durch *örtliche Prozesse*, die das Wachstum der im Herd eingeschlossenen Bakterien begünstigen; nicht selten wird nur ein Herd in einer größeren Herdgruppe progredient.
- *Superinfektionen* *pfropfen sich* ohne Bildung *vollständiger neuer Primärkomplexe* auf einen *noch nicht erloschenen Prozeß* durch *erneute aerogene Infektion* auf, v.a. bei massiver Aufsetzung auf eine noch laufende Primärinfektion<sup>46</sup>. Diese Definition ist mit dem früher gebräuchlichen Begriff der *exogenen Reinfektion*, der heute keine wesentliche Bedeutung mehr beigemessen wird, weitgehend identisch.
- Als *Reinfektion* werden nur noch Prozesse bezeichnet, die sich nach *vollständig abgelaufener Erkrankung* unter Bildung eines *vollständigen neuen Primärkomplexes* entwickeln.

Die relative Häufigkeit von Exazerbationsphthisen hat gegenüber kontinuierlichen phthisischen Entwicklungen aus hämatogener Streuung (Früh- und Spätstreuungsphthisen) mit Verlagerung des Primärinfektionszeitpunktes in das jugendliche Erwachsenenalter abgenommen<sup>33,35,74</sup>. Die Abgrenzung der unterschiedlichen Prozesse ist öfters schwierig. Mit fortschreitender Entwicklung gleichen sich die morphologischen Befunde immer mehr einander an. Bei *kavernösen Prozessen* gilt die *Rundform* als *typisch für hämatogene Entstehung*.

## Frühe phthisische Entwicklung

Lungenphthisen sind im allgemeinen durch eine *apikokaudale Progression* gekennzeichnet. Die *Initialherde* liegen gewöhnlich im *1. und 2.*, selten im *6. Lungensegment*. Diese viel diskutierte sog. *Spitzendisposition* wird heute v.a. mit den *besonderen Durchblutungsbedingungen* erklärt<sup>23,57</sup>.

Je nach Art der Ausgangsläsion werden *hämatogene Streuungsphthisen*, *Exazerbationsphthisen* und sog. *Superinfektionsphthisen* unterschieden:

**Hämatogene Streuungsphthisen.** Diese Formen verlaufen *bei Früh- und Spätstreuungen ähnlich*, bei letzteren oft relativ gutartiger.

- Bei der *akuten exsudativ-pneumonischen Form* bilden sich rasch *große verkäsende* und *kavernös zerfallende Herde* mit *ausgedehnter bronchogener Abseuchung*; produktive Randreaktionen sind nur schwach entwickelt. Diese „*galoppierende Schwindsucht*“ tritt bei großherdiger Säuglingsphthise, malignen Spätprimärinfektionen, der sog. *Hungertuberkulose*, aber auch bei der früher häufigen sog. *Pubertätsphthise* auf.
- *Chronisch-produktive Spitzentuberkulosen* entwickeln sich *langsam*; es treten im Rand vernarbender Herde immer weitere produktive Herde auf, so daß schließlich *große kokardenförmige Herde* entstehen, die oft in ausgesprochen *zirrhotische Phthisen* (▷ S. 667), auslaufen.
- Die *verkäsende Spitzenbronchitis* entwickelt sich aus dem Befall *lobulärer und terminaler Bronchiolen* in den exsudativ-produktiven Initialherden und kann durch kanalikuläre Ausbreitung zur Bildung der subapikalen sog. *Frühinfiltrate* führen. Oft werden die streifig-verkästeten Herde auch *abgekapselt* und *verkreiden*, können aber später Ausgangspunkt erneuter progressiver Entwicklungen werden.

**Exazerbationsphthisen.** Sie gehen gewöhnlich von vorübergehend zur Ruhe gekommenen *apikalen*, auch *verkreideten Streuherden* aus, die noch lebensfähige Bakterien enthalten. Hierzu gehören als sog. *Initialherde* die *Simon-Spitzenherde* und die *Initialherde nach Malmros u. Hedvall*<sup>31,35,40,56,71,76,78,79</sup>.

Auch durch die Kapseln älterer Herde findet noch ein Stoffaustausch statt. Dem *Herdaufbruch* geht meist ein *starkes Bakterienwachstum* voraus<sup>19</sup>, das zu einem erneuten *Verkäsungsschub* unter Einbeziehung der alten Herdkapsel führt. Der Prozeß kann sich nach erneuter Abkapselung wiederholen. Die Eröffnung eines größeren Bronchus führt zur *Kavernisierung* und weiteren bronchogenen Ausbreitung. Auch *Granulationsgewebswucherungen* im Herdbereich können zum Aufbruch führen.

- *Exazerbationsphthisen* sind *meist isolierte*, oft *unilateral* oder *asymmetrisch* entwickelte *Lungenphthisen*, die sich in *Schüben* und unter stärkerer *Vernarbung* über Jahre hin entwickeln; unter un-



günstigen Bedingungen kommen aber auch *stürmische kavernöse Entwicklungen* vor.

**Superinfektionsphthisen („exogene Reinfektionsphthisen“).** Diese unterscheiden sich nicht deutlich von den vorgenannten Formen; ihre Abgrenzung bleibt unsicher, ein *sicherer Beweis* ist oft nur durch den *Nachweis eines z. B. im Resistenzverhalten abweichenden Bakterienstammes* (▷ S. 666) möglich.

### Tuberkulöse Rundherde

**Definition, Epidemiologie.** Es handelt sich um *abgekapselte rundliche käsige Herde* von *mindestens 2 cm Durchmesser*. Diese Tuberkuloseform hat anscheinend mit der Zunahme später Erstinfektionen seit den 40er Jahren stark zugenommen und vorübergehend bis 40% aller resezierten Tuberkulosen ausgemacht<sup>40</sup>. *In neuerer Zeit* ist sie mit nur noch 1–2% aller klinisch beobachteten Tuberkulosen *wieder viel seltener* geworden<sup>31</sup>. Es scheint sich um „auf dem Wege zur Kaverne angehaltene Infiltrate“ bei noch unvollkommener Chemotherapie gehandelt zu haben. Die häufige spätere progressive Entwicklung („Zeitbombe“) und die nicht selten schwierige Differentialdiagnose zum Karzinom führten zu hohen Resektionszahlen<sup>55,66</sup>.

**Klassifikation.** Der Entstehung nach lassen sich unterscheiden<sup>29,30,35,40</sup>:

- *Rundherde aus käsiger Pneumonie* entstehen in einem Schub und stammen meist aus einer *grobherdigen hämatogenen Frühstreuung*.
- *Schubweise gewachsene Rundherde* erscheinen zwiebelschalenförmig geschichtet, in der Verkäsung sind oft mehrere Altherdkapseln erkennbar, die in nachfolgende Verkäsungsschübe einbezogen wurden (▷ Abb. 6.45 c); nicht selten sind im Herd Kern noch Kalkreste des ursprünglichen Ausgangsherdes zu finden.
- *Rundherde aus vollgelaufener Kaverne* entstehen nach *Bronchusverschluss*; das sich ansammelnde entzündliche Exsudat dickt ein und kann *verkalken*, restliche Innenstrukturen sind auch mit Faserfärbungen nicht nachweisbar.

**Verlauf, Prognose.** Tuberkulöse Rundherde sind *instabil*, oft nur *dünn abgekapselt*. Eine *epitheloidzellige Kapselinnenzone* weist auf fortbestehende Aktivität (Abb. 6.45 e). Am ruhenden Herd bildet sie sich in eine *hyaline Innenzone* um; *Verkalkung* tritt relativ spät und meist unvollständig ein<sup>30</sup>.

*Progressive Entwicklungen* ergeben sich als *zentrale Erweichung* aus chemischen Umsetzungen in den Käsemassen, die oft mit einem *Wachstumsschub der Bakterien* verbunden sind. Es kann eine *neue Verkäsungszone* angelagert werden oder ein exzentrischer Kapselaufbruch folgen. Wird ein größerer Bronchus einbezogen, kommt es zur *peripheren Erweichung und Kavernisierung* meist mit einem *bronchogenen*

*Streuungsschub*. Die fertige Kaverne hat den Typus der *Lochkaverne*, Kavernenwand ist die ursprüngliche Rundherdkapsel.

### Isolierte Bronchustuberkulose

Die isolierte selbständige Bronchustuberkulose gehört zu den *frühen Entwicklungsformen* und entsteht vorwiegend *aus hämatogener Infektion*, gelegentlich auch bei Exazerbationen und Einschmelzung älterer Streuherde<sup>35,44,73</sup>. Es handelt sich um eine *verkäsende Endobronchitis*, die Lichtung wird durch Käsemassen ausgefüllt, auch die Bronchuswand kann in die Nekrose einbezogen werden. Nach *randlicher narbiger Abkapselung* bleiben flächenartig verzweigte, röhrenförmige *Verkäsungsstreifen*, die später *verkalken*. Durch appositionelles Wachstum können sich *multiple Rundherde* bilden. Nach Ausstoßung der Käsemassen bleiben *röhrenförmig verzweigte, glattwandige Kavernen* zurück.

### Die späteren Stadien progressiver Lungenphthisen

In den späteren Stadien der progressiven Phthise ergeben sich je nach *Entstehungsmodus, zeitlichem Ablauf* und *vorherrschender Reaktionsform* sehr unterschiedliche *morphologische Bilder*. Bei der Ausbreitung ist die *Nachbarschaftsstreuung* von den Fernstreuungen zu unterscheiden. Die *schweren Formen* sind heute *seltener* geworden<sup>31</sup>. *Klinisch* rechnet man noch mit etwa 10% Fällen von „zerstörter Lunge“<sup>42</sup>. Der *Tod an Tuberkulose* ist zwar *viel seltener* geworden, doch spielen *respiratorische bzw. kardiorespiratorische Insuffizienzen* als Folge der Narbenstadien immer noch eine recht bedeutende Rolle<sup>15,35,40,41,69</sup>.

**Produktive Phthisen.** Charakteristisch ist die Bildung intraazinärer Gruppen von Tuberkeln, die sich zu *azinös-nodösen, oft kleeblattförmigen Herdgruppen* zusammenlagern. Ausgangspunkt sind *bronchogene Nachbarschaftsstreuungen*, die besonders in den Bronchioli terminales und respiratorii haften. Das Ausmaß der Verkäsung wechselt. Durch *Herdkonfluenz* („*Kokardenherde*“) kommt es zur *schwierigen Induration* großer Lungenabschnitte.

**Zirrhatische Phthisen.** Auch hierbei herrschen *produktive Herde* vor, die sich unter meist nur *geringer Verkäsung* durch Kontaktwachstum allmählich ausbreiten. Die ausgeprägte Neigung zur Vernarbung führt zur Bildung größerer netzartig verzweigter und von Atelektasen durchsetzter *Narbenfelder*, die durch *anthrakotisches Pigment schiefrig induriert* erscheinen und nur kleine käsige Herde einschließen. Sekundäre *Bronchiektasenbildung*, auch *ausgedehntere Gefäßobliterationen* sind häufig.

Narbenprozesse dieser Art treten unter der Chemotherapie vermehrt auf. In den Narbenfeldern findet man oft kräftig entwickelte Lymphfollikel.

**Exsudative Phthisen.** Hier steht die Verkäsung im Vordergrund. Die Herde entstehen teils hämatogen, teils bronchogen und sind oft bakterienreich. In den frühen Stadien ist, zumal unter wirksamer Chemotherapie, Exsudatresorption möglich. Bei Kortikoidmedikation fällt öfter ein hoher Leukozytengehalt auf.

- **Akute Alveolitis:** Sie ist leukozytenreich bei starkem Bakterienbefall; Fibrinreichtum führt zum Bild einer grau hepatisierten Lobulärpneumonie, die schon früh herdförmig verkäst.
- **Gelatinöse Pneumonie:** Sie tritt herdförmig, öfter perifokal, gelegentlich auch diffus in größeren Lungenabschnitten auf und ist durch Hyperämie, fibrinarmes Ödem und starke Makrophagenansammlung und Alveolarepitheldesquamation gekennzeichnet; im chronischen Stadium kann es zur Verfettung und Cholesterinausfällung kommen; herdförmige Verkäsuren treten auf; die perifokale Form ist meist arm an Bakterien, es scheint eher eine toxisch ausgelöste kollaterale Entzündung vorzuliegen.
- **Käsige Pneumonie:** Hierbei beginnt die Verkäsung meist in besonders bakterienreichen Abschnitten, vielfach in kleinen Bronchien und Bronchiolen; in der Nekrose bleiben die elastischen Fasern, auch gröbere kollagene Faserzüge erhalten. Bei chronischen Verläufen bilden sich in der lobulären Form epitheloidzellige Randreaktionen, die zur narbigen Abkapselung führen können. Die lobäre käsige Pneumonie ist eine besonders maligne Verlaufsform, gehäuft im Säuglingsalter, im Pubertätsalter und bei allgemeiner Resistenzschwäche; meist kommt es dabei zu multikavernösem Zerfall; bei Chemotherapie sollen auch – ähnlich der unspezifischen Lobulärpneumonie – Karnifikationen auftreten.



**Abb. 6.46.** Fortgeschrittene kavernöse Lungentuberkulose mit großer Spitzenkaverne, alten und frischen Streuherden in allen Lungenabschnitten, teilweise mit ausgeprägtem Narbenemphysem und Bronchiektasen. Papiermontierter Lungenganzschnitt. Ca. 0,4:1

**Kavernöse Phthisen.** Die Kavernenbildung ist für den Tuberkuloseablauf von entscheidender Bedeutung. Kavernen entwickeln sich aus exsudativ-verkäsenden Herden, bilden einen offenen Gewebsdefekt und stellen meist eine massive Quelle für bronchogene Streuungen dar (Abb. 6.46). Sie können in jeder Krankheitsphase entstehen (Primärkavernen, Früh- und Sekundärkavernen, Spätkaernen); die wichtigste Einteilung erfolgt in akute und chronische Kavernen, die sich in Wandaufbau und den Ausheilungsmöglichkeiten unterscheiden <sup>23, 35, 40, 78</sup>

- **Akute Kavernen** haben meist noch einen bakterienreichen käsigen Wandbelag und sind zunächst nur schmal abgekapselt; später bildet sich eine breitere epitheloidzellige Innenzone, die unter progredienter Verkäsung zum Kavernenwachstum beiträgt (▷ Abb. 6.45d). Durch Gefäßeröffnung kann es zur Kavernenblutung kommen. Pleuradurchbruch führt
- zum spezifischen Pleuraempyem (▷ Kap. Pleura). Besonders unter wirksamer Therapie kann es zur Reinigung kommen. Die oft noch dünne Wand erlaubt den Kavernenkollaps und Abheilung unter Vernarbung; nicht selten persistieren auch offene Höhlenbildungen, die eine besondere Form des sog. „destroyed lobe“ bilden.
- **Loch- oder Rundkavernen** entstehen durch Ausstoßung der Käsemassen aus größeren, älteren, abgekapselten Käseherden, besonders den Rundherden. Dadurch ist eine derbere Kavernenwand von vorn herein vorhanden. Durch Ventilstenose im Ableitungsbronchus können sich Blähkavernen bilden. Ausheilung durch Kavernenkollaps ist möglich, bei Bronchusverschluß kann ein Rundherd „aus vollgeleugelter Kaverne“ entstehen.
- **Chronische Kavernen** sind je nach Entwicklungsmodus vielgestaltig. Ihre Wand ist meist dick, oft dreigeschichtet; eine fibrinöse, leukozytenhaltige und oft bakterienreiche Innenschicht liegt der Granulationsgewebszone mit wechselnd breitem Epitheloidzellsaum auf, es folgt die äußere unspezifische

sche *Narbenzone* mit dicken Kollagenfaserbündeln, Histiozyten, Lymphozyten und einzelnen Plasmazellen. Oft schließt sich noch ein breiter Saum indurierter *atelektatischen Lungengewebes* oder die *schwierig verdickte Pleura* an, die von *Lymphfollikeln* durchsetzt wird. Die *starre Wand* verhindert den *Kavernenkollaps* und damit die Möglichkeit zum narbigen Kavernenschluß. Erneute *Verkäsungsschübe* lassen die Kavernen wachsen (▷ Abb. 6.45 d), Ausbreitung in benachbarte Bronchien führt zu *röhrenförmigen Kavernenausläufern*. Auch bei „gereinigten“ Restkavernen können von kleinen abgekapselten Restherden in der Wand erneute Schübe ausgehen.

Gelegentlich bilden sich in der Wand *Arrosionsaneurysmen*, die Ursache einer großen Hämoptoe („Blutsturz“) werden können.

Eine vollständige *Kavernenheilung ist nur durch Kollaps und anschließende Vernarbung* möglich<sup>14,35,40</sup>. Die früher viel angewendete *Kollapstherapie* (*Pneumothorax etc.*), mit der man den Kavernenschluß zu erreichen suchte, ist heute im wesentlichen durch die *Resektionstherapie* ersetzt<sup>55</sup>. Heute hat die sog. *offene Kavernenheilung* („*open negative syndrome*“) unter Chemotherapie größere Bedeutung gewonnen<sup>65</sup>, bei der es nach Abstoßung der Käsemassen zu einer weitgehenden bis vollständigen Epithelisierung der Wand vom Bronchusanschlußtrichter aus kommen kann. Heute wird klinisch über *offene Kavernenheilungen* bei über 50% und *Rezidivquoten* zwischen 1,7 und 38% berichtet<sup>31</sup>.

**Bronchogene Streuprozesse.** Kavernen sind die *wichtigste Quelle für die bronchogenen Streuungen*, mit denen die Tuberkulose weiter ausbreitet wird.

- Die mildeste Form ist die *spezifische Ableitungsbronchitis* (▷ S. 569); sie kann ggf. zu Stumpfkomplicationen nach Resektion der Kaverne führen.
- *Winkelstreuungen* entstehen durch Aspiration in *benachbarte Bronchialzweige*.
- *Fernstreuungen* entstehen *homolateral* bei Spitzenprozessen, besonders im 2. und 6. Segment, mit dem der Unterlappen in die Erkrankung einbezogen wird, *kontralateral* besonders in den Unterlappen.

Das *Ausmaß der Streuprozesse* bestimmt bei Resektion nicht nur die Eingriffsgröße, sondern auch die *Komplikations- und Rezidivrate*. Oft ist ihre Ausdehnung weiter als klinisch vermutet. Die frischen Streuherde sind aber meist chemotherapeutisch gut zu beeinflussen. Die begleitenden Bronchustuberkulosen haben heute erheblich an Bedeutung verloren<sup>31</sup>.

### Posttuberkulöse Residuen und Defektzustände

Mit der *Chemotherapie* hat sich das *Spektrum der Tuberkulose in Richtung der narbigen Ausheilungszu-*

*stände verschoben*. Deren Ausmaß hängt vom *Zeitpunkt des Einsatzes* und von der *Wirksamkeit der Therapie* ab. Noch stößt man häufiger auf *ausgedehnte narbige Residuen*, die zu einer *erheblichen Funktionseinschränkung*, u. U. zum Tode an *kardio-respiratorischer Insuffizienz* führen. Man spricht von einem *posttuberkulösen respiratorischen Syndrom*<sup>25</sup>.

Die *morphologische Analyse*<sup>41</sup> deckt unterschiedliche Prozesse auf:

**Pseudokavernöse narbige Residuen.** Meist handelt es sich hierbei um *Emphysemherde* (▷ Abb. 6.45 b) oder herdförmige *Bronchiektasen*. Sie erschweren die röntgenologische Beurteilung, v. a. von Oberlappenspitzenprozessen hinsichtlich etwaiger Aktivität, des Vorliegens von Restkavernen und der Form der Tuberkulose; sie können auch Anlaß zur Resektion der vermeintlichen Kaverne geben.

**Aspergillome.** Sie können durch *Aspergillusbefall in alten Narbenbereichen* entstehen und müssen differentialdiagnostisch gegen tuberkulöse Herde und ggf. periphere Karzinome abgegrenzt werden (▷ Abb. 6.43 b).

**Narbenprozesse.** Narbige Veränderungen können längere Zeit wachsende periphere Karzinome überdecken.

**Posttuberkulöse Defektzustände.** Ausgedehnte Defektzustände wurden in einem größeren Obduktionsgut der Jahre 1957–1964 bei 2,9% gefunden, *je etwa zur Hälfte nach operativer* (Resektion, operative Kollapstherapie) *oder ausschließlich medikamentöser Therapie*<sup>41</sup>. Nur bei 1/4 der Kranken lagen noch restliche aktive Herde vor.

Hauptbefunde waren vor allem:

- *Restlungensachverhalt*, d. h. Zustand nach Resektion bzw. ausgedehnter narbiger Schrumpfung großer Lungenabschnitte,
- *generalisierte fokale Narbenemphyeme*, besonders nach ausgeheilter Miliartuberkulose,
- *ausgedehnte Pleuraschwarten*, teilweise mit alten Emphyemresten,
- *schwere chronische Bronchitiden in Verbindung mit Narbenbronchiektasien oder schwerem, oft bullösem bronchostenotischem Emphysem*.

Bei über der Hälfte der beobachteten Fälle wurde eine

- *kardio-respiratorische Insuffizienz mit Cor pulmonale*, ggf. mit *terminaler Pneumonie* oder Lungenembolie als Todesursache festgestellt. Dies entsprach 1,6% im gesamten Obduktionsgut. Heute ist insgesamt mit geringeren Zahlen zu rechnen.

## Literatur

- 1.–12. Weiterführende Literatur (▷ S. 525)
13. Aschoff L (1925) Die gegenwärtige Lehre von der Pathogenese der Lungenschwindsucht. Vorlesungen über Pathologie. Fischer, Jena
14. Berblinger W (1951) Die Heilung tuberkulöser Lungenkavernen. Praxis (Bern) 40:1
15. Blaha H (1979) Tod an Tuberkulose. Prax Pneumol 33:582
16. Blaha H, Müller W, Wilkesmann M (1980) Zur Situation der Tuberkulosebehandlung. Atemwegs-Lungenkrh 6:42
17. Brockmann M (1990) Die Pathologie der Lungentuberkulose – Wandel im Spektrum der Tuberkulose? Atemwegs-Lungenkrh 16:93
18. Burghard K (1980) Ein Flüchtlingslager in Vietnam. Dtsch Ärztebl 1980:79
19. Canetti G (1955) The tubercle bacillus in the pulmonary lesion of man. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
20. Coombs RRA, Gell PGH (1968) Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity in disease. In: Gell PGH, Coombs RRA (eds) Clinical aspects of immunology, 2nd edn. Blackwell, Oxford
21. Dannenberg AM Jr, Meyer OT, Esterly JR et al. (1968) The local nature of immunity in tuberculosis, illustrated histochemically in dermal BCG lesions. J Immunol 100:931
22. Diehl K (1958) Gestaltungsfaktoren bei der Tuberkulose in besonderer Berücksichtigung der Individualität des befallenen Organismus. In: Handbuch der Tuberkulose, Bd I. Thieme, Stuttgart, S 519
23. Doerr W (1983) Lungentuberkulose. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) Pathologie der Lunge I. Spezielle pathologische Anatomie, Bd 16/I. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 473
24. Faßbender HG (1959) Morphologie der Tuberkuloseallergie. In: Handbuch der Tuberkulose, Bd I. Thieme, Stuttgart, S 223
25. Ferlinz R (1975) Pathophysiologie der Atmung bei der Lungentuberkulose. In: Hein H, Kleinschmidt A, Uehlinger E (Hrsg) Handbuch der Tuberkulose, Bd III. Thieme, Stuttgart, S 248
26. Ferlinz R, Forschbach G, Maassen W et al. (1978) Zur Frage der Arbeitsfähigkeit der an Tuberkulose Erkrankten. Prax Pneumol 32:70
27. Ferlinz R, Urbanczik R (1994) Tuberkulose und atypische Mykobakterien. In: Ferlinz R (Hrsg) Pneumologie in Praxis und Klinik. Thieme, Stuttgart
28. Fingerland A (1956) Zur Morphologie und Pathogenese der geschichteten Lungentuberkulome. Virchows Arch Pathol Anat 329:521
29. Fischer PA (1955) Zur Morphologie, Häufigkeit und pathogenetischen Bedeutung tuberkulöser lymphadenogener Bronchialwandschädigungen. Beitr Klin Tuberk 113:1
30. Fischer PA (1956) Pathologische Anatomie progressiver tuberkulöser Rundherde der Lunge (I). Rückbildungserscheinungen an tuberkulösen Rundherden der Lungen (II). Beitr Klin Tuberk 115:310 (I), 116:183(II)
31. Forschbach G (1982) Klinik der postprimären Tuberkulose. In: Hein J, Ferlinz R (Hrsg) Handbuch der Tuberkulose, Bd II. Thieme, Stuttgart, S 4.1
32. Gehrels PE, Kalkhoff KW (1964) Hauttuberkulose. In: Hein J, Ferlinz R (Hrsg) Handbuch der Tuberkulose, Bd IV. Thieme, Stuttgart, S 595
33. Giese W (1953) Das Erscheinungsbild der Nachkriegstuberkulose vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus. Erg Tbk- u Lungenforsch 11:225
34. Giese W (1956) Wandlungen der Tuberkulose unter dem Einfluß der Chemotherapie. Verh Dtsch Ges Pathol 39:74
35. Giese W (1960) Atemorgane. In: Kaufmann E, Staemmler M (Hrsg) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 11. u. 12. Aufl., Bd II/3. de Gruyter, Berlin
36. Giese W, Hörstebroek R (1962) Allgemeine Pathologie des exogenen quantitativen Nahrungsmangels. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd XI/1. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg, S 446
37. Grunow N, Goertchen R (1991) Mikrometastasen der Wirbelsäule in einem unselektierten Obduktionsgut bei fast 100%iger Obduktionsfrequenz (Görlitzer Studie). Pathologe 12:270
38. Haegi V (1992) Die verkannte Tuberkulose. Atemwegs-Lungenkrh 18:115
39. Hartung W (1977) Die Pathologie und Pathogenese der extrapulmonalen Tuberkulose. Prax Pneumol 31:702
40. Hartung W (1982) Pathologie der Lungentuberkulose. In: Hein J, Ferlinz R (Hrsg) Handbuch der Tuberkulose, Bd II. Thieme, Stuttgart, S 1.1
41. Hartung W, Hoffmann D, Hallermann-Veithen H (1973) Pathologisch-anatomische Aspekte der behandelten Lungentuberkulose. Prax Pneumol 27:454
42. Hötter GJ (1979) Schwere Tuberkuloseformen in den vergangenen beiden Jahren. Prax Pneumol 33:582
43. Hübschmann P (1956) Die pathogenetischen und pathologisch-anatomischen Grundlagen der menschlichen Tuberkulose. Hippokrates, Stuttgart
44. Huzly A (1975) Bronchologie. In: Hein H, Kleinschmidt A, Uehlinger E (Hrsg) Handbuch der Tuberkulose, Bd III. Thieme, Stuttgart, S 129
45. Itoh H (1974) Experimental studies on the formation of epitheloid cells induced by fractional substances of tubercle bacilli. Acta Pathol Jap 24:33
46. Janczik E, Styblo K (1975) Die Problematik der postprimären mykobakteriellen Superinfektion – Versuch einer Deutung aus epidemiologischer Sicht. Fortbild Thoraxkrh 7:160
47. Kaufmann SHE (1990) Neuere Aspekte zur Immunologie der Tuberkulose. Atemwegs-Lungenkrh 16:98
48. Köhler P, Schweisfurth H (1991) Reaktivierungen von Tuberkulosen der Atmungsorgane. Atemwegs-Lungenkrh 17:165
49. Könn G (1953) Über den Einbruch tuberkulös verkäster Lymphknoten in das Bronchialsystem und seine Folgen für die Lungentuberkulose. Beitr Pathol Anat 113:59
50. Könn G (1956) Wandlungen des morphologischen Bildes der menschlichen Tuberkulose unter Chemotherapie. Erg Tbk-Lungenforsch 13:1
51. Kracht J, Meißner G (1956) Zur pathologischen Leistung Isoniazid-resistenter Mycobakterien. Verh Dtsch Ges Pathol 39:134
52. Kühne W, Willgeroth C (1988) Die Bedeutung der Tuberkulose heute und ihre Pathomorphose, dargestellt am Obduktionsgut. Zentralbl Allg Pathol 134:665
53. Lameyer KA, Seifert G (1971) Untersuchungen zur Häufigkeit pulmonaler und enteraler tuberkulöser Kalkherde. Pneumologie 145:19
54. Loock W (1979) Zur Klassifikation der Tuberkulose. Prax Pneumol 33:99
55. Major H, Schmidt PG (1975) Lungenresektion. In: Hein H, Kleinschmidt A, Uehlinger E (Hrsg) Handbuch der Tuberkulose, Bd III. Thieme, Stuttgart, S 378
56. Malmros H, Hedvall E (1938) Studien über die Entstehung und Entwicklung der Lungentuberkulose. Barth, Leipzig
57. Meylan PRA, Richman DD, Kornbluth RS (1992) Reduced intracellular growth of mycobacteria in human macrophages at physiologic oxygen pressure. Am Rev Respir Dis 145:947
58. Müller RW (1982) Primärtuberkulose. In: Hein J, Ferlinz R (Hrsg) Handbuch der Tuberkulose, Bd II. Thieme, Stuttgart, S 3.1

59. Neumann G (1973) Tuberkulose, Aspekte der modernen Epidemiologie. Pneumologie 148:233
60. Pagel W, Simmonds FAH, MacDonald N et al. (1964) Pulmonary tuberculosis. Oxford Univ Press, London
61. Pankow W, Kohl FV, Wichert P v (1990) HIV-Infektion und Tuberkulose. Internist 31:282
62. Patterson RJ, Youmans GP (1970) Demonstration in tissue culture of lymphocyte-mediated immunity in tuberculosis. Infect Immunol 1:600
63. Raffel S (1971) Tuberculosis. In: Immunological diseases. Little Brown & Co, Boston
64. Ranke KE (1916, 1919) Primäraffekt, sekundäre und tertiäre Stadien der Lungentuberkulose. Dtsch Arch Klin Med 119:201, 297; 129:224
65. Rink H (1964) Über die sog. offene Kavernenheilung (Posttuberkulöses Kavernensyndrom). Z Tuberk 121:200
66. Rube W (1967) Der Lungenrundherd. Klinik, Kasuistik, Pathogenese und röntgenologische Differentialdiagnose. Thieme, Stuttgart
67. Rust M (1991) Tuberkulose und AIDS – derzeitiger Stand und Tendenzen. Atemwegs-Lungenkrh 17:181
68. Schmid F (1958) Immunologie. In: Hein H, Kleinschmidt A, Uehlinger E (Hrsg) Handbuch der Tuberkulose, Bd I, p 291. Thieme, Stuttgart
69. Schneller W (1979) Das Obduktionsgut einer pneumologischen Klinik in den letzten 11 Jahren. Prax Pneumol 33:644
70. Schwartz Ph (1950) Einbrüche tuberkulöser Lymphknoten in das Bronchialsystem und ihre pathogenetische Bedeutung. Beitr Klin Tuberk 103:192
71. Simon G (1925) Über typische frühe tuberkulöse Spitzenherde bei Kindern. Z Tuberk 42:353
72. Suter E, Bloch H (1958) Die Biologie des Tuberkelbakteriums. In: Hein H, Kleinschmidt A, Uehlinger E (Hrsg) Handbuch der Tuberkulose, Bd I, p 109. Thieme, Stuttgart
73. Tanner E (1957) Die Tracheobronchialtuberkulose des Erwachsenen. Die Tuberkulose und ihre Grenzgebiete in Einzeldarstellungen, Bd 11. Springer, Berlin Heidelberg Göttingen
74. Uehlinger E (1953) Die pathologische Anatomie der tuberkulösen Späterstinfektion. Erg Tbk-Lungenforsch 11:1
75. Uehlinger E (1964) Pathogenese und allgemeine Pathologie der hämatogenen Tuberkulose. In: Hein H, Kleinschmidt A, Uehlinger E (Hrsg) Handbuch der Tuberkulose, Bd IV, p 1. Thieme, Stuttgart
76. Uehlinger E (1973) Lungentuberkulose. In: Schinz HR et al. (Hrsg) Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 6. Aufl. Thieme, Stuttgart
77. Uehlinger E, Schoch G (1957) Das Mittellappensyndrom. In: Röntgendiagnostik, Ergebnisse 1952–1956. Thieme, Stuttgart
78. Wurm H (1943) Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Tuberkulose des Menschen. In: Braeuning H (Hrsg) Die Tuberkulose, Bd I, S 135. Thieme, Leipzig
79. Wurm H (1961) Pathologische Anatomie der „minimalen Lungentuberkulose“. Beitr Klin Tuberk 124:175
80. Wuttke H, Wuttke-Görandt I, Haferkamp O (1967) Weitere Untersuchungen über den in-vitro-Nachweis zellgebundener Antikörper bei der Tuberkulose unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes und der humoralen Antikörper gegen Tuberkulin. Virchows Arch Pathol Anat 342:1
81. Meyer FJ, Konietzko N (1996) Tuberkulose in Deutschland: eine sozial ungleich verteilte Last. Dt Ärzteblatt 93:C83
82. RKI Robert-Koch-Institut (1996) Multiresistente Tuberkulose in Deutschland. Inf Fo I:38
83. Schaberg T (1995) Epidemiologie, Klinik und Therapie bei Infektionen durch resistente Mycobacterium tuberculosis Stämme. Mikrobiologie 5:200
84. Forßbohm M (1995) Pilotstudie des DZK zur Epidemiologie der Tuberkulose: Zwischenbericht Oktober 1995

## Berufserkrankungen der Lungen und Atemwege

### Allgemeines

Im Jahr 1991 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 61000 Verdachtsanzeigen auf das Vorliegen einer Berufskrankheit gestellt<sup>13</sup>, davon etwa 50% aus den neuen Bundesländern. Sie betrafen Lärmschwerhörigkeit in 31%, Hauterkrankungen in 23%, *allergische Atemwegserkrankungen* in 12%, *Silikose* und *Asbestose* in je 5% und sonstige zu 24%. Diese Zusammenstellung zeigt den *hohen Anteil der Lunge und Atemwege an den Berufserkrankungen*, wie sie in der Liste der Berufserkrankheiten aufgeführt sind (Tabelle 6.9)

Der Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit ist *meldepflichtig*; das gilt auch für die etwa erst anlässlich einer Obduktion erhobenen Befunde.

Die Arbeitnehmer sollen gegen die mit zunehmender Industrialisierung und Motorisierung zunehmenden Schadstoffbelastungen der Atemluft durch gesetzliche Vorschriften und Festlegung nach Stoffklassen unterschiedlicher zugelassener Grenzwerte am Arbeitsplatz, der sog. *MAK-(maximale Arbeitsplatzkonzentrations-) Werte*, geschützt werden. Die Liste der in die Berufskrankheitenverordnung aufgenommenen Berufskrankheiten wird von Zeit zu Zeit nach dem neuesten Stand der Erkenntnisse ergänzt<sup>33,57,59,94,101</sup>.

### Pneumokoniosen

**Definition.** Pneumokoniosen sind *gewöhnlich zur Fibrosierung führende Lungenerkrankungen*, die durch in die Lungen gelangte *kleinste anorganische oder organische partikuläre Fremdstoffe* ausgelöst werden.

**Ätiologie.** Nur ein kleiner Teil der Staubpartikel gelangt in die *Alveolen*. Große Partikel werden bereits in den Atemwegen abgefangen (*Lungenreinigung*, ▷ S. 552). Die *Partikelgröße des alveolengängigen Staubes* liegt zwischen 1 bis 5 µm. Der in die Alveolen gelangte Staub wird von *Makrophagen* aufgenommen, die als sog. *Staubzellen* mit dem Sputum ausgehustet werden. Nur ein sehr kleiner Anteil gelangt in das *Interstitium*, teils frei, teils in Makrophagen, wobei es anscheinend durch umschriebene Nekrosen des Alveolarepithels („*Alveolarulkus*“<sup>10</sup>) und durch Orga-

**Tabelle 6.9.** Auszug aus der Liste der Berufskrankheiten in der BR Deutschland. (Nach Fruhmann<sup>33</sup>)

Listen-Nr.	Text	Erstmals entschädigte Fälle 1988
3101	Infektionskrankheiten, wenn der Versicherte im Gesundheitsdienst (u. a.) besonders ausgesetzt war	218
4101	Quarzstaub-Lungenerkrankung (Silikose)	599
4102	Quarzstaub-Lungenerkrankung in Verbindung mit aktiver Lungentuberkulose (Siliko-Tuberkulose)	81
4103	Asbeststaub-Lungenerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura	234
4104	Lungenkrebs in Verbindung mit Asbeststaublungenerkrankung (Asbestose) oder mit durch Asbeststaub verursachter Erkrankung der Pleura	100
4105	Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells und des Bauchfells	228
4106	Erkrankung der tiefen Atemwege und der Lunge durch Aluminium oder seine Verbindungen	1
4107	Erkrankungen an Lungenfibrose durch Metallstäube bei der Herstellung oder Verarbeitung von Hartmetallen	0
4108	Erkrankungen der tiefen Atemwege und der Lungen durch Thomasmehl (Thomasphosphat)	0
4109	Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Nickel oder seine Verbindungen	0
4110	Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Kokereirohgas	1
4201	Exogen-allergische Alveolitis	74
4202	Erkrankung der tiefen Atemwege und der Lungen durch Rohbaumwoll-, Rohflachs- oder Rohhanfstaub (Byssinose)	1
4203	Adenokarzinom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- oder Buchenholz	12
4301	Durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie), die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben	241
4302	Durch chronisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben	61

nisation von Staubmakrophagenansammlungen in belüftungsgestörten, z. B. an Fibrosezonen angrenzenden, Alveolen auch zu einer Art *Einschleusung en bloc* (Abb. 6.47 a) kommen kann<sup>56</sup>. Im Interstitium erfolgt die Staubablagerung besonders *peribronchiolovasal* und damit bevorzugt *zentrolobulär* (Abb. 6.47 b). Ein Teil dieser Staubablagerungen wird zellfrei *lymphogen* zu den regionären *Lymphknoten* abtransportiert und dort *permanent abgelagert*.

Die *Gewebsreaktion* hängt ab von

- der *Zusammensetzung der Staubteilchen*,
- insbesondere deren *Struktur*,
- ihrer *Menge* und
- der *Zeitdauer der Einwirkung*, die bei löslichen Staubarten nur vorübergehend ist.

*Inerte (apathogene) Stäube* werden im Gewebe gespeichert, ohne wesentliche krankhafte Veränderungen und Funktionsstörungen hervorzurufen. Andere, besonders *organische Stäube*, aber auch *nichtquarzhaltige anorganische Stäube* bewirken entzündliche, z. T. allergische Prozesse, die in eine diffuse oder herdförmig-granulomatöse *Fibrose* auslaufen können.

Der *gefährlichste Staub* ist der *Quarz* (d. h. *freie kristalline Kieselsäure* aller silikogenen Modifikationen des freien Kieselsäureanhydrids einschließlich Tridymit und Kristobalit); er ist die Ursache der sog. *progredienten Pneumokoniosen*<sup>57</sup>. Das *morphologische Bild* der durch Quarz verursachten Pneumokoniosen kann durch Beimischung bestimmter, auch apathogener *Begleitstäube*, die oft in wesentlich höherer Menge in den Staubgemischen vorliegen, *modifiziert* werden<sup>4,18-22,36-38,39,50,51,60,79,85,90,96</sup>. Entsprechend den beruflichen Bedingungen treten *Mischstaubpneumokoniosen* *sehr viel häufiger als reine Silikosen* auf. Durch die nachhaltigen Staubbekämpfungsmaßnahmen und regelmäßige gesundheitliche Überwachung der Berufstätigen haben die Pneumokoniosen in den letzten Jahrzehnten ihr Bild gewandelt und v. a. hinsichtlich der schweren Formen an Zahl stark abgenommen<sup>48</sup>.

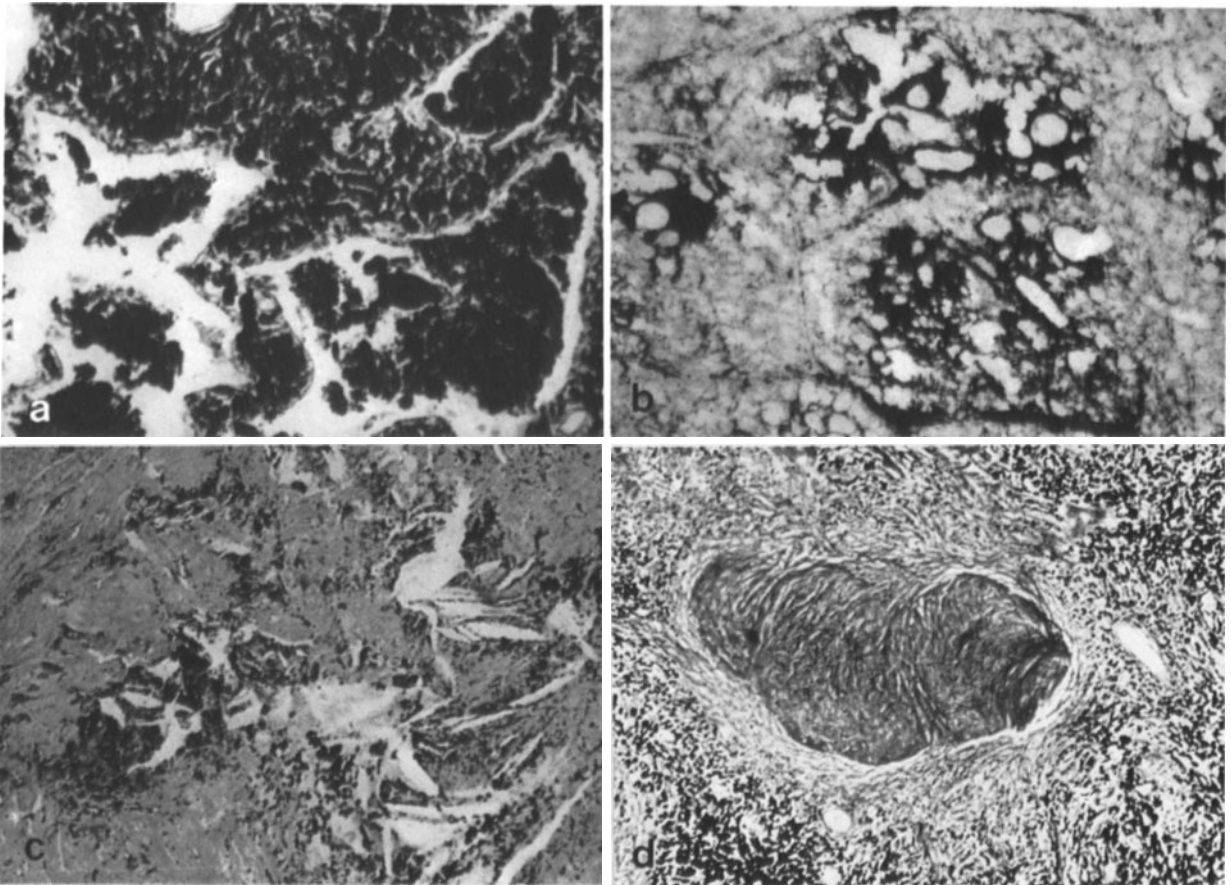
## Die anorganischen progredienten Pneumokoniosen

### Reine Silikose

**Ätiologie, Pathogenese.** Der Quarz führt allein oder in Mischung mit anderen, meist inerten Staubkomponenten zur Entwicklung *silikotischer Lungenveränderungen*. Alle durch *quarzhaltige Stäube hervorgerufenen Pneumokoniosen* werden deshalb zu den *progredienten Formen* gerechnet, weil die zur Fibrosierung führenden Prozesse auch nach Aufhören der inhalativen Staubbelastung weiter voranschreiten.

Der *Mechanismus der fibrogenen Quarzwirkung* ist noch nicht völlig geklärt<sup>57</sup>:

- Die *mechanische Theorie* der Gewebsreizung gilt als *obsolet*.



**Abb. 6.47a–d.** Anthrako-Silikose. **a** Massives Staubdepot. Fibrosierung im Interstitium (*oben*), fortschreitende Inkorporation „en bloc“ von intraalveolär angesammelten Staubmassen (rechts und unten links). H.E. 50:1. **b** Zentrolobuläre Staubablagerung bei Anthrako-Silikose. Dilatation der terminalen und respiratorischen Bronchiolen. Aus papiermontiertem Lungenganzschnitt,

4:1. **c** Zentrale Erweichung in einer großen antrako-silikotischen Schwiele mit Cholesterinausfällung (spießförmige Lücken). H.E. 30:1. **d** Typische Anthrako-Silikose. Konzentrisch geschichteter hyalin-schwielliger Herdkern, breiter, in Fibrosierung stehender Staubgranulationsgewebswall. E.v.G. 8:1

- Die *Löslichkeitstheorie*, die eine langsame intrazelluläre Lösung der siliziumhaltigen Partikel mit nachfolgender Zellnekrose und daraus resultierender fibrotischer Reaktion annimmt, wird *heute ebenfalls nicht mehr vertreten*. Auch für die sog.
- *immunologische Theorie*<sup>98</sup> ergeben sich nur gewisse *tierexperimentelle Hinweise*. Die größte Wahrscheinlichkeit kann heute die
- *Oberflächentheorie* beanspruchen<sup>7,15</sup>. Danach besteht die pathogene Wirkung auf einer Reaktion zwischen der durch die kristalline Struktur geprägten *Oberfläche der Quarzpartikel (Matritze)* und dem *Zytoplasma der Makrophagen*. Die Quarzkristalle entfalten eine *zytotoxische Wirkung*, es kommt wahrscheinlich zu einer Auflösung der Lysosomenmembranen und *Freisetzung lysosomaler Fermente*.

Ganz generell wird die Entwicklung der Silikose durch *Massivität* und *Zeitdauer der Exposition* bestimmt, doch können *individuelle*, auch heute noch nicht näher bekannte *Faktoren* Ausmaß und Entwicklungstempo beeinflussen<sup>57</sup>. Die Wirksamkeit der *Reinigungskräfte der Lunge* (> S. 552) könnte einer dieser Faktoren sein<sup>44,46</sup>.

**Morphologie.** Der Quarz induziert eine *Proliferation der Fibroblasten*, die insbesondere an den Hauptablagerungsstellen *peribronchiolovasal*, *peribronchial* und oft auch *paraseptal* eintritt. Dabei scheinen *Zytokin-wirksame Faktoren* der aktivierten Makrophagen<sup>26,74</sup>, z. B. Tumornekrosefaktor  $\alpha$ <sup>99</sup>, möglicherweise auch über Oxidantien freigesetzte *Zytokine*<sup>35</sup> eine Rolle zu spielen. Es bilden sich *zellreiche Granulome* mit meist *konzentrischer Schichtung*, die bald von hyalinen Bändern durchflochten werden. Im *Endstadium* liegt ein rundliches *hyalin-schwieliges, zellarmes Knötchen* mit homogenem, in der Gieson-Färbung gelblich-orange gefärbtem, oft *konzentrisch geschicht-*

tetem Zentrum und Abgrenzung durch kollagenes Fasergewebe vor. Ihm liegt außen nur ein schmaler *Staubgranulationssaum* an. Die durchschnittliche *Größe* liegt bei 2 mm. Perivasale Knötchen führen zur *Intimafibrose*, *Stenose* und *Obliteration* in den *benachbarten Gefäßen*; auch *Bronchiolen* können in ähnlicher Weise betroffen sein.

Bei nur *geringer Staubbelastung* (z. B. Steinmetzen) bleibt es bei *einzelnen stehenden Knötchen*, die vorwiegend in den *Oberlappen* gelegen sind und öfter *verkalken*.

### Akute Silikose

Sie kam bei unter den heutigen Arbeitsbedingungen nicht mehr zu erwartender massiver Staubexposition (*Mineure* im Stollenbau ohne Schutzmaßnahmen, *Sandstrahler*, *Quarzmüller*, *Putzmittelindustrie*) vor und ist durch *raschen Verlauf* und *hohe Letalität* gekennzeichnet<sup>37,57,95</sup>. In dem ohne besondere Depositionsorte von Staub überhäuften Lungengewebe entwickeln sich eine *Fibrosierung* und *diffuse Hyalinisierung* mit Bevorzugung der *Unterlappen*. Die *Lymphknoten* waren nur wenig betroffen. Typische ausgereifte Silikoseknötchen entwickelten sich kaum.

**Besondere Formen der Silikose.** Hierzu zählen<sup>19,37,57,96</sup>:

- die *Steinhauerlunge*, die sich sehr langsam entwickelt, aber schließlich zu ausgedehnten *Schwielenbildungen* und *Lymphknotenindurationen* führen kann;
- die *Schleifersilikose*, die eine stärkere Begleitreaktion durch gleichzeitig eingeatmeten Eisenstaub aufweist;
- Beziehungen zu den desquamativen interstitiell-pneumonischen Reaktionen und zur *Alveolarproteinose* (*Siliko-Lipoproteinose* z. B. bei *Sandstrahlen*<sup>89</sup>), die zur Schwielenbildung sollen beitragen können ▷ S. 597.

### Mischstaubpneumokoniosen

**Morphologie.** Die Mischstaubsilikosen weisen als Grundreaktion ebenfalls die auf der Quarzkomponente beruhende *Fibrosierung* und Neigung zur *Progression* auf. Sie sind *wesentlich häufiger als die reinen Silikosen*.

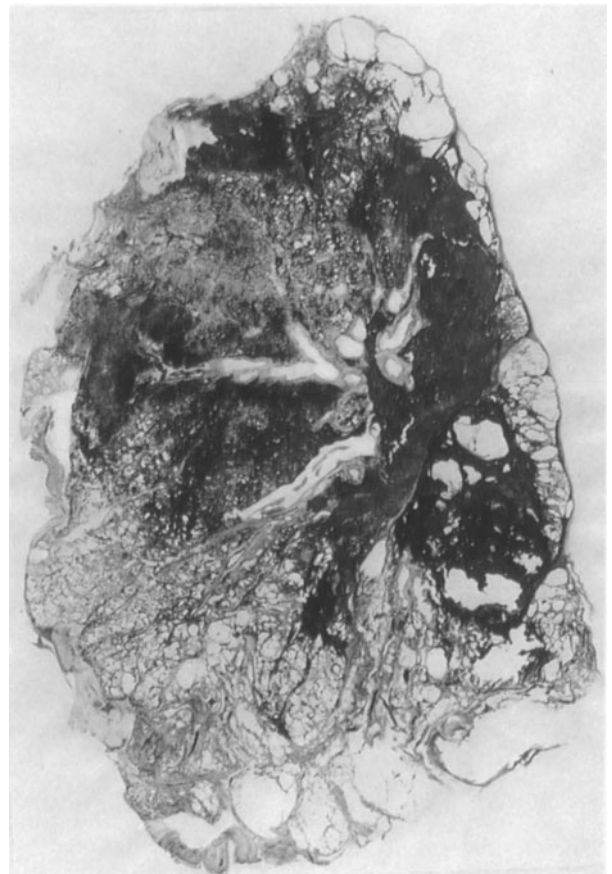
In den Mischstaubherden ist der eigentliche *hyalin-schwielige Kern* oft nur klein; er wird von einem *breiten Mantel aus Staubgranulationen* umgeben, in dem die Masse des Begleitstaubes liegt (Abb. 6.47 d). Die Einzelherde werden dadurch größer, 2–4 mm, in den Granulationswällen liegt nur eine uncharakteristische Faservermehrung und Fibrosierung vor, die durch Schrumpfung und fingerförmige Ausläufer in das umliegende Lungengewebe häufiger zu einem *fokalen Emphysem* führt und (als sog. *Wachstumszone*<sup>19</sup>) die *Knötchenkonglomeration* und Schwielenbildung fördert.

*Röntgenologisch* erscheinen die Herde „weicher“ (*Schneegestöberlung*) als die *harten silikotischen Herde* (*Schrotkornlung*).

**Sekundäre Schwielenveränderungen.** In mischstaubreichen Schwielen kommt es häufiger zur *Schwielenenerweichung* (z. B. *Phthisis atra* bei Anthrakosilikose; Abb. 6.47 c). Sog. pseudotumoröse Massen können sich unter dem Einfluß von Infektionen entwickeln (*infektive Pneumokoniose*), dabei kommt es auch häufig zur Bildung von *Pleuraverwachsungen*, die bei der nicht komplizierten Silikose zu fehlen pflegen. Stärker geschrumpfte Schwielenbezirke können hiluswärts *retrahiert* und von umliegendem Lungengewebe überdeckt werden.

**Formen der Mischstaubpneumokoniosen.** Nach der Art der Mischstaubkomponenten können unterschieden werden<sup>19,37,57,60,101</sup>:

- Die *Anthrakosilikose der Kohlenbergleute* ist die am häufigsten beobachtete Form der Pneumokoniosen (Abb. 6.48). Sie ist besonders in den *Mittelgeschossen* lokalisiert, die *Lymphknoten* der Hili, der Bifurkation, nicht selten auch paratracheal und gelegentlich paraortal-abdominal, sind meist stark



**Abb. 6.48.** Schwere Anthrako-Silikose eines Ruhr-Bergmannes. Massive Schwielenbildung, Hilussilikose, schweres Begleitemphysem. Papiermontierter Lungenganzschnitt, ca. 0,4:1



mitbetroffen und können ggf. in die *Brochialschleimhaut* einbrechen (*Bronchitis deformans*, Abb. 6.49a); die Neigung zur *Schwielenbildung* ist relativ groß, ebenso zur *Schwielenenerweichung*, bei der es zu einer Expektoration von Sputum „wie chinesische Tusche“ kommen kann.

- Die *Porzellinersilikose*<sup>79</sup> in der *keramischen Industrie* beruht auf einem *Quarzanteil* von etwa 15–30% an den hauptsächlich verwendeten Materialien *Feldspat* und *Kaolin*; die Entwicklung ist langsamer, durch Neigung zu *großschwielligen Indurationen* besonders in den *Oberlappen* charakterisiert, auch die *Lymphknoten* sind mitbetroffen; eine *Verbindung mit Tuberkulose* wird häufig gefunden.
- *Exogene Siderosilikosen*<sup>60,78</sup> haben durch die eisenhaltige Mischstaubkomponente *schwärzliche, rötliche* oder *ockergelbe Schnittflächenfarbe*; Beispiele dieser meist *feinherdigen Prozesse* sind die *Ockerlunge*, *Pneumokoniosen aus dem Erzbergbau* (*Siegerland, Minette*), die *Mansfelder-Staublunge*.
- Die *Graphitstaublunge*<sup>94</sup> ist *tiefschwarz*, die geringe Quarzkomponente bedingt die *Fibrose*.
- In der *Kieselgurlunge*<sup>63</sup> beruht die fibrogene Wirkung offenbar auf *Kristobalit*, der beim Mahlen und Brennen von *Kieselgur* entsteht; die Erkrankung verläuft oft *schnell*, man findet uncharakteristische *Fibrosen* neben *Knötchenbildungen*, die öfter nachweisbaren sog. *Gurkörperchen*, die den Asbestosekörperchen ähneln, dürften *Reste von Diatomeen* sein.
- In der *Zementindustrie* werden nur vereinzelt *Silikosen* beobachtet<sup>28,57</sup>.

### Komplikationen der Silikose

**Hilusilikose.** Die Hiluslymphknoten sind in der Regel ebenfalls befallen, es besteht aber *keine straffe Korrelation zur Schwere des Lungenbefalles*. Ausgedehntere konglomerierende und indurierende Lymphknotenprozesse können zu *Dislokationen der Hili* mit Rückwirkungen auf die großen Bronchien und Gefäßstämme führen. Durch *Wandeinbrüche* können *Stenosen*, in den *Gefäßen* auch *örtliche Thrombosen* entstehen. *Poststenotisches Emphysem* oder *Bronchiektasen*, ggf. auch trophische Störungen im Lungengewebe durch Nerveneinmauerung kommen als Folgen vor. Vorwiegend randliche schalenförmige Verkalkungen kennzeichnen röntgenologisch den „*Eierschalenhilus*“.

**Emphysem.** Es kann in verschiedenen Formen als Komplikation<sup>21,38,39,44,46,47,52,57</sup> beobachtet werden (▷ S. 587):

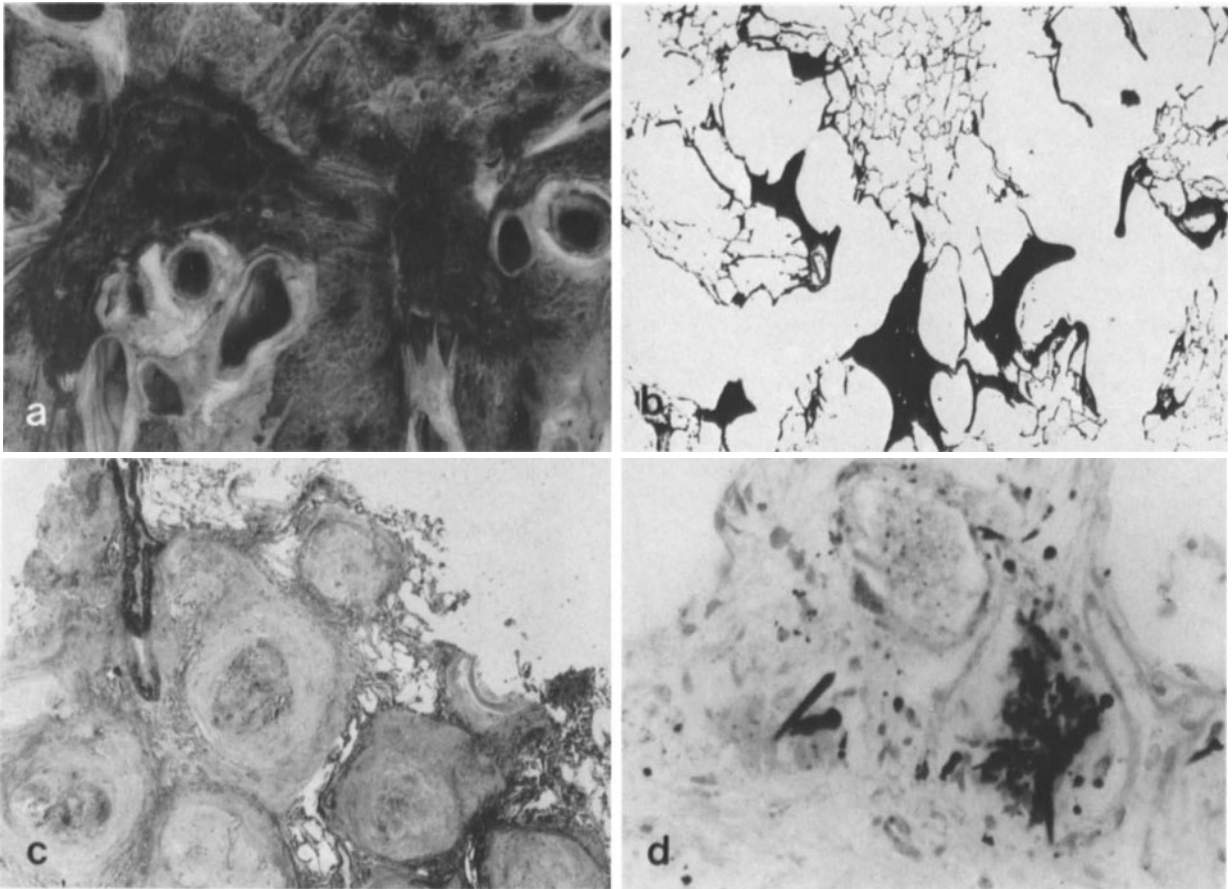
- *Bronchostenotische*, oft *bullöse Emphyseme* treten als Folge starrer narbiger Bronchostenosen bzw. Bronchiolostenosen auf.
- *Großräumige komplementäre Emphyseme* können sich im überdehnten restlichen Lungengewebe bei Verschwiellung und Schrumpfung großer Lungenanteile bilden.

- *Traktionsemphysem* ist die Folge örtlicher Narbenbildung, besonders bei Mischstaubpneumokoniose, und besonders in den Spitzen und Vorderrändern lokalisiert.
- Die *fokalen perinodulären Emphysemherde* liegen um die oft zentrolobulär entwickelten Einzelknötchen und beruhen teils auf Traktion durch Schrumpfung der Staubmäntel, teils offenbar auf Bronchiolostenose.
- Die *zentrolobuläre dilatative Form des Staubemphysems* (Abb. 6.49b) entspricht auch hinsichtlich der funktionellen Folgen ziemlich weitgehend dem gewöhnlichen zentrolobulären Emphysem und ist gegen dieses in stark anthrakotisch verschmutzten Lungen differentialdiagnostisch abzugrenzen<sup>49</sup>; es kann sich in fortgeschrittenen Fällen auf den gesamten Lobulus ausbreiten und bei Generalisation in der sog. „*schwarzen Löcherlunge*“ enden.

**Chronische Bronchitis.** Für die chronische Bronchitis sind unmittelbare Zusammenhänge zur Silikose immer dann anzunehmen, wenn narbige Bronchuswandveränderungen, Narbenstenosen oder narbige Verziehlungen oder auch Narbenbronchiektasien bzw. -bronchoilektasien nachgewiesen werden können, wobei postmortale Bronchogramme besonders instruktive Bilder liefern<sup>71,90</sup>.

Derartige herdförmig eindeutig silikogene Prozesse sind auch geeignet, eine *allgemeine Bronchitis* auszulösen oder zumindest wesentlich teilursächlich ungünstig zu beeinflussen. Das *Vorkommen einer spezifisch durch Quarzstaub ausgelösten primär-chronischen Bronchitis* wird auch heute noch überwiegend verneint<sup>19,52,87</sup>. Allerdings werden bei den heute besonders bedeutsamen Fällen disseminierter feinherdiger Anthraksilikosen häufig „*einfache*“ *chronisch-katarrhalische Bronchitiden* als Zeichen einer starken *Aktivierung des mukoziliären Abwehrmechanismus* durch die chronische Staubbelaftung beobachtet<sup>17,44,48,61</sup>. In der früheren DDR konnte eine chronische Bronchitis nach langjähriger Staubbelaftung als Schädigungsfolge anerkannt werden. Jetzt wurde die Anerkennung einer chronischen Bronchitis oder eines Emphysems als neue BK Nr. 4111 gefordert (Fruhmann G, Woitowitz H-J: Dt Ärzteblatt 94:A-235, 1997).

**Chronisch obstruktive Lungenerkrankung.** Bronchitis und Emphysem haben eine besondere Bedeutung für die klinisch sog. chronische obstruktive Lungenerkrankung. Ihr kann eine *generalisierte disseminierte feinherdige Anthraksilikose* zugrunde liegen, deren klinisch-röntgenologischer Nachweis schwierig ist und nicht selten verfehlt wird. Besondere Bedeutung hat in solchen Fällen das *zentrolobulär-dilatative Staubemphysem*, in dessen Einzelläsionen oft nur uncharakteristische *Fibrosierungen* zwischen Ansammlungen von Staubpartikeln und Staubmakrophagen, nur ganz gelegentlich silikotische Herdkerne vorliegen<sup>22,38,46,47</sup>. Oft kann erst die morphologische Unter-



**Abb. 6.49a–d.** Pneumokoniosen und Komplikationen. **a** Hilus-Silikose. Bronchitis deformans mit Lymphknoteneinbrüchen. 2:1. **b** Zentrolobuläres dilatatives fokales Staubemphysem, noch erhaltene alveoläre Peripherie. H.E. 12:1. **c** Siliko-Tuberkulose.

Kokardenförmige Kombinationsherde mit zentraler Nekrose und peripherer Verschwielung. H.E. 4:1. **d** Asbestose. Grobkörnig-faseriger Staub, Asbestnadeln und Asbestosiskörperchen. Berlinerblau-Reaktion, 120:1

suchung diese zu Lebzeiten gewöhnlich gutachterlich stark umstrittenen Befunde klären.

### Klassifikation und Begutachtung der silikotischen Herdbildungen

Die Klassifikationen werden *nach röntgenologischen Kriterien* durchgeführt. Sie lassen sich in gleicher Weise an den in Scheiben zerlegten, zuvor *expandiert-fixierten Lungen* und ggf. davon angefertigten *Lungengroßschnitten* (▷ S. 579) vornehmen.

- Die *internationale Klassifikation*<sup>54,57,87,100</sup> geht von der *Knötchengröße* aus (p = „pinhead“ bis 1,5 mm; m = „micronodular“ bis 3 mm; n = „nodular“ bis ca. 10 mm Durchmesser) und der *Knötchendichte* (1 = *vereinzelt*, 2 = *zahlreiche* Knötchen, 3 = *dichtstehende* Herde); hinzu kommen A = *Knoten bis 5 cm Durchmesser*, B = *Herde bis zu etwa 1/3 der Fläche der rechten Lunge*, C = *Schwielern größer als B*; Zusatzbezeichnungen können *Emphysemen (emph)*, *Pleuraveränderungen (pl)*, *Hilussilikose (hil)* kennzeichnen; die Veränderungen werden *für beide Lungen getrennt* angegeben.

- Die *alte Johannesburger Einteilung* wird – zumal auch in der Pathologie – noch viel gebraucht. Sie unterscheidet 3 *Stadien* (*I leicht* = vereinzelt locker stehende kleine Knötchen ohne Konfluenz; *II mittelschwer* = dichtere Knötchenanordnung, Konfluenzen (3–6 mm) besonders in den Mittelgeschossen; *III schwer* = dichtstehende Knötchen, grobe Schwielerbildungen aus Konglomeration (▷ Abb. 6.48).

Für die *Begutachtung* und die *Festlegung des Grades der Erwerbsminderung* ist jedoch das *Ausmaß des Funktionsausfalles entscheidend.*

Die Schwere des röntgenologischen Befundes wird nur insoweit herangezogen, als er auszureichen oder nicht auszureichen scheint, die Funktionsverluste zu erklären. Daraus können sich *Beurteilungsschwierigkeiten* ergeben, indem ausgedehntere Röntgenbefunde eine Tendenz zur Anerkennung auch anderweitig ausgelöster Schäden mit sich bringen, wogegen ein nur minimaler Röntgenbefund eher zur Ablehnung einer pneumokoniosebedingten Schädigung führen wird.

Die letztgenannte Problematik trifft v. a. für die generalisierten fokalen Staubemphyseme („schwarze Löcherlungen“) zu<sup>48</sup>.

Die *pathologisch-anatomische Beurteilung* erlaubt eine *präzise anatomische Beschreibung*. Rückschlüsse auf den *Krankheitswert*, d. h. die Schwere der *Rückwirkungen auf Atmung und Kreislauf*, auf deren Schweregrad die Festlegung der Minderung der Erwerbsfähigkeit beruht, sind jedoch *nur bedingt möglich*<sup>57</sup>, wenn auch gewisse Rückschlüsse aus vergleichenden klinisch-pathologischen Untersuchungen und Funktionsmessungen an Leichenlungen gezogen werden konnten<sup>38,44,46,47</sup>. *Disseminierte feinerdige Läsionen* können oft wesentlich *schwerere, besonders auch obstruktive Funktionsstörungen als einzelne große Schwielen* hervorrufen<sup>6,47,48</sup>. Die Verbindung der pneumokoniotischen Herde zu Emphysem und Bronchitis als Komplikationen muß belegt werden. Ein wichtiges morphologisches Kriterium ist das Vorliegen eines *Cor pulmonale*.

Häufig ist der etwaige *Anteil einer Silikose an der Herbeiführung des Todes* bei einer *Kollision mit anderweitigen Hauptkrankheiten* zu beurteilen<sup>32,48,75</sup>. Eine Besonderheit bei der Silikosebegutachtung stellt der § 589 UVNG dar, wonach der *Tod eines Versicherten mit einer anerkannten MdE von 50% oder mehr als Folge der Silikose anzunehmen* ist, falls der Tod nicht „offenkundig“ (d. h. „mit einer jeden ernsthaften Zweifel ausschließenden Wahrscheinlichkeit“) *Folge einer anderweitigen, von der Silikose unabhängig entstandenen und fortentwickelten Krankheit* war. Diese Bestimmung hat zunächst zu einer starken Einschränkung der Gutachtenobduktionen bei Silikosen geführt.

### Silikotuberkulose

Die Tuberkulose ist eine *schwerwiegende Komplikation der Silikose*, wenn auch die Anzahl der Fälle mit dem allgemeinen Rückgang der Tuberkulose abgenommen hat. Die in den Einzelherden von der Silikose getrennte Tuberkulose wird als *Zusatztuberkulose* bezeichnet. Häufiger kommt es zur *Kollision*, aus der *Kombinationsherde* entstehen (Abb. 6.49 c), zumal es sich oft um alte Tuberkulosen handelt, die durch sich entwickelnde silikotische Herde etwa im Bereich alter Spitzenherde oder, besonders im höheren Alter, in den Hiluslymphknoten reaktiviert werden. Die Differenzierung<sup>19</sup> in *Tuberkulosilikose* (bei Vorherrschen der Silikose) bzw. *Silikotuberkulose* (bei Überwiegen der Tuberkulose) ist nicht mehr gebräuchlich. Der Gesetzgeber verlangt zur Anerkennung eine „*Silikose in Verbindung mit aktiver Lungentuberkulose*“.

**Morphologie.** Die Herde der Silikotuberkulose weisen im *Zentrum käsige Nekrosezonen* auf, die nicht selten jahresringartig geschichtete Kohlestaubablagerungen enthalten und von kernarmem *silikotischem Schwielenewebe* umgeben sind<sup>37,57,79</sup>. Durch Konglo-

meration der Herde entstehen „*marmorierte*“ *Schwielen*.

**Sekundärfolgen.** Die silikotuberkulösen Herde neigen zur *Einschmelzung* und *Kavernisierung*. Damit wird der Weg für eine *weitere kanalikuläre Ausbreitung der Tuberkulose* eröffnet. In den *Lymphknoten* kann es zur perilymphonodulären Ausbreitung mit Bronchuseinbruch und weiterer *bronchogener* oder *lymphohämatogener Propagation* der Tuberkulose kommen. Stärkere pleuritsche *Verwachsungen* oder *Schwartenbildungen der Pleura* bei Silikosen weisen meist auf eine tuberkulöse Genese hin.

### Differentialdiagnose

- **Vernarbende Tuberkulosen:** Die Abgrenzung silikotuberkulöser Schwielen gegenüber vernarbenden Tuberkulosen (ohne Silikose) kann zumal in staubreichen (nichtsilikotischen) Lungen am Einzelherd, z. B. auch in Lymphknoten, sehr schwierig sein.
- **Rundherdsilikose (Caplan-Syndrom):** Bei rheumatischer Polyarthritiden kommen gelegentlich rundherdartige, 0,5–5 cm große Herde mit grauschwärtlicher, marmorierter oder kokardenartiger Schnittfläche vor. In den Herden finden sich *histologisch zerfallende hyalinisierte Kollagenfasern*, unspezifische Granulationen und lymphoplasmazelluläre Begleitinfiltate<sup>7,40,41,57</sup>. Die *Differentialdiagnose zur Silikotuberkulose* kann *schwierig* sein (s. oben).

### Silikose und Karzinom

Wegen der großen Häufigkeit der Bronchialkarzinome bei Männern ist ein häufiges Zusammentreffen mit Silikose an sich schon zu erwarten. Nach *deutschen Erfahrungen* kommen Karzinome bei Bergleuten mit Silikose eher etwas *seltener* als bei der übrigen Bevölkerung vor<sup>57</sup>. Nach ausgedehnten neueren *internationalen epidemiologischen Studien*<sup>93</sup> scheint ein *mäßig gesteigertes Lungenkrebsrisiko* bei quarzstaubbelasteten Arbeitern zu bestehen. Die *Quarzstaub-Kanzergenität*, insbesondere die Frage, ob eine direkte kanzerogene Wirkung oder nur eine indirekte Promotor-Wirkung anzunehmen ist, wird *kontrovers diskutiert*<sup>72,76,82,97</sup>.

Quarz ist vermutlich kein Karzinogen. Es kann jedoch bei bestimmten Konstellationen ein die Krebsentstehung begünstigender *kokarzinogener Einfluß* im Sinne eines *Narbenkarzinoms* (▷ S. 296, Abb. 6.59 f) auch gutachterlich anerkannt werden (speziell zur Begutachtung<sup>45,48,57,88,92</sup>). Die *Anerkennungsrate von Narbenkarzinomen bei Silikose* liegt heute um 5%.

Eine wesentliche teilursächliche Bedeutung einer *chronischen Bronchitis* (ggf. mit Ausnahme von Bronchiektasen oder in Ableitungsbronchien silikotu-

berkulöser Kavernen) und der bei dieser auftretenden *Epithelmetaplasien* ist für eine gutachterliche Anerkennung *nicht ausreichend wahrscheinlich*.

Unabhängig davon werden *Karzinome bei Silikosekranken (und auch ohne Silikose bei ausreichend langer Exposition)* aus dem *Uranbergbau als Schädigungsfolge* gemäß Ziffer 2402 der Berufskrankheitenliste *anerkannt*, weil hier die Wirkung eines von der Silikose unabhängigen Karzinogens, der *ionisierenden Strahlung der Radiumemanation* aus der Grubenluft und dem Grubenwasser, vorliegt (▷ S. 693).

## Silikatosen

Im Gegensatz zur Silikose führen die Silikatosen zu diffusen Fibrosierungen<sup>7,10,16,30,33,37,57,59,87</sup>.

## Asbestose

**Ätiologie, Pathogenese.** Die wichtigste Silikatose ist die Asbestose. Asbest ist ein *magnesiumhaltiges, teils auch eisenhaltiges faserförmiges Mineral*. Man unterscheidet die etwas weicheren, nicht säurebeständigen *Serpentinasbeste* (v. a. *Chrysotil*), die etwa 90% der eingeführten Asbestsorten ausmachen, und die *säurefesten Hornblende- oder Amphibolasbeste* (besonders *Krokydolith*). In die Lungen können bis über 100 µm lange Fasern gelangen, die sich im Gegensatz zu den schnell phagozytierten kurzen Bruchstücken *in das Gewebe einspießen* und *chronisch-entzündliche Reizungen* hervorrufen, die zur *Gerüstfibrosierung* führen. Sie sind als doppelbrechende nackte Nadeln oder von einer Eiseneiweißhülle umgebene, „wie gedrechselt erscheinende“ *Asbestosiskörperchen* in Lungenschnitten zu finden (Abb. 5.49d). *Chrysotilasbest* kann verhältnismäßig rasch in feine Faserbrillen zerfallen, die ggf. nur noch elektronenmikroskopisch in Phagolysosomen von Makrophagen, qualitativ in der Elementanalyse aus der Elementzusammensetzung (Silizium, Magnesium, Eisen) nachgewiesen werden können<sup>34,42,50,70,91</sup>. Sie gelangen in dieser Form auch in die Lymphknoten. Gerade den *kurzen Fasern* und *Faserbruchstücken* ist wahrscheinlich eine *besonders große Bedeutung für die Fibrosierung* beizumessen<sup>25</sup>.

## Morphologie

- *Asbestfibrose der Lungen*: Sie ist fleckig-netzförmig mit wechselnden lymphoplasmazellulären Infiltraten. Sie *nimmt von kranial nach kaudal zu* und ist im Stadium der Lungenschrumpfung mit Emphysem und Bronchiolektasen verbunden bis hin zum Bild der *Wabenlunge*<sup>24,80</sup>. Bei der voll entwickelten Asbestose findet man meist *massenhaft Asbestosiskörperchen*, oft weit über 1000/cm<sup>3</sup> Lungengewebe.
- Problematisch kann der Nachweis der sog. *Minimalasbestose* und deren Differentialdiagnose gegenüber geringen fokalen Fibrosierungen anderer Ursache in stärker allgemein verstaubten Lungen

sein. Diese Diagnose sollte immer mit einem *quantitativen Asbestnachweis* im aufgeschlossenen Staub aus einem bekannten Lungengewebsvolumen, falls möglich auch mit einer *energiedispersiven Elementanalyse*, verbunden sein<sup>23,70,80,81,91</sup>.

- *Pleuraplaques*: Charakteristisch für eine Asbeststaubwirkung sind weiterhin die zellarmen, oft symmetrisch in der *Pleura parietalis und diaphragmatica* ausgebildeten, knorpelhaften, *hyalinschwieligen Pleuraplaques* (▷ Kap. Pleura), die auch schon nach langfristiger geringer, nicht berufsbedingter Asbestinhalation (*Heimwerker mit Eternitplatten, Reifenabrieb, Wohnort in bevorzugter Windrichtung eines Asbestbetriebes, Reinigung von Arbeitskleidung*) auftreten können. Sie werden heute *gutachterlich* bereits als Beweis für eine Asbesteinwirkung angesehen, auch wenn keine Lungenasbestose besteht.

## Maligne Tumoren bei Asbestose

- *Bronchialkarzinome* treten bei etwa 12% der *Asbestosekranken* nach oft 20- bis 30jähriger Latenz auf<sup>16,30,42,50,72</sup>. Es handelt sich oft um *Plattenepithelkarzinome* besonders in den *Lungenunterlappen*. Asbest hat vermutlich eine *direkte karzinogene Wirkung*, eine zusätzliche *kokarzinogene Wirkung* wird der *chronischen Entzündung*, der *Fibrose* und dem ständigen *mechanischen Reiz* durch die in das Gewebe eingespießten Asbestnadeln beigemessen.
- Als besonders asbestypischer Tumor tritt das (*diffuse, maligne*) *Mesotheliom der Pleura*, seltener des *Bauchfelles* auf<sup>30,31,57,81,91</sup> (▷ Kap. Pleura u. Peritoneum).
- Gelegentlich ergibt sich zytologisch und auch in der Biopsie die *Differentialdiagnose zu pleuraler Metastasierung extrapulmonaler Karzinome* und, sofern ein extrapulmonaler Primärtumor nicht aufzufinden ist, gegenüber dem *pseudomesotheliomatisch wachsenden peripheren Adenokarzinom der Lunge*, die oft intensiver immunzytochemischer bzw. immunhistologischer Untersuchung bedarf, deren Palette ständig erweitert wird<sup>27,43,64,67,77</sup>.
- Systematische Untersuchungen haben neuerdings gezeigt, daß *Asbestkörperchen auch in anderen extrapulmonalen Organen* gefunden werden können<sup>66</sup>. Konsequenzen wurden aus diesen ersten, auch nicht allgemein anerkannten Befunden noch nicht gezogen.

## Faserförmige Asbestersatzstoffe

Zum Ersatz des gefährlichen Asbest, dessen Verwendung völlig verboten werden soll, wurden bereits verschiedene, ebenfalls faserförmige Ersatzstoffe, teils auf *Glasbasis*, geschaffen, die sich jedoch vorwiegend anscheinend wegen ihrer Faserstruktur *ebenfalls als lungenschädlich erweisen*<sup>73,84,86</sup>; möglicherweise auch karzinogen wirken<sup>58</sup>.

## Talkose

Talkum ist ein *hydriertes Magnesiumsilikat* unterschiedlicher Zusammensetzung mit *Beimischungen von Eisen, Aluminium u. a.* Es führt zu einer *Fremdkörperreaktion* mit riesenzellhaltigen *Granulomen*, die sich zu *Knötchen* umbilden können. Oft liegen aber *Verunreinigungen durch Quarz und/oder Asbest* vor, so daß im Einzelfall unterschiedliche morphologische Bilder entstehen können<sup>20,37,57,74</sup>. Die Talkumpartikel sind in den Histozyten und Riesenzellen an ihrer *Doppelbrechung* leicht zu erkennen. Es können bis faustgroße *Schwielen*, in anderen Fällen mehr strang- und netzförmige *Fibrosen* entstehen. *Pleura-fibrosen* sind häufig.

## Andere anorganische mineralische Pneumokoniosen

Die in dieser Gruppe zusammengefaßten Pneumokoniosen enthalten *keinen Quarz* und sind in ihrer *Fibrogenität persistent, nicht progredient*<sup>57</sup>. Der teils inerte (apathogene) Staub wird entweder *reaktionslos* im Gewebe abgelagert oder bewirkt *entzündliche Veränderungen*, die in eine diffuse oder auch *granulomatöse Fibrose* auslaufen können<sup>10,37,50,59,74,89</sup>.

Hier kann nur beispielhaft auf einige wichtigere Erkrankungen hingewiesen werden. Ausführliche klinische Übersichten s.<sup>33,87</sup>

### Anthrakose

*Reiner Kohlenstaub* ist *apathogen*. Er führt zur Anthrakose mit Ablagerungen *peribronchiolovasal*, in den *Septen*, der *Pleura* und in den *Lymphknoten*; bei starker Exposition wird die Lunge stark schwärzlich verfärbt, auch abdominale Lymphknoten und hämatogene *Leber* und *Milz* können Staub enthalten. Mit den Staubablagerungen verbundene Fibrosen beruhen entweder auf entzündlichen Prozessen oder einer geringen Quarzbeimischung („*Anthrakofibrose*“, besser *Anthrakosilikose*<sup>22,38,47</sup>). Ausgedehntere entzündliche Prozesse („*infektive Pneumokoniose*“) können zur Bildung schwarzer Schwielenbezirke führen, wobei stets die Mitwirkung einer Quarzkomponente in Betracht zu ziehen ist.

### Graphitlunge

Hier findet man *Fibroseherde ähnlich der Asbestose*. Zur Fibrose führt eine geringe *Quarzbeimengung*<sup>94</sup>.

### Zahntechnikerlunge

*Mischstäube* je nach bearbeitetem Material werden gefunden (*Chrom, Kobalt, Nickel, Gold, Silber*), hinzu kommen *Aluminium* und *Silizium* aus den Bohrge-

räten, so daß es sich um eine *Mischstaubpneumokoniose* handelt<sup>69</sup>.

## Aluminose

Nach Aufnahme von metallischem Aluminium bei der Verarbeitung von Aluminiumpulver entsteht eine *kraniokaudal* zunehmende, *zellarme*, teils *hyalin-schwellige Fibrose* mit lymphohistiozytärer Infiltration; komplizierendes *Emphysem* hat gelegentlich einen *Spontantpneumothorax* zur Folge<sup>65</sup>.

Ähnlich verhält sich die *Korundschmelzer-Pneumokoniose* (*Korundoxid=95% Aluminium*); in den letzten 20 Jahren wurden keine Neuerkrankungen mehr erfaßt<sup>55,74</sup>.

## Berylliose

Sie tritt in 2 Formen auf<sup>29</sup>:

- *Akute Berylliose* bei Einatmung hoher Feinstaubmengen in Form einer nach Stunden bis Tagen einsetzenden akuten *Berylliumpneumonie*, die durch *Hämorrhagien, fibrinhaltiges Exsudat* mit vorwiegend Lymphozyten, Plasmazellen und Monozyten sowie gelegentliche Riesenzellen und *dichte interstitielle lympho-plasmazelluläre Infiltrate* gekennzeichnet ist. Nur ein kleiner Teil dieser Fälle geht in die
- *chronische Berylliose* über, die sich auch ohne vorangehende akute Phase entwickeln kann und histologisch einer Sarkoidose sehr ähnlich unter Entwicklung einer *generalisierten granulomatösen Erkrankung* mit Übergängen in *Fibrose*, oft in Verbindung mit großbläsigem *Emphysem*, verläuft.

## Siderose

Sie entsteht durch Einatmung von *Eisenoxidstäuben* und kann je nach deren Art rote oder schwärzliche Schnittflächenfarbe annehmen.

- Bei *reiner Siderose* entspricht die Staubverteilung der bei Anthrakosen, die Fibrosierung ist meist gering. Bei Quarzbeimengungen entstehen dagegen
- *Siderosilikosen* (▷ S. 675).
- In der *Schweißberlunge* kommt es zu massiver Pigmentspeicherung in Makrophagen, später interstitiell mit Fibroseentwicklung. Bei der
- *Putzmittelsiderose* (*speziell sog. Silberputzerlunge*) ist *dreiwertiger Eisenoxidstaub* auslösendes Agens.

## Hartmetalllunge

Sie ist durch eine bevorzugt *peribronchiolovasale Fibrose, interstitielle und desquamative Pneumonie* sowie *Hyperplasie* und *Metaplasie des Bronchialepithels* gekennzeichnet<sup>53,68</sup>; neuerdings wird die Ähnlichkeit zur riesenzelligen interstitiellen Pneumonie als besonders charakteristisch hervorgehoben. Unter den verschiedenen metallischen Komponenten

wird v. a. dem *Kobalt*, das 5–25% des Materials ausmacht, bzw. *kobalthaltigen Antigenen* die Hauptbedeutung beigemessen, aber auch *Vanadium*, *Wolframkarbide* und *Molybdän* könnten eine Rolle spielen.

## Erkrankungen der Lungen und Atemwege durch organische Stäube

**Ätiologie, Pathogenese.** Diese Gruppe von Erkrankungen ist dadurch gekennzeichnet, daß *organische eiweißhaltige Stäube* aufgenommen werden. Sie können auf verschiedenen Wegen zu Erkrankungen führen<sup>10,14,33,57,83</sup>.

- Eine mechanisch verursachte temporäre *Überladung des mukoziliaren Reinigungsapparates* durch sehr große Staubmengen kann zwar zu vorübergehenden unspezifischen Reaktionen (Husten, vermehrte Schleimproduktion, Atemstörung) führen, doch wird die Möglichkeit der Entstehung einer typischen organischen *Pneumokoniose nicht angenommen*.

Dauerschäden können dagegen durch

- *primär toxische Wirkung chemischer Inhaltsstoffe*,
- *allergisierende Wirkung* von im Staub enthaltenen *Antigenen* (Vollantigene oder Haptene) und
- *infektiöse, ggf. infektiöse und allergisierende Wirkung* durch *Bakterien* und *Pilze*, die organische Stäube häufiger kontaminieren, hervorrufen, die als obstruktive Ventilationsstörungen mit entzündlichen Reaktionen v. a. der Atemwege oder als chronisch-entzündliche *Fremdkörperreaktionen* mit *granulomatösen Lungengewebsreaktionen* im Sinne der *exogen-allergischen Alveolitis* (▷ S. 647) in Erscheinung treten.

Eine ständig zunehmende Zahl *pflanzlicher* oder tierischer organischer Materialien sind als krankheitsauslösend bekanntgeworden<sup>33</sup>, wobei die pflanzlichen Stoffe öfter nicht selbst, sondern ihnen bei ungünstigen Lagerungsbedingungen anhaftende kontaminierende *Bakterien* oder *Pilze* bzw. deren *Sporen*, z. B. *thermophile Aktinomyzeten* und verschiedene *Schimmelpilze*, wirksam sind<sup>10,57,62</sup>.

**Farmer- (Drescher-) Lunge.** Sie ist die bekannteste beruflich ausgelöste Erkrankung dieser Art und tritt besonders gegen Winterende bei Umgang mit *verschimmeltem Heu* oder Getreide auf. Es kommt zu einer teils diffusen, teils granulomatösen interstitiellen Pneumonie, die, zumal nach wiederholten Kontakten, in eine *Lungenfibrose* übergehen kann.

**Byssinose.** Sie tritt bei der *Baumwollbearbeitung* auf und führt vorwiegend zu *obstruktiv-entzündlichen Atemwegsreaktionen*, die bei erneutem Kontakt asthmaartige Zustände („*Montagsfieber*“) hervorrufen. Es können sich später aber auch fleckige *Fibrosen* entwickeln.

**Sonstige Formen.** Zahlreiche andere vergleichbare Schädigungen sind als beruflich ausgelöste Erkrankungen bekannt wie *Bagassose* (faserige Zuckerrohrrückstände), *Suberose* (Korkstaublunge), *Ahornrindenschälerkrankheit* (Herstellung von Ahornsyrup in New England), *Sequoiose*, *Malzarbeiterlunge*, *Käsewäscherlunge*, *Paprikaspalterlunge*, *Hypophysenschnupferlunge*, *Vogelhalterlunge* u. a.

**Diagnostik, Begutachtung.** In der Biopsie gibt das morphologische Bild Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer *immunologisch ausgelösten Reaktion*, die dann klinisch (bei Gutachtenobduktionen anamnestisch) abzuklären ist.

## Schädigungen der Atemwege

**Akute Reizungen, Verätzungen.** Sie werden durch *Gase*, *Dämpfe*, *Nebel*, *Rauche* oder *Stäube* ausgelöst, die zu stark abweichenden pH-Werten am Einwirkungsort führen. Hierzu gehörigen *Chlor*, *Ammoniak*, *Schwefel-* und *Salzsäure*, *Aldehyde*, *Ester*, *Peroxide* u. a.<sup>33</sup>; neuerdings wurden auch wieder schwere Schleimhautschäden der Atemwege nach *Kampfstoffverletzungen* beobachtet. Weiteres ▷ S. 565.

**Berufsbedingte obstruktive Atemwegserkrankungen.** Eine große Anzahl von Stoffen, die in der chemischen Industrie, als *Lösemittel*, *Klebstoffe*, *Verpackungsmaterialien*, *Färbestoffe* und in vielen anderen industriellen und handwerklichen Bereichen eingesetzt werden<sup>39</sup>, kann durch *chronische toxische* oder *chronisch-irritative Einwirkung* obstruktive Atemwegserkrankungen, ggf. nur eine bronchiale Hyperreagibilität, auslösen. Diese werden als *Berufskrankheit* anerkannt, sofern sie zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben.

In anderen Fällen wird das Vollbild eines *Asthma bronchiale* ausgelöst, z. B. bei dem *Bäcker-Asthma*, das bei diesem Schädigungsmodus am häufigsten beobachtet wird. Weiteres ▷ S. 575.

## Literatur

- 1.–12. Weiterführende Literatur (▷ S. 525)
13. Anonym (1993) BK-Verdachtsanzeigen 1991. Dtsch Ärzteblatt 90:C-166
14. Antweiler H (1976) Grundlagen der Pneumokonioseentstehung durch organische Stäube. In: Ulmer WT, Reichel G (Hrsg) Handbuch der Inneren Medizin, 5. Aufl, Bd IV/1. Springer, Berlin Heidelberg New York
15. Baumann H (1963) Stand der chemischen und physikalischen Forschung. In: Reploh H, Klosterkötter W (Hrsg) Fortschritte der Staublungenforschung. Niederrheinische Druckerei, Dinslaken, 525
16. Becklake MR (1976) Asbestos-related diseases of the lung and other organs: Their epidemiology and implications for clinical practice. Am Rev Respir Dis 114:187

17. Becklake MR (1985) Chronic airflow limitation: Its relationship to work in dusty occupations. *Chest* 88:608
18. Biasi W di (1933) Schwere Silikose. A. Pathologisch-anatomischer Teil. In: König F, Magnus G (Hrsg) *Handbuch der gesamten Unfallheilkunde*, Bd 2. Enke, Stuttgart
19. Biasi W di (1949) Pathologische Anatomie der Silikose. *Beitr Silikose-Forsch* 3:1
20. Biasi W di (1951) Zur pathologischen Anatomie der Talkstaublunge. *Virchows Arch Pathol Anat* 319:305
21. Biasi W di (1960) Probleme der Mischstaubsilikose. *Zbl Allg Pathol Pathol Anat* 100:531
22. Biasi W di (1963) Anthrako-Fibrose oder Anthrako-Silikose? *Beitr Silikose-Forsch* Sbd 5:247
23. Bignon J, Sebastien P, Jouraud MC et al. (1964) Microfiltration method for quantitative study of fibrous particles in biological specimens. *Environm Health Perspect* 9:155
24. Bohlrig H, Jacob G, Müller H (1960) Die Asbestose der Lungen. Thieme, Stuttgart
25. Churg A, Wright JL, Departi L et al. (1989) Mineralogic correlates of fibrosis in chrysotile miners and millers. *Amer Rev Respir Dis* 139:891
26. Crystal R (1991) Alveolar macrophages. In: Crystal R, West J (eds) *The lung – Scientific foundations*. Raven Press, New York, p 529
27. Dessy E, Pietra GG (1991) Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung: an immunohistochemical and ultrastructural study of three cases. *Cancer* 68:1747
28. Doerr W (1952) Pneumokoniose durch Zementstaub. *Virchows Arch Pathol Anat* 322:397
29. Freiman DG, Hardy HL (1970) Beryllium disease. *Hum Pathol* 1:25
30. Friemann J (1992) Asbestose, Fibrose, Karzinome. Tierexperimente und Beobachtungen. Fischer, Stuttgart
31. Friemann J, Brinkmann O, Pott F et al. (1988) Peritoneale Differenzierungsstörungen als Reaktion aus Asbest und Asbestersatzstoffe. *Verh Dtsch Ges Pathol* 72:312
32. Fritze E, Viefhues H (1984) Das ärztliche Gutachten. Steinkopff, Darmstadt
33. Fruhmann G (1994) Sonstige Berufserkrankungen. In: Ferlinz R (Hrsg) *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart
34. Gaensler EA, Jederlinic PJ, Churg AW (1991) Idiopathic pulmonary fibrosis in asbestos-exposed workers. *Am Rev Respir Dis* 144:689
35. Ghio AJ, Kennedy TP, Shapiro RM et al. (1990) Hypothesis: Is lung disease after silicate inhalation caused by oxidant generation? *Lancet* 336:967
36. Giese W (1931) Quarzstaub, Schwielenlunge, Lungentuberkulose. *Veröff Gewerbe-Konstitutpathol* Bd 28
37. Giese W (1960) Atemorgane. In: Kaufmann E, Staemmler M (Hrsg) *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, 11. u. 12. Aufl, Bd II/3. de Gruyter, Berlin
38. Giese W (1963) Morphologische Grundlagen gestörter Lungenfunktion bei Pneumokoniosen. In: Reploh H, Klosterkötter W (Hrsg) *Fortschritte der Staublungenforschung*. Niederheinische Druckerei, Dinslaken
39. Gough J (1947) Pneumoconiosis of coalworkers in Wales. *Occup Med* 4:86
40. Gough J (1965) Pathology of rheumatoid pneumoconiosis. *Beitr Silikose-Forsch* Sbd 6:307
41. Gough J, Rivers D, Seal RM (1955) Pathological studies of modified pneumoconiosis in coal miners with rheumatoid arthritis (Caplan's syndrome). *Thorax* 10:9
42. Greenberg SD (1988) Asbestos. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, p 619
43. Hartmann C-A (1989) Der pseudomesotheliomatöse Pleuratumor. *Atemwegs- Lungenkrh* 15:92
44. Hartung W (1964) Lungenemphysem – Morphologie, Pathogenese und funktionelle Bedeutung. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg New York
45. Hartung W (1977) Gesichtspunkte für die Begutachtung des Narbenkarzinoms der Lunge. *Prax Pneumol* 31:160
46. Hartung W (1979) Pathologische Anatomie der Bronchitis und Bronchiektasie, des Lungenemphysems und der Atelektase. In: *Handbuch der inneren Medizin*, 5. Aufl, Bd IV/2. Springer, Berlin Heidelberg New York
47. Hartung W, Einbrodt HJ (1965) Lokalisation und Art der Staubablagerungen in der Lunge und ihre funktionelle Bedeutung. *Beitr Silikose-Forsch* Sbd 6:379
48. Hartung W, Moon J-S (1992) Das derzeitige Bild der Anthrako-Silikose, ihrer Komplikationen und Kollisionen mit anderweitigen Erkrankungen. (Auswertung von 300 Gutachtenobduktionen der Jahre 1977–1988). *Pneumologie* 46:516
49. Heard BE (1969) Pathology of chronic bronchitis and emphysema. Churchill, London
50. Heppleston GA (1988) Environmental lung disease. In: Thurlbeck WM (ed) *Pathology of the lung*. Thieme, Stuttgart, p 591
51. Husten K (1931) Die Staublungenerkrankung der Bergleute im Ruhrkohlenbezirk (Ergebnisse pathologisch-anatomischer Untersuchungen). *Veröff Gewerbe-Konstitutpath* Bd 29
52. Husten K (1958) Die Abhängigkeit der chronischen Bronchitis und des Lungenemphysems von der Lungenverstaubung und der Silikose. In: *Die Staublungenerkrankungen*, Bd. 3. Steinkopff, Darmstadt
53. Husten (1959) Hartmetallfibrose der Lunge. *Arch Gewerbepath Gewerbehyg* 16:721
54. ILO U-C (1972) International classification of radiographs of the pneumoconiosis. *Med Radiogr Photogr* 48:67
55. Kahlau G (1949) Pathologisch-anatomische Lungenbefunde bei Korundschmelzern. *Verh Dtsch Ges Pathol* 33:377
56. Kissler W, Morgenroth K, Scherbeck W (1982) Electron microscopic investigations on dust penetration into the pulmonary interstitium in experimental pneumoconiosis. *Respiration* 43:114
57. Könn G, Schejbal V, Oellig W-P (1983) Pneumokoniosen. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge II. Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 16/II. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
58. Konetzke GW (1995) Zur Kanzerogenität künstlicher Mineralfasern. *Atemwegs-Lungenkrh* 21:194
59. Konietzko N, Costabel U, Bauer PC (1990) Lunge und Arbeitswelt. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
60. Kühne W (1965) Staubinhalation, Lungenemphysem, Staublungenerkrankung. VEB Fischer, Jena
61. Lange H-J (1992) Chronische Bronchitis und Lungenemphysem als Rentenursachen bei Untertagetätigen. *Atemwegs- und Lungenkrh* 18:519
62. Lederer E (1975) Seltener allergische interstitielle Lungenerkrankungen durch Inhalation von organischen Stäuben (Übersicht). *Münch Med Wochenschr* 117:209
63. Löblich HJ (1959) Die Staublunge der Kieselgurarbeiter. Fischer, Stuttgart
64. Löscher G, Neuhold N, Braun OM (1991) Immunhistochemische Untersuchungen von malignen pleuralen Mesotheliomen und primären bzw. sekundären Adenokarzinomen der Lunge. *Berichte Pathol* 113:122
65. McLaughlin AJG, Kazantis G, King E et al. (1962) Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminium. *Br J Industr Med* 19:253
66. Merten M, Dirksen M, Pütschel K, Lieske K (1989) Verteilung von Asbestkörpern in menschlichen Organen. *Pathologie* 10:114
67. Moch H, Kiener S, Dalquen P et al. (1993) Das pseudomesotheliomatöse Adenokarzinom der Lunge. *Immunhistoche-*

- mische Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung des Nachweises von Blutgruppenisoantigenen und des Ber-EP4-Antigens. Pathologie 14:11
68. Morgenroth K (1985) Hartmetall-Lunge. Atemwegs- Lungenkrh 11:260
  69. Morgenroth K, Kronenberger H, Tuengerthal S et al. (1981) Histologische Lungenbefunde bei Pneumokoniose von Zahn Technikern. Prax Pneumol 35:670
  70. Morgenroth K, Philippou S (1990) Nachweis von Arbeitsstoffen im Lungengewebe. In: Konietzko N, Costabel U, Bauer PC (Hrsg) Lunge und Arbeitswelt. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
  71. Müller K-M (1973) Chronische Bronchitis und Emphysem. Veröff Morphologische Pathologie Bd 93. Fischer, Stuttgart
  72. Müller K-M (1983) Lungentumoren. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) Pathologie der Lunge II. Spezielle pathologische Anatomie, Bd 16/II. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
  73. Müller K-M, Fischer M (1992) Künstliche Mineralfasern – Asbest-Ersatzstoffe. Gegenwärtiger Kenntnisstand und Problematik. Kompaß 102:58
  74. Müller K-M, Grewe P (1992) Pathologie der Pneumokoniosen. Atemwegs- Lungenkrh 18:428
  75. Müller K-M, Lieberg I, Wohlbered F (1985) Wandel im Spektrum der Silikosebegutachtung. Prax Pneumol 39:677
  76. Neuberger M, Kundi M (1991) Occupational dust exposure and cancer mortality – results of a prospective cohort study. Arch Geschwulstforsch 61:47
  77. Ordoñez NG (1989) The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: differentiation of mesothelioma and adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 13:276
  78. Otto H (1939) Ockerstaublunge. Arch Gewerbepath Gewebhyg 9:487
  79. Otto H (1963) Morphologie und pathologisch-anatomische Begutachtung der Silikose. Berufskrankheiten in der keramischen und Glasindustrie, Sbd. 13. BG der keramischen und Glasindustrie, Würzburg
  80. Otto H (1971) Zur pathologischen Anatomie der Asbestose und asbestbedingten Folgezustände. Fortschr Med 89:506
  81. Otto H (1980) Das berufsbedingte Mesotheliom in der BRD. Pathologie 2:8
  82. Pairon JC, Brochard P, Jauraud MC et al. (1991) Silica and lung cancer: a controversial issue. Eur Respir J 4:730
  83. Pepys J (1969) Hypersensitivity diseases of the lung due to fungi and organic dusts. Karger, Basel
  84. Philippou S, Morgenroth K (1992) Glasfaserpneumokoniose? Licht- und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen unter Einsatz der energiedispersiven Elementanalyse. Pathologie 13:20
  85. Policard A (1953) Position actuelle des problemes pathologiques de la silicose. Praxis (Bern) 42:533
  86. Radenbach D, Morgenroth K, Philippou S, Magnussen H (1989) Lungenfibrose durch Inhalation von Glasfaserstaub. Zbl Arbeitsmed 39:282
  87. Reichel G (1994) Pneumokoniosen durch anorganische Stäube. In: Ferlinz R (Hrsg) Pneumologie in Praxis und Klinik. Thieme, Stuttgart
  88. Reitemeyer E, Böhm E, Müller K-M (1985) Silikose und Bronchialkarzinom, pathologische Anatomie und gutachterliche Problematik. Prax Pneumol 39:679
  89. Roggli VL, Shelburne JD (1988) Mineral pneumoconioses. In: Dail DH, Hammar SP (eds) Pulmonary pathology. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, p 589
  90. Rüttner JR (1963) Zur Bronchiolitis deformans pneumoconiotica. In: Reploh H, Klosterkötter W (Hrsg) Fortschritte der Staublungenforschung. Niederrheinische Druckerei, Dinslaken
  91. Rüttner JR, Wälchli P, Vogt P et al. (1990) Asbesttypen, Lungenstaubanalyse, Expositions- und Latenzzeit maligner Mesotheliome in der deutschen Schweiz. Pathologie 11:25
  92. Schejbal V, Böhm E (1979) The scar tissue carcinoma in anthracosilicosis cases of the lung. Verh Dtsch Krebsges 2:191
  93. Simonato L, Fletcher AC, Saracci R et al. (1990) Occupational exposure to silica and cancer risk. IARC Scientific Publ No 97. Oxford Univ Press, Oxford
  94. Stein R, Wöckel W (1991) Beitrag zur Graphitlunge. Pneumologie 45:333
  95. Terbrüggen A, Mohnke W (1953) Akute Silikose mit VerkieSELUNG des Lungengewebes. Beitr Pathol Anat 113:44
  96. Uehlinger E (1956) Die pathologische Anatomie und experimentelle Pathologie der Staublungenerkrankungen. In: Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl, Bd IV/3. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
  97. Valentin H, Kentner M (1988) Abschätzung des Krebsrisikos beim Menschen. Auszugsweise Zusammenstellung der für Prävention und Begutachtung relevanten Aussagen aus den IARC-Monographien. Deutsche Übersetzung. Fischer, Stuttgart
  98. Vigliani EC, Pernis B (1963) Stand der biologischen und biochemischen Forschungen auf dem Gebiet der Silikoseentstehung. In: Reploh H, Klosterkötter W (Hrsg) Fortschritte der Staublungenforschung. Niederrheinische Druckerei, Dinslaken, S 45
  99. Wiethage T (1992) Expression von TNF $\alpha$  in Alveolarmakrophagen unter Stimulation mit Quarzstaub, Schweißrauchstaub und Asbestfasern. Pneumologie 46:621
  100. Worth G (1970) Internationale Klassifikation der Röntgenaufnahmen von Pneumokoniosen. Dtsch Med Wochenschr 95:2200
  101. Worth G, Schiller E (1954) Die Pneumokoniosen. Staufen, Köln

## Tumoren

### Allgemeines

Tumoren von Bronchien und Lungenparenchym sind *häufig* und kommen in gut- und bösartiger Form als Abkömmlinge nahezu aller Gewebe vor. Das *Bronchialkarzinom* ist seit der Jahrhundertwende, offenbar in Abhängigkeit von zivilisatorischen Einflüssen des Industriezeitalters, zum *häufigsten bösartigen Tumor der Männer* geworden. Die Lunge ist oft Sitz von *Metastasen extrapulmonaler Tumoren* und auch an den *systemischen malignen Erkrankungen* häufiger beteiligt. Die Differentialdiagnose Tumor stellt sich bei nahezu allen pathologischen Röntgenbefunden. Mit den heutigen hochentwickelten *bioptischen und zytologischen Techniken*<sup>23,25,33,37,55,69,104,116</sup> ist eine morphologische Sicherung der Diagnose in der Regel möglich. Für die Ausdehnung und Stadien der Karzino-me ist eine *TNM-Klassifikation*<sup>134,140</sup> festgelegt.

Wegen des Lungenaufbaues sind die Symptomatik und die Komplikationen je nach Sitz des Tumors sehr unterschiedlich. Gut- und bösartige Tumoren können sich dabei zunächst gleichartig verhalten:



- Ein *Hauptsymptom zentraler*, die großen Bronchien tangierender Tumoren ist die *Obstruktion mit post-stenotischer Atelektase, Pneumonie* und ggf. *Bronchiektasie* (▷ S. 589).
- *Periphere Tumoren* der Mantelzone erscheinen röntgenologisch als *Rundherde* und können *pleurale Komplikationen* zur Folge haben. Klinisch ergibt sich stets ein oft breites differentialdiagnostisches Spektrum, das einer morphologischen Abklärung bedarf.

**Klassifikation.** Der histologischen Klassifikation der Lungentumoren werden die *Richtlinien der WHO* zugrundegelegt<sup>131</sup> (Tabelle 6.10). Sie folgt dem üblichen Konzept nach primären epithelialen Tumoren, Tumoren der Binde- und Weichgewebe sowie verschiedenen und sekundären Tumoren, erweitert um die von der Pleura ausgehenden mesothelialen Tumoren und die präkanzerösen Dysplasien. Bei den Karzinomen ist die häufige Kombination unterschiedlicher histologischer Formen zu berücksichtigen (ausführliche Darstellungen s. oben; speziell zur Frage der Dysplasien und Krebsvorstadien<sup>91</sup>).

## Mesenchymale Tumoren

**Lipome** (ICD-O M-8850/0). Sie können überall vom Fettgewebe ausgehen, sind selten und werden am häufigsten im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt beobachtet.

In den großen zentralen Bronchien wachsen sie meist *polypoid* in die Lichtung vor, können aber auch *ringartig peribronchial* wachsen. Subpleural gehen sie von dem dort entwickelten Fettgewebe aus und müssen differentialdiagnostisch gegenüber den intrathorakalen mediastinalen Lipomen abgegrenzt werden, die oft sehr groß werden, das Lungengewebe verdrängen und sich auch in den Hilusbereich ausbreiten können.

*Mikroskopisch* findet man oft *reifes Fettgewebe*, nicht selten eher den Typus des *Fibrolipoms*. Äußerst selten werden schnell wachsende subpleurale Lipome beobachtet, die histologisch *Liposarkomen* mit riesenzelligen Lipoblasten entsprechen.

**Fibrome** (ICD-O M-8810/0) werden nur *selten* beobachtet und kommen als derbe weißliche, öfter faszikulierte Tumoren in der Bronchuswand vor. *Periphere subpleurale Fibrome* lassen sich oft nicht von *Pleura-fibromen* und, sofern keine Beziehung zu einem Nerven erkennbar wird, auch nicht von fibromatösen Neurofibromen unterscheiden. *Mikroskopisch* liegen spindelförmige Tumorzellen vor, der Gehalt an Kollagenfasern kann stark wechseln. *Myxoide Umwandlungen* und *Verkalkung* kommen vor.

**Myxome** (ICD-O M-8840/0) haben eine etwas glänzende Schnittfläche und werden von den typischen *sternförmigen Zellen in myxomatösem Stroma* mit nur we-

nigen Retikulinfasern gebildet. Myxoide Anteile kommen häufiger auch in Sarkomen vor, die oft nicht sicher abgrenzbar sind und erst aus dem klinischen Verlauf erkennbar werden.

**Neurofibrome (Schwannom)** (ICD-O M-9560/0) wachsen vorwiegend intrabronchial, sind meist lokalisiert und deutlich gekapselt. Myxoide pseudozystische Umwandlung und Blutungen sind häufig, auch Schaumzellherde kommen vor. *Mikroskopisch* ist die palisadenartige Anordnung der Kerne in den Zellsträngen typisch.

**Neurofibrosarkome** (ICD-O M-9540/3) lassen sich gegenüber Fibrosarkomen (s. unten) oft nur abgrenzen, wenn noch weitere typische Neurofibromstrukturen nachgewiesen werden können. Diese Fälle kommen am ehesten bei der *Neurofibromatose (von Recklinghausen)* (ICD-O M-9540/1) vor, die aber mit einer diffusen interstitiellen Fibrose mit kleinzystischer Umwandlung des Lungengewebes, Hyperplasie neurilemmaler Zellen an den kleinen Nerven und glomusartigen Herden in der Wand kleiner Pulmonalarterienäste einhergehen kann.

**Leiomyome** (ICD-O M-8890/0) meist Fibroleiomyome, kommen endobronchial und besonders peripher im Lungengewebe vor. Endobronchial gehen sie von der glatten Muskulatur der Schleimhaut aus und wachsen in die Lichtung mit der Folge obstruktiver Symptomatik vor.

**Primäre Lei- und Fibroleiomyosarkome** (ICD-O M-8890/3). Sie können sich *endobronchial* entwickeln oder scheiden die Bronchien ein. Periphere Entwicklung im *Alveolarbereich* kommt ebenfalls vor. Dabei kann das histologische Bild von hohem Differenzierungsgrad bis zu stärkster Anaplasie mit Riesenzellen reichen.

**Disseminierte Leiomyomatose** (ICD-O M-8890/0). Die peripheren Tumoren können sehr groß werden, auch multipel vorkommen (disseminierte Leiomyomatose). Befallen sind v. a. *Frauen mittleren Alters*, in deren Vorgeschichte häufig eine Myomenukleation oder Exstirpation eines *myomatösen Uterus* angegeben wird. Hier liegt offenbar eine *Metastasierung* vor, auch in Fällen, in denen die Histologie der Myome keinen Anhalt für sarkomatöses Wachstum geboten hatte („*metastasierende Fibroleiomyome*“<sup>10,15,66</sup>, Abb. 6.50c). *Mikroskopisch* sind meist keine Anzeichen malignen Wachstums gegeben. Die Tumoren wachsen sehr langsam und zeigen z. T. Hormonabhängigkeit. Nach operativer Entfernung haben sie eine *recht gute Prognose*.

**Tabelle 6.10.** WHO-Klassifikation der Lungentumoren. (Sobin et al.<sup>131</sup>)

	Gutartig	Bösartig
I. Epitheliale Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Papillome (Plattenepithelpapillome, Übergangsepithelpapillome)</li> <li>* Adenome (pleomorphe Adenome, monomorphe Adenome, andere)</li>   <li>* (Dysplasien, Carcinoma in situ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Plattenepithelkarzinom Variante: Spindelzelliges Karzinom</li> <li>* Kleinzelliges Karzinom</li> <li>Haferkorn- (lymphozytischer-) Typ</li> <li>Intermediärer Zelltyp</li> <li>Kombinierter Haferkorntyp</li> <li>* Adenokarzinom</li> <li>Azinäres Adenokarzinom</li> <li>Papilläres Adenokarzinom</li> <li>Bronchioloalveoläres Karzinom</li> <li>Solides schleimbildendes Karzinom</li> <li>* Großzelliges Karzinom</li> <li>Varianten: Riesenzellkarzinom</li> <li>Klarzellkarzinom</li> <li>* Adenosquamoses Karzinom</li> <li>Karzinoidtumor</li> <li>* Bronchialdrüsenkarzinome</li> <li>Adenoid-zystisches Karzinom</li> <li>Mukoepidermoidkarzinom</li> <li>Sonstige</li> </ul>
II. Nichtepitheliale („soft tissue“-) Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Lipom</li> <li>* Fibrom</li> <li>* Neurofibrom</li> <li>Lymphangiom</li> <li>* Hämangiom</li> <li>* Leiomyom</li> <li>* Granularzelltumor</li> <li>* Chondrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Fibrosarkom</li> <li>* Neurofibrosarkom</li> <li>* Hämangiosarkom</li> <li>* Leiomyosarkom</li> <li>* Malignes Hämangioperizytom</li> </ul>
III. Mesotheliale Tumoren	(Benignes) Mesotheliom	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Malignes Mesotheliom</li> <li>Epitheliale Form</li> <li>Fibröse (spindelzellige) Form</li> <li>Mischform</li> </ul>
IV. Verschiedene Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Klarzelltumor</li> <li>* Paragangliom (Chemodektom)</li> <li>Teratom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Karzinosarkom</li> <li>* Pulmonales Blastom</li> <li>Malignes Melanom</li> <li>Maligne Lymphome</li> <li>Sonstige</li> </ul>
V. Metastasen		
VI. Unklassifizierte Tumoren		
VII. Tumorähnliche Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hamartome</li> <li>* Lymphoproliferative Prozesse</li> <li>* „Tumourlets“</li> <li>* Eosinophiles Granulom</li> <li>* „Sklerosierendes Hämangiom“</li> <li>* Entzündlicher Pseudotumor</li> <li>Sonstige</li> </ul>	

\* Im Text besprochen

*Hochdifferenzierte Tumoren zweifelhafter Malignität bei Frauen sollten nur nach Ausschluß von Uterusmyomen (-myosarkomen) diagnostiziert werden.*

**Rhabdomyosarkom** (ICD-O M-8900/3). Sie sind *sehr selten* und müssen *differentialdiagnostisch* gegen *pulmonale Blastome* (ICD-O M-8972/3) (>S. 705) abgegrenzt werden. Die oft sehr großen Tumoren brechen in die Bronchien und Gefäße ein. Im *mikroskopischen Bild* findet man undifferenzierte spindelige und runde Zellen, länger gestreckte Zellen und Riesenzellen mit

zentral dicht gepackten Kernen und Zytoplasmavakuolen. Der Nachweis von *Querstreifung* ist diagnostisch.

**Granularzelltumor** (ICD-O M-9580/0). Dieser auch als *Granularzellmyoblastom* (*Abrikossoff-Tumor*) bezeichnete Tumor ist sehr selten. Er ist auf die *großen hilusnahen Bronchien* beschränkt und kommt schon bei *Kindern* vor. Er wächst ganz überwiegend *endobronchial* und zieht gewöhnlich schwere obstruktive Schäden im stenosedistalen Lungengewebe nach sich. *Mikroskopisch* treten große Zellen mit kleinen dunklen Kernen und reichlichem granulärem und schaumigem Zytoplasma hervor. Gewöhnlich besteht eine *Plattenepithelmetaplasie* im überkleidenden Epithel. In manchen Fällen liegen gleichzeitig Tumoren in der Haut und/oder in der Zungenmuskulatur vor.

**Chondrom** (ICD-O M-9220/0). Das echte Chondrom geht vom *Bronchialknorpel* aus und ist gewöhnlich in *großen Bronchien* entwickelt, in die es *polypoid* vorwächst. *Mikroskopisch* findet man *hyalinen Knorpel* von meist etwas zellreicherem und unregelmäßigerem Aufbau als normaler Knorpel (Abb. 6.50a). Myxoide Partien, fibröse Abschnitte, Verkalkung und Verknöcherung kommen vor. Faserfärbungen zeigen nur gelegentlich einige elastische Fasern.

**Hamartochondrom** (ICD-O M-9220/0). Die *Differentialdiagnose* stellt sich zur *Tracheobronchopathia chondro-osteoplastica* (Abb. 5.13a, ▷ S. 557), die nicht als Tumor gewertet wird. Dieser Tumor ist im Gegensatz dazu als Rundherd von 1–6, vereinzelt bis 20 cm Größe peripher lokalisiert. Er ist gewöhnlich *asymptomatisch* und wird oft *zufällig bei Röntgenuntersuchungen* entdeckt. Die Hauptmasse wird von *Knorpel* gebildet, zwischen dessen unregelmäßigen Wucherungen schmale, von *kubischem* oder *Flimmerepithel* ausgekleidete *Spalten* entwickelt sind (Abb. 6.50b). Fibröses und myxomatöses Bindegewebe sowie gelegentlich auch Fettgewebe und glatte Muskulatur kommen vor. Der Tumor wächst *sehr langsam* und wird von einer *Pseudokapsel* aus atelektatischem Lungengewebe umgeben.

Es handelt sich bei den Hamartochondromen um den mit etwa 0,25% Häufigkeit bei Autopsien nachgewiesenen *häufigsten bindegewebigen Tumor*, der *nahezu immer gutartig* ist. Der Knorpelentwicklung soll eine Proliferation fibro-myxomatösen Gewebes vorausgehen, die epithelisierten Spalträume werden als Reste von eingeschlossenem alveolärem Gewebe gedeutet<sup>23</sup>. Dies und das Auftreten im 4. und 5. Lebensjahrzehnt sprechen für einen *echten Tumor*, nicht für eine örtliche hamartöse Fehlbildung.

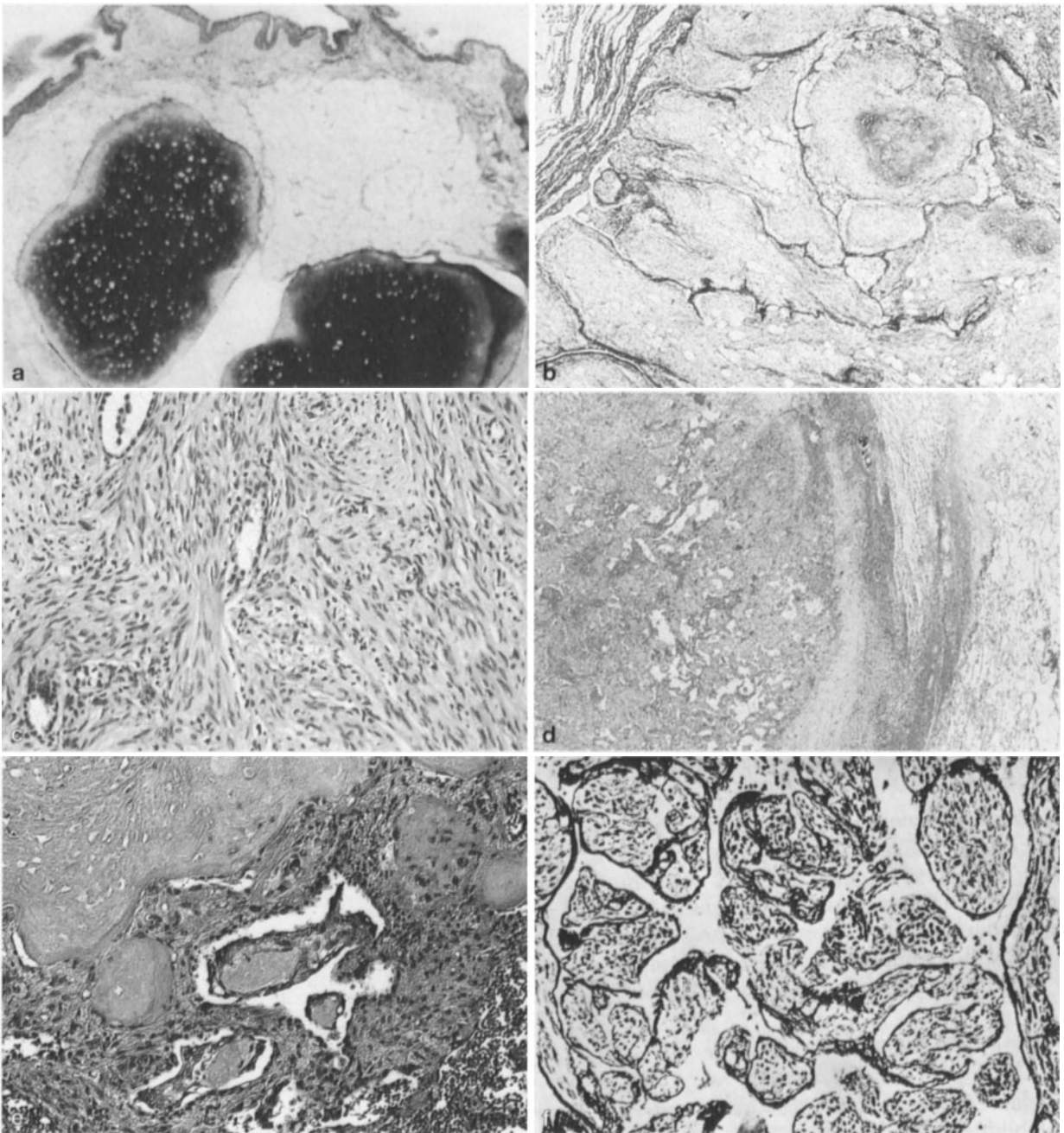
**Chondrosarkom** (ICD-O M-9220/3). Die Tumoren sind *sehr selten*. Sie sind durch den unregelmäßigen Aufbau, durch Kernpolymorphie, vermehrte Doppel-

kernigkeit und Mitosen gegenüber den Chondromen abzugrenzen. Hauptsitz ist die Lungenperipherie. Die Prognose ist schlecht, obwohl extrapulmonale Metastasen kaum auftreten.

**Osteosarkome** (ICD-O M-9180/3) wurden in *Einzelfällen* beschrieben.

**Angiomatöse Tumoren** (ICD-O M-9120/0). Unter den angiomatösen Tumoren werden oft auch die *arteriovenösen Fisteln* geführt, bei denen es sich nicht um echte Tumoren, sondern um meist angeborene, seltener erworbene Fehlbildungen handelt<sup>10,79,92</sup>.

- Die *angeborene Form, pulmonale arterio-venöse Fistel, Varix* oder *Aneurysma*, resultiert aus einer Persistenz kurzer fetaler anastomotischer Kanäle. Der *Mikrotyp*, etwa 60% der Fälle, gehört in den Formenkreis der hereditären Teleangiektasie (*M. Rendu-Osler*). Der kavernös-aneurysmatische *Markotyp* (▷ Abb. 6.27d) kann sich durch Zuschaltung weiterer Speisegefäße und zunehmenden Blutdurchfluß entwickeln<sup>10</sup>. In etwa einem Drittel der Fälle liegen *multiple Angiome* vor. *Hämoptysen* treten besonders bei Lokalisation in der Bronchialwand auf. Bei *hohen Shuntblutmengen* kommt es zu *Zyanose, Dyspnoe, Erythrozytose* und *Trommel-schlegelfingern*. Todesfälle durch massive Blutungen kommen vor. Die *Diagnose* wird *angiographisch* gestellt; auch bei Obduktionsfällen ist die postmortale Angiographie die beste Nachweismethode.
- *Kapilläre Teleangiektasien* werden in der Lungenperipherie häufiger übersehen. In der Bronchialschleimhaut kommen sie auch *multipel* vor. Sie stellen gelegentlich die Ursache zur Operation zwingender rezidivierender Lungenblutungen dar und sind am Operationspräparat oft nur nach mühseliger Suche aufzufinden.
- Ähnliche, offenbar erworbene *angiomähnliche arterio-venöse Fisteln* kommen *bei Leberzirrhosen* vor; sie können sich gelegentlich auch durch sekundäre Gefäßproliferation in Narbenbezirken bilden<sup>10</sup>.
- Das sog. *sklerosierende Hämangiom* entspricht anscheinend einem echten Tumor (Abb. 6.50d). Die *Natur* der relativ gleichförmigen mittelgroßen Tumorzellen mit rundlichen bis ovalen Kernen, die nur stellenweise in soliden Abschnitten oder Mantelzonen dichter liegen, ist jedoch trotz ausgedehnter histologischer, elektronenmikroskopischer und immunhistochemischer Untersuchungen *bislang nicht geklärt*, ihr angiomatöser Charakter wird bestritten<sup>33,72,92</sup>. *Fibröse, teils hyalinisierende Abschnitte* wechseln mit *angiomartigen, blutreichen Zonen*, eine geringe *entzündliche zelluläre Begleitkomponente* ist häufiger zu finden, auch *Schaumzellherde* und wechselnd reichliche *Hämosiderinablagerungen* und *eisenpositive Histiozyten* werden gefunden. Betroffen sind überwiegend *Frauen*,



**Abb. 6.50a–f.** Mesenchymale Tumoren. **a** Chondrom und lipomatöses Gewebe in der Trachealwand. Klinisch Trachealstenose. Operationspräparat. H.E. 8:1. **b** Hamartochondrom. E.v.G. 20:1. **c** Metastasierendes Leiomyom, einer von mehreren Tumoren. 48jährige Frau, vor sieben Jahren Operation eines Uterus myomatosis. Ziemlicher Zellreichtum, kein Anhalt für Bösartigkeit.

H.E. 340:1. **d** Sklerosierendes Hämangiom. Operationspräparat. H.E. 20:1. **e** ISVBAT in pleuraler Lage. Starke Hyalinisierungen, Gefäßinvasion. H.E. 100:1. **f** Lymphangioleiomyomatose in einem Hiluslymphknoten. 32jährige Frau mit rezidivierendem chylösem Pleuraerguß. Silberfärbung 150:1

meist vor dem 50. Lebensjahr. Die Progression ist gering.

- Der *intravaskuläre sklerosierende bronchiolo-alveoläre Tumor (IVSBAT)*<sup>25,33,34,92</sup> (ICD-O M-9134/1) kann sehr ähnliche Herdbildungen hervorrufen. Es handelt sich praktisch immer um *multiple Läsionen*, fast immer bei *Frauen*, oft noch vor dem 40. Lebensjahr. Die Herde erscheinen makroskopisch

derb und erinnern an *Knorpel*. Mikroskopisch sind die peripheren Abschnitte *zellreich*. Größere *polygonale, leicht eosinophile Zellen* füllen hier *Alveolarräume* aus, sie werden aber auch im *Interstitium* gefunden und lassen eine *PAS-positive muzinähnliche Sekretion* erkennen. Nach zentral zu entwickelt sich zunehmend eine *Hyalinisierung*. Eine *Invasion der Arterien, Venen und Lymphgefäße* ist immer

nachweisbar (Abb. 6.50e). Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß der Proliferationsprozeß *im Interstitium beginnt, immunhistochemisch* ist der Nachweis von *Faktor VIII-Antigen* oft positiv, was für eine *vaskuläre Genese* (endothelial oder perizytär) spricht; es wurde deshalb auch der Name „*sklerosierendes vaskuläres Sarkom*“<sup>25</sup> vorgeschlagen. Die Tumoren wachsen relativ langsam. *Fernmetastasen* kommen *kaum vor*. Der *Tod* ist *Folge der intrapulmonalen Ausbreitung*. Etwa die Hälfte der Patienten überlebt die 5-Jahresgrenze.

**Angiosarkome (ICD-O M-9120/3).** Primäre bösartige Gefäßgeschwülste sind *sehr selten*; stets muß metastatisches Wachstum ausgeschlossen werden<sup>10,25,33,92</sup>.

- *Primäre Sarkome der Pulmonalarterien* gehen von den *großen Gefäßstämmen* aus und können sich von hier aus in die *Peripherie*, gelegentlich aber auch *herzwärts* bis zu den Pulmonalklappen ausbreiten<sup>23</sup>. Der Tumor, der in gewisser Weise die intimale Längsmuskularisation bei pulmonaler Hypertonie imitiert, führt zu *Lichtungseinengung und -verschluss*. In der Peripherie breitet er sich auch im Interstitium und Alveolenbereich aus, wodurch Alveolarreste in den Tumor eingeschlossen werden können. Betroffen sind *beide Geschlechter*, v. a. im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. *Klinisch* besteht meist das Krankheitsbild einer *progressiven, nicht therapierbaren Rechtsherzinsuffizienz*. *Fernmetastasen* werden etwa bei der Hälfte der Patienten gefunden.
- *Hämangioperizytome* (ICD-O M-9150/1) kommen sehr selten primär in der Lunge vor<sup>35</sup>, v. a. im mittleren Lebensalter. *Makroskopisch* zeigen die oft *großen, abgekapselt erscheinenden Tumoren* häufig *Blutungen* und *Nekrosen* auf der Schnittfläche. *Mikroskopisch* sind die rundlichen bis spindeligen Tumorzellen durch von den Gefäßen ausgehende Retikulinfasern zu Zellhaufen gebündelt. Herdförmig können stärkere Zellpolymorphie und reichlich Mitosen auftreten.
- *Kaposi-Sarkome* (ICD-O M-9140/3) treten bei der *generalisierten Form* auch in den Lungen auf; die Fälle waren aber selten, sie wurden besonders im *äquatorialen Afrika* beschrieben<sup>118</sup>. Mit dem Bekanntwerden und der Ausbreitung von *AIDS* hat sich das Spektrum sehr gewandelt. Man rechnet jetzt mit einem Befall von *etwa einem Drittel der AIDS-Patienten*, davon etwa zur Hälfte in Verbindung mit gleichzeitigen opportunistischen Lungeninfektionen<sup>33,103</sup>. Die klinische Diagnose ist schwierig, doch bestehen meist lokale mukokutane Tumo-

ren vor der Entwicklung der disseminierten Form. Die Tumoren zeigen sich in der *Bronchialschleimhaut* als rötliche bis violette Knoten, von denen öfter Blutungen ausgehen. In der *viszeralen Pleura* treten flache bis leicht erhabene, rötliche bis violette disziforme Herde auf; ein hämorrhagischer Pleuraerguß kann bestehen. Die *lymphangische Ausbreitung* im Lungengewebe kann peribronchovasale rötliche Verdickungsstreifen hervorrufen, doch kommen auch meist bis 0,5 cm große, knötchenförmige Herde vor. *Mikroskopisch* liegen die *spindelförmigen Tumorzellen* meist in *lockeren Bündeln* mit *schlitzförmigen Lichtungen*, oft ohne erkennbare endotheliale Auskleidung, man findet reichlich *Erythrozyten* und spärliche *Hämosiderinablagerung*. Begleitende intraalveoläre Blutungen können das histologische Bild verwirren. Neben der „*klassischen*“ *nodulären Form* wird auch eine „*frühe, inflammatorische oder polymorphe*“ *Variante* in lymphangischer Ausbreitung beschrieben.

**Lymphangioliomyomatose** (ICD-O M-9174/1). Diese seltene Erkrankung weist Züge eines *Tumors* wie auch einer *Hamartie* und *Phakomatose* auf. Betroffen sind *ausschließlich Frauen*, ganz überwiegend im *geschlechtsreifen Alter*<sup>10,23,25,29,33,92</sup>. Dyspnoe, gelegentlich Spontanpneumothorax, chylöse Ergüsse, gelegentlich auch Hämoptysen, schließlich *zunehmende Rechtsherzinsuffizienz* bestimmen den klinischen Verlauf.

*Makroskopisch* entwickelt sich das Bild einer *Wabenlunge*. Die befallenen *Lymphknoten* sind verdickt, mit schwammartiger Schnittfläche, der *Ductus thoracicus* ist erweitert und mit Chylus gefüllt. Auch ein *chylöser Aszites* kann bestehen. *Mikroskopisch* fällt eine oft *knötige interstitielle Wucherung glatter Muskulatur* in den Septen, der Pleura, den Alveolen und Bronchialwänden auf, wobei auch Gruppen mehr rundlicher Myozyten vorkommen. Wucherungen in den *Venenwänden* führen zu *Blutstauung* und *kapillären Hämorrhagien* und *Siderose*. Die *Lymphbahnen* sind durch obstruierende Muskelwucherungen dilatiert, in den *Lymphknoten* ist das Gewebe durch Muskelwucherungen ersetzt, die lymphgefüllte Hohlräume umgeben (Abb. 6.50f).

Etwaige *Beziehungen zur tuberösen Sklerose*, die ebenfalls zu knötchenförmigen fibroliomyomatösen Wucherungen und zur Entwicklung eines wabigen Lungenumbaus führt, werden diskutiert. Anscheinend liegt aber keine formale fruste der tuberösen Sklerose vor<sup>10</sup>. Die bei der tuberösen Sklerose vorkommenden Talgdrüsenadenome, tuberösen Gliaproliferationen und okulären Phakomatosen werden nicht beobachtet, doch kommen gelegentlich renale Angiofibrolipome vor.

**Sonstige Sarkome** (ICD-O M-8800/3). *Primäre Sarkome der Lungen sind selten.* Man rechnet mit etwa 1–5 Fällen auf 10000 Obduktionen und 1 Fall je 500 Karzinome<sup>10,92</sup>. Alle bindegewebigen Komponenten können Ausgangspunkt sein; spezielle Formen wurden bereits angeführt (Neurofibrosarkom ▷ S. 683, Leiomyosarkom ▷ S. 683, Chondro- und Osteosarkom ▷ S. 685, Gefäßtumoren ▷ S. 685). Es gelten die für die Weichteiltumoren üblichen Kriterien<sup>43</sup>.

- **Fibrosarkome** (ICD-O M-8810/3) sind bei peripherem Sitz oft nur schwierig von solchen abzugrenzen, die von der Pleura ausgehen, ebenso gegenüber den fibrösen Mesotheliomformen (▷ Kap. Pleura). Besonders bei *intra-bronchialer Ausbreitung* kann sich die Differentialdiagnose gegenüber der spindelzelligen Variante des Plattenepithelkarzinoms stellen. Zu denken ist auch an *Karzinosarkome* (▷ S. 705). Generell muß eine Metastasierung extrapulmonaler Sarkome ausgeschlossen werden. Die Sarkome wachsen in erster Linie *lokal invasiv*. Fernmetastasen treten oft erst spät auf. Bei der Abklärung des vermutlichen Malignitätsgrades spielen neben der *Tumorgröße* wie üblich das *Maß von Polymorphie* und die *Mitosenzahl* eine Rolle; scheinbare Anaplasie durch regressive Veränderungen ist dabei zu beachten. Manche lokal invasive Formen haben nicht die volle Qualität eines Fibrosarkoms<sup>137</sup>.
- Außer den Fibrosarkomen werden auch *großzellig-alveoläre* (ICD-O M-8802/3) und *multiforme polymorphzellige Sarkome* gefunden, die eine etwas schlechtere Prognose haben sollen. Dabei ergibt sich die Differentialdiagnose gegenüber dem pseudotumorösen sog. Plasmazell-/Histiocytomkomplex<sup>33,133</sup>. Langerhans-Granulomatose ▷ S. 649.
- Das *maligne fibröse Histiocytom* (ICD-O M-8830/3) gilt als die heute häufigste Form des Sarkoms im Erwachsenenalter. Unter 200 Fällen waren 7,5% im Thoraxbereich entwickelt<sup>42,143</sup>. Es kommt auch im Bereich *alter Narben* und *Pleuraschwarten* vor. Retrospektiv werden viele Fälle früher anderweitig diagnostizierter Sarkome heute zu den malignen fibrösen Histiocytoimen gerechnet.

## Gutartige epitheliale Tumoren

Zu den gutartigen epithelialen Tumoren zählen die *Papillome* und die von den Schleimdrüsen ausgehenden *Adenome*<sup>10,23,25,33,53,92,131</sup>.

**Papillome** (ICD-O M-8050/0). Sie sind im Lungenbereich insgesamt *recht selten* und gehen vom *Epithel der Bronchialschleimhaut* aus (Abb. 6.51). Dabei



**Abb. 6.51.** Papillom der Trachea. Hochdifferenziertes mehrschichtiges Plattenepithel, bindegewebiges Gerüst aus zarten kapillarisierten Septen. H.E. 100:1

kann *geschichtetes*, auch oberflächlich verhornendes, *kubisches* oder auch *zylindrisches* und sogar *flimmerndes Epithel* vorkommen. Man hat nach der Ausbreitung zwei Formen zu unterscheiden:

- **Multiple Papillome** sind praktisch immer Teil einer *Papillomatose der tiefen Luftwege*<sup>13</sup>, insbesondere auch *laryngealer Papillomatose* (▷ S. 543). Ausbreitung bis in den *Alveolarbereich* ist beschrieben; dabei wird auch die Möglichkeit einer Ausbreitung durch *Aspiration* diskutiert<sup>79</sup>.
- **Solitäre Papillome** treten dagegen hauptsächlich im *höheren Lebensalter* auf. Sie bilden warzenartige, der *Bronchuswand* fest aufliegende Wucherungen, die die *Lichtung einengen* und dadurch oft zu entsprechenden Komplikationen im *poststenotischen Lungengewebe* führen. Die WHO-Klassifikation<sup>131</sup> unterscheidet *Plattenepithel-* und *Übergangsepithelformen* (nicht dagegen, trotz der vermutlich unterschiedlichen Ätiologie, zwischen solitären und multiplen Papillomen). Im Bindegewebsgerüst besteht meist eine entzündliche Infiltration. *Dysplasien unterschiedlichen Schweregrades* treten auf; nicht selten kann die Abgrenzung gegenüber einem hochdifferenzierten Plattenepithelkarzinom schwierig sein, besonders wenn es zu einem Vorwachsen in Drüsenhäuse kommt.

**Adenome** (ICD-O M-8140/0). Diese Tumoren gehen von den *serösen* und *mukösen bronchialen Schleimdrüsenanteilen* aus und können somit *alle Formen der bekannten Speicheldrüsentumoren annehmen*. Die früher teilweise übliche Zusammenfassung der (echten) Drüsentumoren und der Karzinoide unter dem Oberbegriff *Adenome* ist nicht mehr gültig<sup>23</sup>; die WHO-Klassifikation hat die *Karzinoidtumoren* (ICD-O M-8240/3) bei den bösartigen Tumoren, wenn auch von niederem Malignitätsgrad, eingeordnet<sup>131</sup>. Auch die verbleibenden Tumoren der Schleimdrüsen einschließlich des früheren sog. *Zylindroms* (jetzt *adenoid-zystischen Karzinoms*) (ICD-O M-8200/3) fallen

überwiegend in die Kategorie der *potentiellen oder niedriggradigen Malignität*.

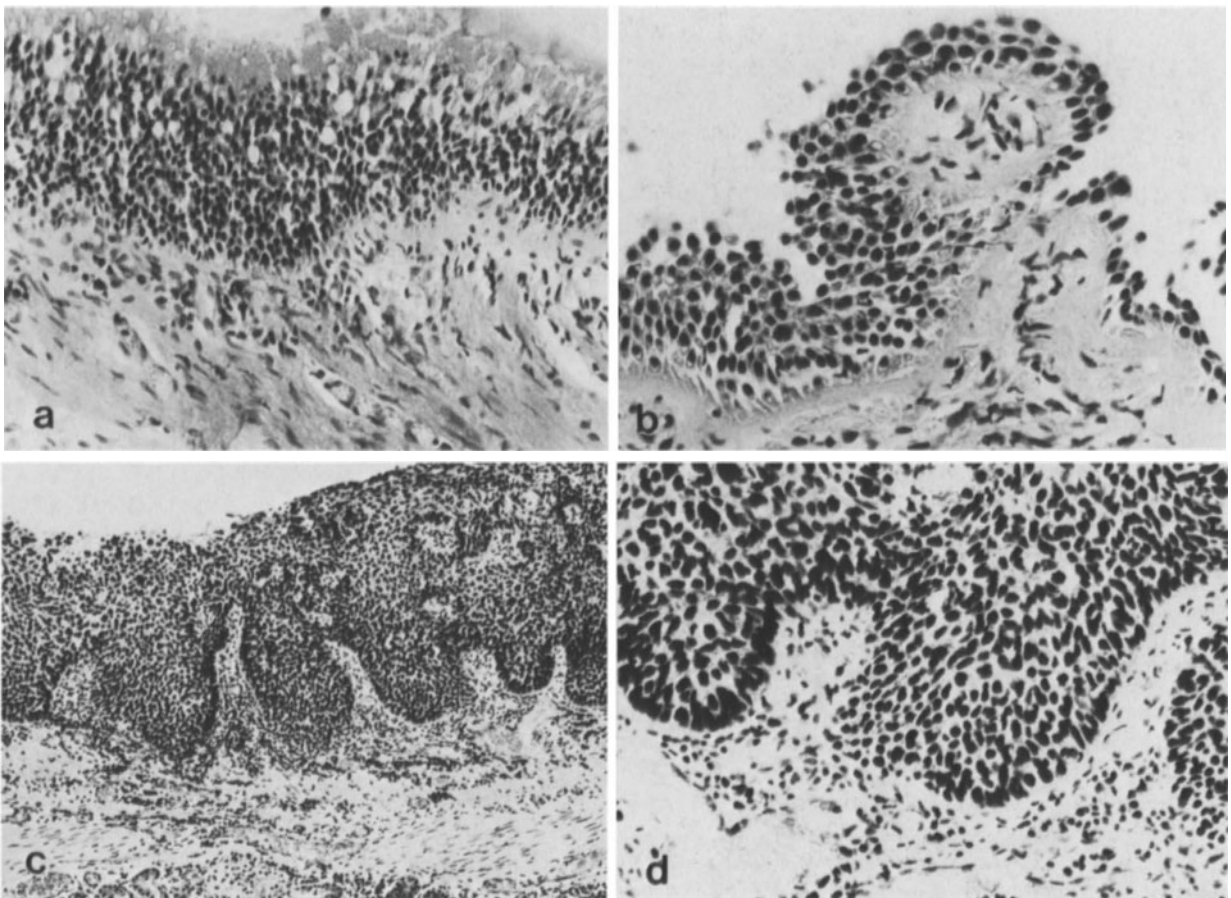
Der Anteil der „Adenome“ an allen Lungentumoren wird oft noch mit 6–10% angegeben<sup>79</sup>. Nach Abzug der *Karziinoide*, die in den Vergleichsserien bis zu 80% dieser Kategorie ausmachen, verbleiben indessen nur noch knapp 1% Bronchialdrüsentumoren, von denen die *adenoid-zystischen Karzinome* (ICD-O M-8200/3) und *mukoepidermoiden Karzinome* (ICD-O M-8430/3) (▷ S. 703) die Hauptmasse bilden<sup>23</sup>. Die Karzinoidtumoren werden gesondert behandelt (▷ S. 702). Es verbleiben nur sehr seltene, als gutartig zu wertende Adenome:

- *Monomorphe Adenome* (ICD-O M-8146/0) liegen meist in der hochdifferenzierten Form von Schleimdrüsenadenomen vor, jedoch werden selten auch solide Adenome gefunden. Sie kommen fast ausschließlich in den großen Bronchien vor, Männer und Frauen sind in gleicher Häufigkeit betroffen.
- *Pleomorphe Adenome* („Mischtumoren“ (ICD-O M-8940/0)) sind sehr selten. Sie können wie die ihnen entsprechenden Speicheldrüsentumoren nach der Exzision rezidivieren<sup>106</sup>.

- *Mukoepidermoide Tumoren* (ICD-O M-8430/1) werden von der WHO<sup>131</sup> ebenfalls zu den Adenomen gerechnet, *sofern sie als gutartig gewertet werden*.

**Dysplasien** (SNOMED M-74000),  
**Carcinoma in situ** (ICD-O M-8070/2),  
**Mikrokarzinom** (ICD-O M-8076/3)

**Definition, Häufigkeit, Ätiologie.** Anomalien des Bronchialepithels sind außerordentlich *häufig*. Ihr Ausmaß ist erst durch die systematischen Bronchusbiopsien bei der Tumorfahndung bekannt geworden, aber auch in ausgedehnten Obduktionsserien erwiesen (Übersicht ▷<sup>91</sup>). Man kann *Epithelhyperplasien*, *Epithelmetaplasien* und *Epitheldysplasien* unterscheiden (Abb. 6.52). Dysplasien treten meist mit Hyperplasien und Metaplasien gemeinsam auf; nicht selten besteht auch eine Verdickung der Basalmembran, die bis zur sog. *Basalmembranmikropapillomatose* reichen kann<sup>20</sup> (Abb. 6.52 b).



**Abb. 6.52a–d.** Metaplasie, Dysplasie und Karzinomentwicklung im Bronchialepithel. **a** Basalzellhyperplasie bei chronischer Bronchitis, keine Dysplasie. H.E. 100:1. **b** Sog. Basalmembranpseudopapillomatose (Verdickung der aufgeworfenen Basalmembran mit Kapillaren). H.E. 150:1. **c** Schwere Dysplasie des

Bronchialepithels vom Typ des Carcinoma in situ. H.E. 50:1. **d** Beginnender Durchbruch des atypischen Epithels durch die Basalmembran, entsprechend einem Mikrokarzinom. H.E. 150:1

### Klassifikation, Morphologie

- **Epithelhyperplasien** (SNOMED M-72000) treten als *Basalzellhyperplasien* und *Becherzellhyperplasien* auf, letztere insbesondere bei dem Asthma bronchiale (▷ S. 576). Bei den *differenzierten Basalzellhyperplasien* (Abb. 6.52a) sind an der Oberfläche noch Flimmerepithelien und Becherzellen entwickelt, bei der *sog. reinen Form* reichen die Basalzellen bis zur Oberfläche. Diese Hyperplasien kommen teils als *reversible Regenerationsphase* z. B. bei entzündlichen Schäden vor<sup>105</sup>, v. a. werden sie aber in einer Häufigkeit von *bis zu 80% bei Rauchern* gefunden. Sie können in *irreversible Plattenepithelmetaplasien* übergehen und mit unterschiedlichen Graden der Dysplasien verbunden sein.
- **Metaplasien** (SNOMED M-73000) kommen als *Plattenepithelmetaplasien*, die in der ausgereiften Form ein epidermisähnliches Bild bieten, und als *Übergangsepithelmetaplasien* mit urothelähnlichem Aussehen vor (▷ Abb. 6.14b); letztere Form wird z. T. als Vorläuferform der Plattenepithelmetaplasie gedeutet. Bei der *sog. Stratifikation* fehlen Interzellularbrücken, hier kommen oberflächlich auch Vorformen schleimbildender Zellen vor<sup>139</sup>. Zusammenhang und Häufigkeit der Metaplasien mit Bronchialkarzinom, chronischer Bronchitis und sonstigen Lungenerkrankungen sowie den Rauchergewohnheiten wurden außerordentlich häufig untersucht (ausführliche Literatur ▷<sup>92</sup>). Die Ergebnisse sind je nach Intensität der Untersuchungen unterschiedlich. Bei *Bronchialkarzinomen* kommen *Metaplasien in anderen Abschnitten des Bronchialsystems häufig* vor; sie werden bei *Rauchern gehäuft* beobachtet, auch bei *chronischer Bronchitis*, die aber in den meisten untersuchten Kollektiven wiederum oft mit einer positiven Raucheranamnese zusammentraf.
- **Dysplasien** (SNOMED M-74000) im Bronchialepithel werden in Analogie zum Portiokarzinom in *drei Schweregrade* eingeteilt und vom *sog. Carcinoma in situ* abgegrenzt, bei dem die Zellatypien die ganze Epithelbreite erfassen und die typische Schichtung vollständig aufgehoben wird.

Die Dysplasien gelten als *Präneoplasien*, die in ihren verschiedenen Schweregraden den *stufenweisen Prozeß der Kanzerisierung* widerspiegeln. Es ist deshalb wichtig, sie gegenüber den regenerativen Veränderungen als Folge akuter oder chronischer Schädigungen der Bronchialschleimhaut abzugrenzen. Die bei den Dysplasien auftretenden *zellulären*, besonders *nukleären Strukturanomalien*, die zusätzlich zu den allgemeinen Anzeichen einer *vermehrten Zellproliferation* und *von der Norm abweichenden Zellschichtung* sichtbar werden, ermöglichen eine Differenzierung, ohne daß allerdings eine scharfe Grenze gezogen werden kann. Dies zeigte sich auch bei einer systematischen Untersuchung regenerativer und dysplastischer

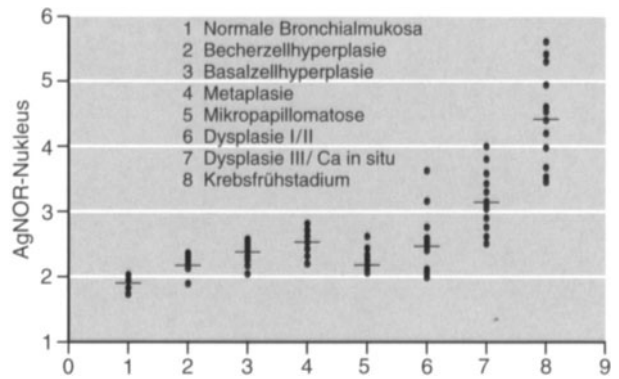


Abb. 6.53. Anzahl der AgNOR-Punkte bei verschiedenen Stadien regenerativer, präneoplastischer und neoplastischer Veränderungen des Bronchialepithels. (Aus Fisseler-Eckhoff et al.<sup>46</sup>)

Läsion am Bronchialepithel<sup>46</sup> mittels der diffizileren *AgNOR-Darstellung* mit der Versilberungsmethode nach Ploton et al.<sup>109</sup> an den Differenzen hinsichtlich der Punktzahlen/Zelle und auch deren Größe und Form. Die als argyrophile Punkte darstellbaren nucleolar organizing regions (AgNOR's), die Orten der rRNS-Synthese an mit den Nukleolen in Kontakt stehenden DNS-Schlingen entsprechen, nehmen mit der Proliferationsrate zu (Abb. 6.53) und lassen zugleich *in Analogie zum Dysplasiegrad* zunehmend stärkere *Abweichungen nach Größe und Form* erkennen. Die Zunahme der Punkte/Kern ist für die schweren Dysplasien und Frühkarzinome signifikant, nicht jedoch zwischen regenerativ hyper- und metaplastischen Veränderungen ohne oder mit leichten bis mittelschweren Dysplasien.

**Carcinoma in situ und Übergänge zum Karzinom.** Das *Carcinoma in situ* (Abb. 6.52c) (ICD-O M-8070/2) wird heute als *mögliche Vorstufe des invasiven Bronchialkarzinoms* angesehen<sup>91</sup>, doch sind die *Häufigkeit des Überganges* und die *Latenzzeiten* noch nicht ausreichend geklärt; genannt wird ein *Übergang von 68% bei Latenzzeiten von 10–15 Jahren*<sup>23</sup>.

Unsicher ist auch, ob der Weg zur Dysplasie regelmäßig über die Metaplasie führt. Die sicherste Beziehung wird zum Plattenepithelkarzinom angenommen. Die zytologische Abgrenzbarkeit zwischen invasivem und in-situ-Karzinom wird von den meisten Untersuchern verneint.

**Mikroinvasives Karzinom** (ICD-O M-8076/3). Die beginnende Phase der karzinomatösen Invasion wird als mikroinvasives Karzinom bezeichnet. Dieser Vorgang spielt sich meist *im Bereich der Spitzen der oft tiefgezogenen und in ein Entzündungsfeld vorgeschobenen Retezapfen des Carcinoma in situ ab* (Abb. 6.52d). Dabei lagert sich oft ein Saum stärker dysplastischer Zellen an die Papillen an, in deren Bereich die Basalmembran aufgesplittet, zerstört und durchbrochen ist.

Das *Carcinoma in situ* kann vom *Oberflächenepithel*, aber auch von den *bronchialen Schleimdrüsen* ausgehen. In letzterem Falle kann es schon tief in der



Bronchialschleimhaut, ggf. außerhalb der Knorpelzone in tiefliegenden Drüsen zur invasiven Karzinomentwicklung kommen, ohne daß eine frühzeitige Lichtungsobstruktion mit entsprechender Symptomatik erfolgt.

**Die sog. präklinische Phase.** Zwischen Dysplasien und dem Carcinoma in situ (Tis) kann klinisch bis zum manifesten Karzinom eine längere Phase des *okkulten*, d.h. nur zytologisch nachweisbaren Karzinoms (Tx) liegen. Die *biopsische Diagnose des Carcinoma in situ* wirft für den Kliniker *schwierige therapeutische Probleme* auf, weil derartige Veränderungen bei Bronchialkarzinomen gehäuft bei etwa 30–40% auftreten und die karzinomatöse Invasion am häufigsten in *Subsegment- und Segmentbronchien* erfolgt, während die *In-situ-Komponente weiter proximal in Lappenbronchien* lokalisiert ist<sup>23</sup>.

## Bösartige epitheliale Tumoren

### Bronchialkarzinom (ICD-O M-8250/3)

**Epidemiologie.** Der rasante Anstieg der Erkrankungszahlen seit der Jahrhundertwende hat das Bronchialkarzinom zum *häufigsten bösartigen Tumor der Männer* und einem *noch zunehmend häufiger werdenden Tumor der Frauen* werden lassen.

- **Mortalitätsstatistik:** Alle Statistiken zeigen diesen Anstieg, der z.B. nach dem Connecticut Tumor Registry von 1935–1974 eine Zunahme auf das 8fache für Männer und das 5fache für Frauen mit 20,8% bzw. 5,4% aller Tumortodesfälle ausmachte<sup>23</sup>. Dabei zeigen *Obduktionsstatistiken* mit hoher Obduktionsrate immer noch eine erhebliche Abweichung von den offiziellen Statistiken<sup>88</sup> und eine erhebliche Anzahl klinisch unbekannter Karzinome, besonders in Kliniken ohne pneumologische Spezialabteilung<sup>38</sup>.
- **Geographische Besonderheiten:** Es werden *erhebliche geographische Unterschiede* beobachtet, schon in der Nord-Südverbreitung der Europäischen Gemeinschaft<sup>90</sup>. Im Weltmaßstab schwanken die altersbereinigten Sterbedaten von 81,9/100 000 in Schottland, über 7,8/100 000 in Mexiko, bis 0,8/100 000 in Nigeria<sup>102,125</sup>. Erst in neuester Zeit scheint der Anstieg der Zahlen in den stark betroffenen Ländern bei den Männern gebremst, während er bei den Frauen noch anhält; sichergestellt wurde eine erhebliche Abnahme um bis zu 36% bei Subpopulationen wie z.B. britischen Ärzten, die das Rauchen einstellen, gegenüber der allgemeinen männlichen Bevölkerung<sup>4</sup>.
- **Alters- und Geschlechtsverteilung:** Betroffen sind v.a. die *höheren Altersgruppen*<sup>102</sup>. 60% der Erkrankten sind älter als 60 Jahre, 5% jünger als 40

Jahre; die Gruppe der 60- bis 65jährigen hat mit 25% den höchsten Anteil; im Obduktionsgut liegt das mittlere Sterbealter bei 63 Jahren<sup>69</sup>. Die Zunahme der Erkrankungen geht hauptsächlich zu Lasten der über 70jährigen Männer<sup>65</sup>. Hinsichtlich der *Geschlechtsverteilung* ergeben sich erheblich voneinander abweichende Angaben von (4–) 6 (–16):1 zuungunsten der Männer; sie zeigt neuerdings eine *rückläufige Tendenz*. In der (alten) Bundesrepublik liegt der Quotient bei etwa 6,4:1<sup>102</sup>. Er ist im übrigen bei den einzelnen Karzinomsubtypen unterschiedlich und v.a. bei den *Adenokarzinomen wesentlich niedriger*.

**Pathogenese.** Es liegen heute ausreichend gesicherte Beweise dafür vor, daß die Karzinogenese das Resultat *einer oder meist mehrerer genetischer Alterationen* ist, die voneinander unabhängig eintreten und überwiegend direkt oder auch indirekt die das *Wachstum*, die *Proliferationsrate* und die *Zelldifferenzierung regulierenden Gene* betreffen<sup>22,123,147</sup>. Je nach der mit der Karzinogenese verbundenen genetischen Funktion wird dabei zwischen *Onkogenen*, die einen positiven Einfluß ausüben, und *Tumorsuppressorgenen (Anti-Onkogenen)* unterschieden, deren Inaktivierung zum Ausfall ihrer wachstumskontrollierenden und die Differenzierung fördernden Funktionen führt. Die genetischen Veränderungen, die in *Punktmutationen, Translokationen* und *Amplifikationen*, d.h. der selektiven Zunahme der Kopienzahl eines zellulären Onkogens, bestehen, können mit molekularbiologischen Techniken und z.T. auch immunhistochemisch nachgewiesen werden. Der fortwirkende Prozeß genetischer Alterationen erklärt auch die gerade bei den Lungentumoren ausgeprägte *morphologische und immunhistochemische Heterogenität* durch während der Proliferation eintretende *klonale Selektionen*<sup>67,84,89,93</sup>. Darüber hinaus verspricht der Nachweis bestimmter genetischer Alterationen bzw. daraus resultierender abnormer Genprodukte prognostische Hinweise und Anhaltspunkte für eine optimale Therapie<sup>35,49,62,84,111,130</sup>. Die derzeit bekannten Veränderungen von Onkogenen bzw. Tumorsuppressorgenen sind in den Tabellen 6.11 u. 6.12 aufgeführt; die zelluläre Lokalisation wichtiger Onkogen- und Tumorsuppressorgenprodukte ist in der Abb. 6.54 schematisch dargestellt. Im einzelnen sind auch Beziehungen der in den Tabellen zusammengefaßten Genveränderungen zu bestimmten *Tumortypen* und ggf. die *prognostische Bedeutung ihres Nachweises bzw. des Nachweises ihrer Genprodukte* angeführt. Manche dieser Veränderungen treten auch schon präneoplastisch bei Dysplasien auf. Die Untersuchungen zur molekularen Genetik bösartiger Tumoren befinden sich in raschem Fortschreiten (Übersichten zum derzeitigen Kenntnisstand 1994 ▷ <sup>22,35,36,63,98,111</sup>). *Immunhistochemische Verfahren* werden nach Entwicklung entsprechender Antikörper zunehmend Eingang in die Routinediagnostik finden. Bekannt sind z.B.:

**Tabelle 6.11.** Übersicht der Onkogenveränderungen in Lungentumoren. (Aus Wiethage et al. <sup>147</sup>)

Onkogen	„Name“	Proteinmasse [kDA] <sup>a</sup>	Chromosom	Genetische Alteration	Tumortyp	Verlauf bei positivem Befund/Prognose
<i>ras</i> -Familie	(Murine) „ <i>rat sarcoma</i> “ Virus=MuSV			Punktmutation	Adenokarzinom	negativ
<i>N-ras</i>	Neuroblastoma	21	1p13			
<i>H-ras</i>	Harvey-MuSV	21	11p15.5			
<i>K-ras</i>	Kirsten-MuSV	21	12p12.1			
<i>erb B-1</i> (EGFR)	<i>Erythroblastosis Virus</i> („Epidermal growth factors receptor“)	gp 170	7p13–p12	Überexpression (Genamplifikation)	Plattenepithelkarzinom	negativ
<i>erb b-2</i> (HER 2)	<i>Erythroblastosis Virus</i>	gp 185	17q21–q22	Überexpression (mRNA-Stabilisierung)	Adenokarzinom	negativ
<i>myc</i> -Familie				Überexpression (Genamplifikation)	Kleinzellige Karzinome	negativ
<i>c-myc</i>	<i>Myelocytomatosis Virus</i>	pp 64/pp 67	8q24			
<i>N-myc</i>	„neuroblastoma“	pp 66	2p24.1			
<i>L-myc</i>	„small cell lung carcinoma“	pp 60/pp 66/ pp 68	1p32			
<i>raf-1</i>	<i>Rapp fibrosarcoma</i> (?)	pp 74–pp 78	3p25	Überexpression (Amplifikation) Deletion/Translokation	Nichtkleinzellige und kleinzellige Karzinome kleinzellige Karzinome	
<i>fos</i>	„Finkel osteosarcoma virus“	pp 52/pp 62	14q24.3	Überexpression	Nichtkleinzellige und kleinzellige Karzinome	Negativ bei Plattenepithelkarzinomen
<i>jun</i>	„avian sarcoma virus 17“ (jpn. 17: „ <i>ju nana</i> “)	39	1p32–p31	Überexpression	Nichtkleinzellige und kleinzellige Karzinome	Negativ bei Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen
<i>bcl-2</i>	„B cell leukaemia/lymphoma“	28/30	18q21	Überexpression/Akkumulation	Nichtkleinzellige Karzinome	Positiv
<i>myb</i>	„avian myeloblastosis virus“	75/90	6q22–q23	Überexpression (Genamplifikation; mRNA-Stabilisierung)	Kleinzellige Karzinome (nichtkleinzellige Karzinome)	
<i>mdm 2</i>	„murine double minute 2“	pp 90	12q13–q14	Überexpression (Amplifikation)	Kleinzellige Karzinome, nichtkleinzellige Karzinome (Bronchialepithel)	
<i>CSF1R</i> ( <i>fms</i> )	„colony stimulating factor 1 receptor“ („feline myeloid sarcoma virus“)	gp 150	5q33.3–34	Überexpression (Amplifikation/Mutation)	Kleinzellige Karzinome	

**Tabelle 6.11** (Fortsetzung)

Onkogen	„Name“	Proteinmasse [kDA] <sup>a</sup>	Chromosom	Genetische Alteration	Tumortyp	Verlauf bei positivem Befund/Prognose
<i>kit</i>	„protein kinase thyrosine specific“ (?); „ <i>kitty</i> “ (?)	gp 124/gp 60	4q11–q21	Überexpression (mRNA-Stabilisierung)	Kleinzellige Karzinome	
<i>met</i>	„N-methyl-N'-nitrosoguanidin treated human osteosarcoma cell line“ (?)	gp 190	7q31	Überexpression (Amplifikation)	Kleinzellige Karzinome	

<sup>a</sup> gp=Glykoprotein/pp=Phosphoprotein

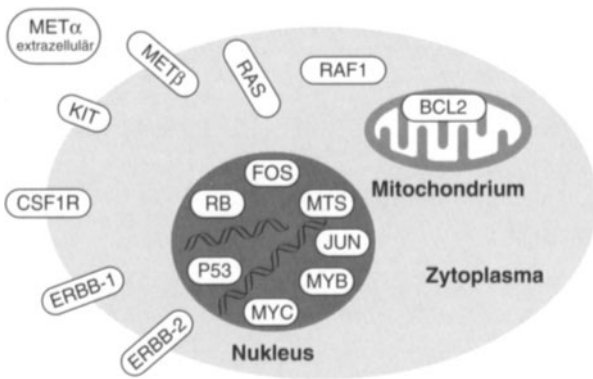
**Tabelle 6.12.** Übersicht der Tumorsuppressorgenveränderungen in Lungentumoren. (Aus Wiethage et al.<sup>147</sup>)

Tumor-suppressorgen	„Name“	Proteinmasse [kDA] <sup>a</sup>	Chromosom	Genetische Alteration	Tumortyp	Verlauf bei positivem Befund/Prognose
<i>rb</i>	<i>Retinoblastoma</i>	pp 105	13q14.2	Gendeletion	Kleinzellige Karzinome	Häufiger negativ in fortgeschrittenen Stadien
<i>mts 1 (cdk 4 l; p16)</i>	Multiple tumor suppressor („cyclin-dependent kinase-4 inhibitor“; Protein 16000 D)	16	9p21	Gendeletion		
<i>p53</i>	<i>Protein 53000 D</i>	pp53	17p13.1	Punktmutation	Nichtkleinzellige und kleinzellige Karzinome	Negativ
?	?	?	3p21	Deletion	Kleinzellige und nichtkleinzellige Karzinome	

<sup>a</sup> pg = Glykoprotein/pp = Phosphoprotein

- die allgemein *schlechtere Prognose bei Nachweis des Tumorsuppressorgenproduktes p53*<sup>84,111</sup>,
- die *schlechtere Prognose von Adenokarzinomen bei nachgewiesener Aktivierung des K-ras-Onkogens*<sup>47,130</sup>,
- die *schlechtere Prognose kleinzelliger Karzinome bei Amplifikation des c-myc-Gens*<sup>141</sup>,
- und besonders *bei Nachweis vermehrter Expression von n-myc-mRNA*, verbunden mit geringerer Ansprechbarkeit auf Chemotherapie<sup>51</sup>.
- **Rauchen:** Die Rauchgewohnheiten, speziell das inhalative Zigarettenrauchen, spielen dabei *mit Abstand die wichtigste Rolle*. Dies wurde in ungewöhnlich zahlreichen Statistiken (Übersichten z. B.<sup>40,92</sup>), in denen eine *Dosisabhängigkeit*, die *demographische Übereinstimmung* zwischen Rauchgewohnheiten und Karzinomrate und der *Rückgang der Tumorfrequenz bei Exrauchern* nachgewiesen wurde<sup>148</sup>, und auch durch positive Tierversuche eindeutig bewiesen. *Plattenepithelkarzinome* scheinen in erster Linie mit dem Rauchen verbunden zu sein<sup>23</sup>. Eine Gefährdung durch *Passivrauchen* scheint ebenfalls zu bestehen.
- **Ionisierende Strahlung:** Unter den beruflichen Noxen ist die Bedeutung ionisierender Strahlung durch eine hohe Radonaufnahme in Uranminen (*Joachimsthaler* und *Schneeberger Lungenkrebs*) besonders lange bekannt und in den neuen Bundesländern (SDAG „*Wismut*“) von großem praktischem Interesse. Diskutiert wird auch die chroni-

**Ätiologie.** Ätiologisch gewinnen in der Kanzerogenese alle Einwirkungen Bedeutung, die zu *Schädigungen des genetischen Apparates* führen. Das Bronchialkarzinom ist im wesentlichen ein Produkt *inhalierter Karzinogene*, von denen viele neben dem *inhalierenden Rauchen* der industrialisierten westlichen Zivilisation entstammen<sup>14,22,87,100,106</sup>.



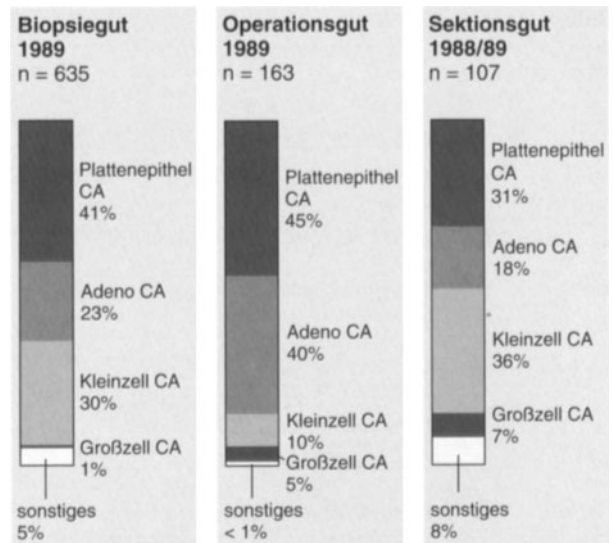
**Abb. 6.54.** Schematische Darstellung der zellulären Lokalisation wichtiger Onkogen- und Tumorsuppressorgenprodukte. (Aus Wiethage et al.<sup>147</sup>)

sche Innenraum-Radonbelastung in uranreichen Gegenden<sup>146</sup>.

- **Sonstige industrielle Karzinogene:** Anderen industriellen Karzinogenen wie *Arsen*, *Asbest*, *Chrom* und *Nickel*, wird an der Gesamtzahl der Tumorfälle nur eine *relativ geringe Bedeutung* beigemessen<sup>57</sup>. *Formalinexposition* wird neuerdings wieder stark diskutiert<sup>135</sup>.
- **Urbane Faktoren:** Besonders umstritten ist die Bedeutung urbaner Faktoren, d.h. verunreinigter Luft in verkehrsreichen Industriegebieten. Hier scheinen die meisten Erkrankungsfälle durch eine *Synkarzinogenese mit vielfach nur schwachen Karzinogenen* herbeigeführt zu werden, wobei die Kombination mit dem Rauchen stets besonders zu beachten ist. Von Bedeutung dürften auch die unterstützenden *kokarzinogenen Faktoren*, insbesondere die häufige *chronische Bronchitis* zu sein, während die ebenfalls diskutierte *Virusätiologie* zweifelhaft bleibt. *Intrapulmonale Narbenprozesse* können die Karzinomentstehung begünstigen.

**Klassifikation.** Die Klassifikation folgt dem *Vorschlag der WHO*<sup>131</sup>. Die *Häufigkeitsangaben* über das Vorkommen der verschiedenen Formen wechseln, wobei v.a. Unterschiede zwischen Angaben aus einem Operationsgut und Obduktionsbeobachtungen wegen unterschiedlicher Vorzugslokalisation und damit unterschiedlicher Operabilität der verschiedenen Subtypen eine Rolle spielen (Abb. 6.55).

Darüber hinaus kommt es in fortgeschrittenen Tumoren einerseits häufiger zur *Entdifferenzierung*, andererseits zum *Auftreten neuer differenzierter Strukturen* infolge progressiver Mutationen und Selektion von Zellklonen. Es werden im übrigen *um so mehr differente Varianten* gefunden, je *intensiver ein Tumor untersucht* wird; nicht selten ergibt sich eine *Klassifikationsdifferenz* zwischen dem Befund am Operationspräparat bzw. bei der Obduktion und dem Ergebnis



**Abb. 6.55.** Unterschiede der prozentualen Häufigkeiten der führenden histologischen Tumortypen im Biopsiegut, Operationsgut und bei Obduktionen. (Aus Müller u. Theile<sup>96</sup>)

einer *diagnostischen Biopsie*<sup>23</sup>, was sich für die Wahl der Therapiestrategie als ungünstig erweisen kann. *Nur etwa 40%* der Bronchialkarzinome bieten ein *einheitliches histologisches Bild*.

Die *zytologische Differenzierung* ergibt nicht selten *höher differenzierte Formen*, da die Tendenz zur Differenzierung in den oberflächlichen Tumorschichten höher ist<sup>131</sup>.

Ein Vergleich zwischen Angaben aus frühen Entwicklungsphasen<sup>23</sup>, aus einem allgemeinen biopsischen Untersuchungsgut<sup>61</sup> und nach Obduktionsbefunden<sup>40</sup> macht diese Differenz deutlich (Tabelle 6.15, ▷ S. 699).

### Grading, Staging, TNM-Klassifikation

- Das **Grading** kennzeichnet den Differenzierungsgrad eines Tumors und hat insoweit prognostische Bedeutung, als die wenig differenzierten Tumoren in der Regel eine schlechtere Prognose haben. Es ist nur bei den *Plattenepithel-* und *azinären* und *papillären Adenokarzinomen* anzuwenden und umfaßt die *Grade G1 (hochdifferenziert)*, *G2 (mäßig differenziert)* und *G3 (niedrig differenziert)* sowie *Gx (unbestimmbarer Grad der Differenzierung)*.
- Das **Staging** erfolgt nach dem *TNM-Schema der UICC*<sup>134,140</sup> und gilt nur für *Karzinome* (Lunge allgemein ICD=162; nach Regionen Trachea=162,0; Hauptbronchien=162,2; Oberlappen=162,3; Mittellappen=162,4; Unterlappen=162,5). Es ist in der Tabelle 6.13, die daraus abgeleitete *Stadieneinteilung der UICC* in der Tabelle 6.14 zusammengefaßt. Gegenüber den *präoperativen*, aber ggf. auch auf das Ergebnis einer Mediastinoskopie bzw. biopsischen Metastasennachweis gestützten *cTNM-Stadien*, die für die Operabilität entscheidend sind,

**Tabelle 6.13.** Postoperative histopathologische Klassifikation des Karzinoms der Atemwege (UICC 1979)

Primärtumor (pT)	
pTis	Präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)
pT0	Keine Evidenz für einen Primärtumor
pT1	Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 3 cm oder weniger, ist umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, ohne bronchoskopische Evidenz einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus
pT2	Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 3 cm, <i>oder</i> Tumor jeglicher Größe mit begleitender Atelektase <i>oder</i> obstruktiver Entzündung, die sich bis zum Hilus ausdehnt
pT3	Tumor jeglicher Größe mit direkter Ausdehnung auf benachbarte Strukturen, wie Thoraxwand, Zwerchfell oder Mediastinum, <i>oder</i> Tumor bei der Bronchoskopie weniger als 2 cm distal der Carina, <i>oder</i> Tumor verbunden mit Atelektase oder obstruktiver Pneumonie eines ganzen Lungenflügels, <i>oder</i> Pleuraerguß
pTX	Tumor, der nicht beurteilt werden kann, <i>oder</i> Tumornachweis durch maligne Zellen im bronchopulmonalen Sekret, <i>oder</i> Tumornachweis durch maligne Zellen im Pleuraerguß, <i>jedoch nicht</i> radiographischer oder bronchoskopischer Tumornachweis.

*Regionäre Lymphknoten = intrathorakale Lymphknoten (PN)*

pN0	Keine Evidenz für einen Befall der regionären Lymphknoten
pN1	Evidenz von peribronchialen Lymphknoten, <i>und/oder</i> homolateralen Hilus-Lymphknoten, einschließlich einer direkten Ausdehnung des Primärtumors
pN2	Evidenz von Lymphknoten im Mediastinum
pNX	Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionären Lymphknoten liegen nicht vor

*Fernmetastasen (pM)*

pM0	Keine Evidenz für Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen vorhanden
pMX	Die Minimalerfordernisse zur Feststellung von Fernmetastasen liegen nicht vor

Anmerkung: Die Kategorie pM kann wie folgt spezifiziert werden:

Lunge:	PUL	Gehirn:	BRA	Haut:	SKI
Knochen:	OSS	Knochenmark:	MAR	Augen:	EYE
Leber:	HEP	Pleura:	PLE	Andere:	OTH

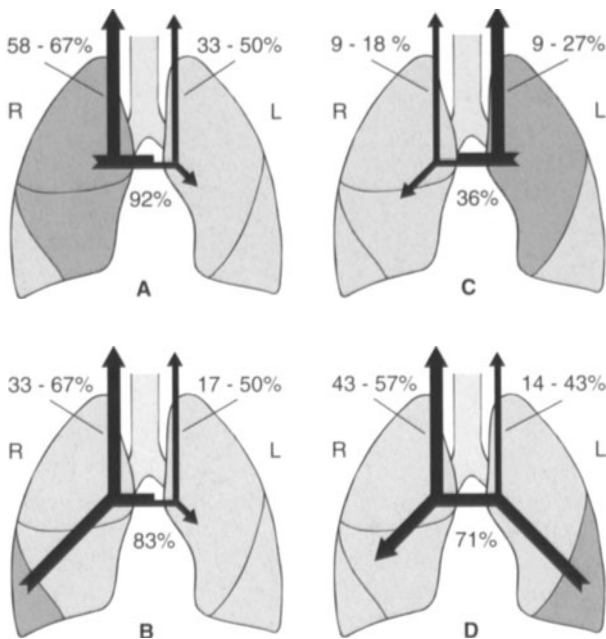
**Tabelle 6.14.** Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms (UICC 1979)

Okkultes Karzinom	pTX	pN0	pM0
Stadium Ia	pT1	pN0	pM0
	pT2	pN0	pM0
Stadium Ib	pT0, pT1	pN1	pM0
Stadium II	pT2	pN1	pM0
Stadium III	pT3	pN0, pN1	pM0
	Jedes pT	pN2	pM0
Stadium IV	Jedes pT	Jedes pN	pM1

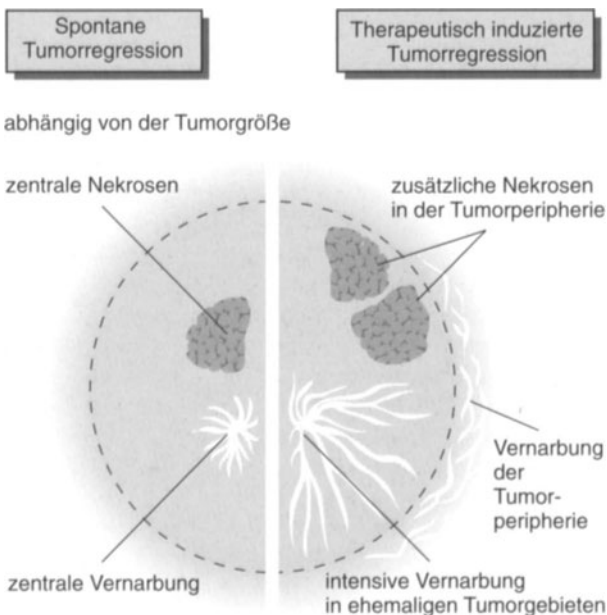
wird anhand des Operationspräparates das auf die gleichen Kriterien gestützte, z.T. aber genauere *postoperative pTNM-Stadium* ermittelt. Nach der Tumorgöße (T) fallen etwa 50% der operierten Tumoren in die Größenklasse pT2. Es ist besondere Sorgfalt auf den Nachweis *lymphogener Metastasen (pN-Klasse)* zu verwenden, die besondere prognostische Bedeutung haben<sup>70</sup>.

- Die *regionären Lymphknoten* liegen *intrapulmonal-peribronchial* und *ipsilateral* im Hilus (N1); dabei scheint hinsichtlich der *Prognose* noch eine Differenz zwischen dem Befall nur der intrapulmonalen-peribronchialen Lymphknoten (N1p) oder auch der extrapulmonal-ipsilateralen Hiluslymphknoten (N1h) zu bestehen. Die *Bifurkationslymphknoten* stellen die Kreuzungsstelle für die kontralaterale Lymphknotenmetastasierung (N2) dar, die besonders intensiv bei den Tumoren des linken Lungenunterlappens einzutreten pflegt<sup>22,54,95</sup> (Abb. 6.56). Zwischen dem klinisch, auch computertomographisch ermittelten cN-Stadium und dem pN-Befund ergeben sich oft Abweichungen. Das pN-Stadium liegt häufig um einen Grad höher. Somit ist die *Mediastinoskopie* zum präoperativen Nachweis von Lymphknotenmetastasen weiterhin von großer Bedeutung.

Bei den *kleinzelligen Karzinomen* wird wegen der im Zeitpunkt der Diagnose meist schon fortgeschrittenen Metastasierung *oft auf ein präoperatives Staging verzichtet* und lediglich nach „*limited*“ (auf eine Thoraxseite begrenzt) und „*extensive disease*“ eingeteilt. Jedoch wird nach abgeschlossener Chemotherapie ein sog. *Re-Staging* nach den oben angeführten Kriterien vorgenommen, um die evtl. Indikation zu einer sekundären kurativen Operation zu bestimmen. In solchen Fällen kann am Operationspräparat ein *Regressionsgrading R* durchgeführt werden, wobei *Grad 1* keine oder nur geringfügige, *Grad 2* eine inkomplette und *Grad 3* eine komplette Tumoregression ohne noch nachweisbares Tumorgewebe kennzeichnet. Typische *therapieinduzierte Tumornekrosen* sind von einem *Schaumzellsaum* und einem *vaskularisierten Granulationsgewebe* umgeben, sie entwickeln eine *randliche Fibrosie-*



**Abb. 6.56.** Metastasenwege der Lungenkarzinome in die thorakalen und zervikalen Lymphknoten in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors. A rechter Ober- und Mittellappen; B rechter Unterlappen; C linker Oberlappen; D linker Unterlappen. (Aus Müller et al.<sup>95</sup>)



**Abb. 6.57.** Schema wesentlicher lichtmikroskopisch nachweisbarer Veränderungen bei spontaner (links) und therapeutisch induzierter (rechts) Tumorregression kleinzelliger Bronchiolarkarzinome. (Aus Müller et al.<sup>95</sup>)

zung<sup>95</sup> (Abb. 6.57); sie können schließlich in weitgehend unspezifischer Vernarbung enden. Bei Obduktionen läßt sich durch von der üblichen Sektionstechnik abweichende *Horizontalschnitte durch das Mediastinum* ein besonders guter

Überblick über die mediastinale Lymphknotenmetastasierung und eine direkte *Vergleichsmöglichkeit mit Computertomogrammen* gewinnen (Abb. 6.58). In der Klinik wird häufig noch eine weitere, auf *klinische Allgemeindaten*, insbesondere Allgemeinzustand und Kräftezustand des Patienten gestützte Einteilung von prognostischer Relevanz (z. B. *Karnofsky-Index*) angewendet. Neuerdings wird ein auf Symptome, Allgemeinzustand und Ko-Morbiditätsfaktoren gestützter CSS- („clinical severity staging syndrome“) Index propagiert, dem Gleichwertigkeit mit dem TNM-System beigemessen wird, mit dem er kombiniert angewendet werden sollte<sup>44</sup>.

**Morphologie, Wuchsformen, Lokalisation**<sup>25, 53, 55, 92</sup> (Abb. 6.59 a–f). Bronchiolarkarzinome sind nach Obduktionsbeobachtungen in der *rechten Lunge etwas häufiger* (54,3 gegenüber 45,7%) entwickelt und befallen bevorzugt die *Oberlappen* (rechts 25,6, links 30%), weniger die *Unterlappen* (15,4 bzw. 15,7%) und den *rechten Mittellappen* (13,3%).

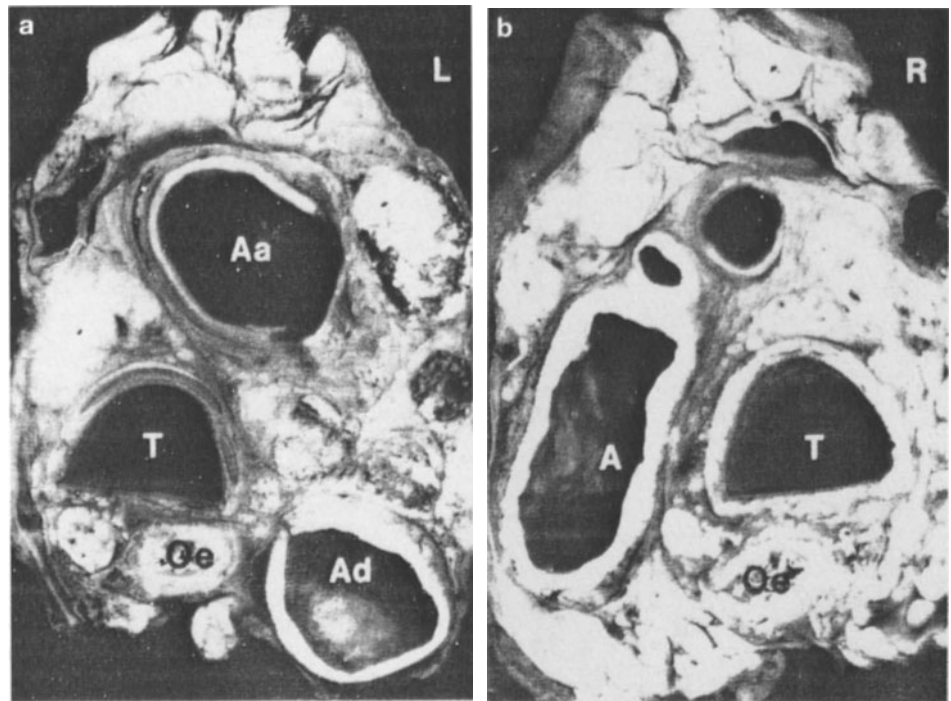
- **Zentrale (intermediäre) Karzinome:** Es überwiegt der zentrale bzw. intermediäre Sitz mit etwa 70%. *Ausgangspunkt* sind dabei v. a. die Teilungsstellen der Segment- und Subsegmentbronchien, seltener die Lappen- oder Hauptbronchien.

Die zentralen Tumoren führen früh zu *Ulzerationen in der Schleimhaut* mit der Folge initialer Blutungen und der Exfoliation von Tumorzellen. Sie liegen meist in bronchoskopisch gut einsehbarem Bereich. *Bronchusstenosen* führen zu nachgeschalteter Atelektase und Pneumonie. Die weitere Ausbreitung erfolgt *kontinuierlich* hiluswärts, intra-bronchial in polypöser Form und *lymphogen* in der Bronchialwand sowohl hilipetal zur Trachea als auch hilifugal in das zugehörige Lungengewebe. Einbrüche in den Herzbeutel können eine *Tumorperikarditis* zur Folge haben. Ausgedehnter geschwüriger Zerfall, etwa auch im Zuge der Therapie, kann zu *tödlicher Verblutung aus arrodieren Pulmonalarterien* führen.

- **Periphere Karzinome** werden in 20–30% gefunden und stellen sich *oft in Rundherdform* dar, ohne daß eine sichere Beziehung zu einem bestimmten größeren Bronchus nachgewiesen werden kann. Auch die *Narbenkarzinome* sind *in der Regel peripher* entwickelt.

Die peripheren Tumoren bleiben *länger asymptomatisch* und wachsen im allgemeinen auch langsamer. Der Tumor breitet sich öfter intraalveolär-pneumonisch aus. In großen Tumoren können sich *zentrale Nekrosen*, ggf. Kavernisierungen entwickeln. Es kommt aber auch *zentrale Vernarbung* vor, die eine Abgrenzung gegenüber Narbenkarzinomen erschwert, die sich um alte, z. B. tuberkulöse oder silikotische Narben oder Schwielenherde entwickeln und überwiegend *Adenokarzinome* sind. Subpleural entwickelte periphere Karzinome, die die Pleura durchbrechen und durch die Thorax-

**Abb. 6.58a,b.** Horizontal-schnitte durch das Mediastinum bei massiver paratrachealer, paraaortaler und paraösophagealer Metastasierung eines intermediären Bronchialkarzinoms des rechten Oberlappens eines 61jährigen Mannes. **a** Blick von kaudal in die Aorta ascendens (Aa) und descendens (Ad); **b** Blick von kranial in den Aortenbogen (A) und die supraaortalen Gefäßabgänge mit über 20 ipsi- und kontralateralen Metastasenherden. (Aus Müller et al.<sup>95</sup>)



wand in den axillären und supraklavikulären Raum vorwachsen, werden zu dem sog. *Pancoast-Typ* gerechnet. Bei der sog. *pseudomesotheliomatösen Wuchsform*<sup>59,87</sup> breitet sich der Tumor nahezu ausschließlich in der Pleura aus. Die Differentialdiagnose zum malignen Pleuramesotheliom kann äußerst schwierig sein (▷ Kap. Pleura). *Pleuraergüsse* treten als Folge einer Serosareizung oft schon auf, wenn der Tumor örtlich die Pleura erreicht; eine positive Zytologie ist dagegen meist erst bei ausgedehnter Pleuritis carcinomatosa zu erwarten.

- Am seltensten ist die *intraalveolär-pneumonische Form* mit 2–3%, deren Infiltrate ganze Lungenlappen ausfüllen können. Hier dominieren *Adenokarzinome*, v.a. das *bronchiolo-alveoläre Karzinom*. Bei allen rundherdartigen peripheren Karzinomen stellt sich die Frage der Abgrenzung gegenüber Metastasen.

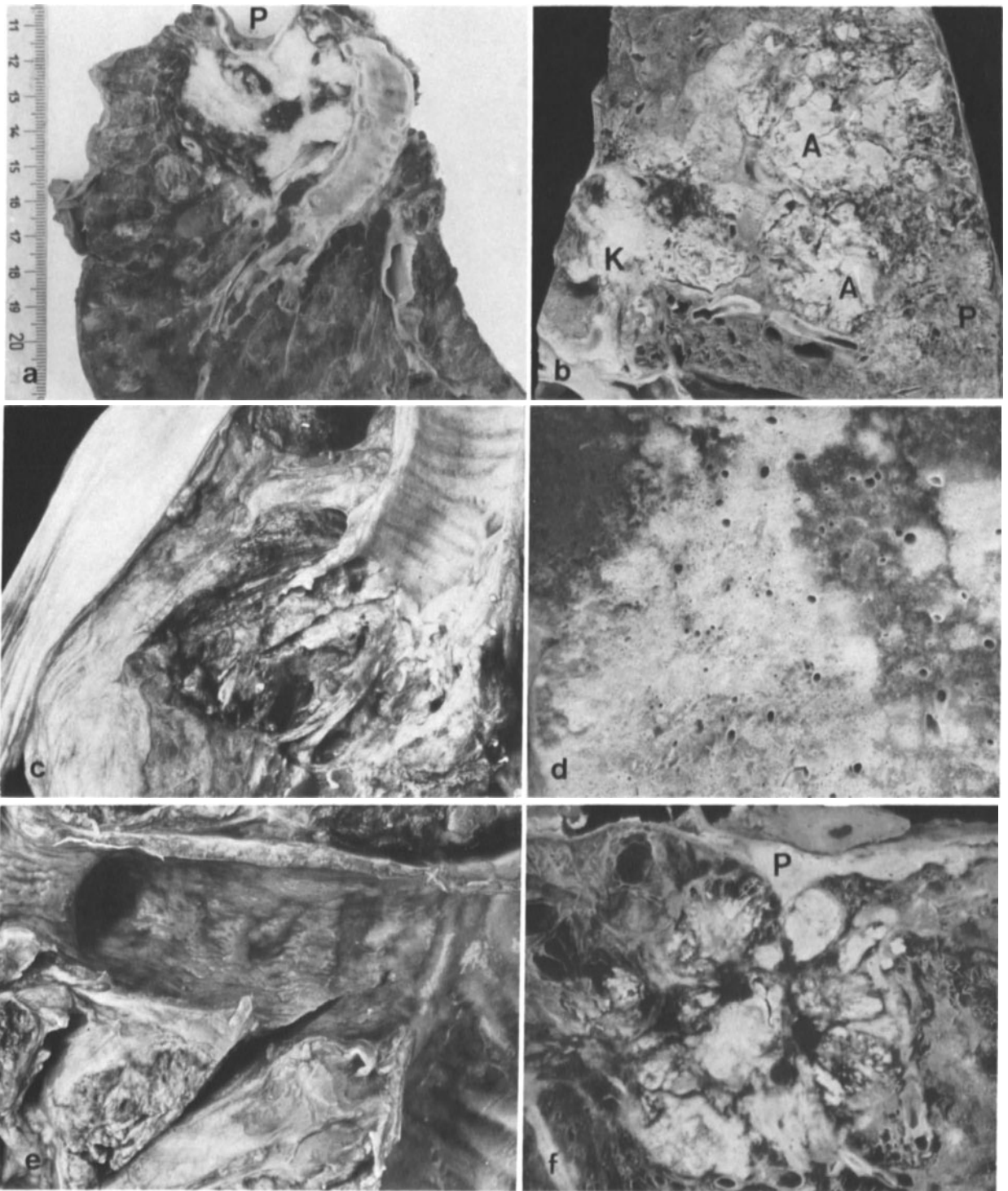
*Die Wuchsformen sind nur locker mit dem histologischen Subtyp korreliert.* Sie haben insgesamt Bedeutung für die Diagnostik, Komplikationen, Indikation zur operativen Therapie und Prognose.

**Histologische Klassifikation.** Untersuchungen aus zahlreichen Stellen operierter Tumoren, wie sie von verschiedenen Protokollen von Multicenter-Studien gefordert werden und in begrenztem Umfang auch für die Routinediagnostik zu empfehlen sind, sowie insbesondere die Fortschritte immunhistochemischer, elektronenmikroskopischer und molekularbiologischer Forschungen des letzten Jahrzehnts haben eine *ausgeprägte Heterogenität der Lungenkarzinome* erwiesen.

Differenzen zwischen der Typdiagnostik an den oft sehr kleinen biopsischen Proben und den späteren Operationspräparaten haben von klinischer Seite sogar dazu geführt, von einem „diagnostischen Fiasko“ zu sprechen<sup>120</sup>. Dennoch wird nach allgemeiner Vereinbarung die Tumortypisierung gemäß der Klassifikation der WHO auf die ausschließlich lichtmikroskopisch zu erhebenden Befunde gestützt. Es liegt in der Natur der Tumoren, daß das Tumorigradung und ggf. die Ermittlung weiterer auf immunhistochemische, zytometrische und molekularbiologische Methoden gestützter sog. Prognosefaktoren<sup>22,32,35,89,96,126</sup>, in einzelnen Fällen *sogar die für die therapeutische Weichenstellung wichtige Differenzierung zwischen kleinzelligen und nichtkleinzelligen Karzinomen* bei der Untersuchung kleiner Biopsien *mit einem Unsicherheitsfaktor belastet bleiben wird*. Die normale Vielfalt der Epithelien in der Lunge – zilienträgende und schleimbildende Zylinderzellen, Clara-Zellen, Basalzellen, neuroendokrine Zellen des APUD-Systems, surfaktantproduzierende Pneumozyten des Typ II – mag eine Ursache der in Lungentumoren besonders ausgeprägten Heterogenität sein.

Nach histologischen Kriterien werden unterschieden (Abb. 6.60 a–d):

- *Plattenepithelkarzinome* (ICD-O M-8070/3): Sie bilden je nach Differenzierungsgrad epidermisähnliche Epithelkomplexe, öfter als typisch geltende *Zwiebelschalenformationen*; vielfach sind *Interzellularbrücken* nachweisbar (Grünfilter). Die mittlere Kerngröße liegt bei 9, die Zellgröße um 14 µm. Charakteristisch sind Keratinbestandteile bis hin zur Bildung konzentrisch geschichteter *Hornper-*



**Abb. 6.59a-f.** Bronchiolarkarzinom, Wuchs- und Ausbreitungsformen. **a** Fortgeschrittenes Karzinom mit Einbruch in die Pleura (*P*) (Panocast-Typ). **b** Zentrales Karzinom (*K*) mit peripherer Ausbreitung (*A*) und poststenotischer Pneumonie (*P*). **c** Ulzeriertes zentrales Karzinom des Unterlappenbronchus mit Ausbreitung auf den Hauptbronchus. **d** Bronchiolo-alveoläres Karzinom

in pneumonieartiger Ausbreitung und unscharf begrenzten „wolkgigen“ Herden. **e** Lymphangiosarcoma (*helle Streifen und Flecken*) in der Schleimhaut des Hauptbronchus bis zur Hauptkarina. **f** Peripheres Karzinom der Lungenspitze im Bereich von Silikoseknötchen (Narbenkarzinom). Einbruch in die Pleura (*P*)



**Tabelle 6.15.** Häufigkeit der Subtypen des Bronchialkarzinoms im Vergleich zwischen früher klinischer Diagnose A<sup>21</sup>, einem größeren biotischen Untersuchungsgut B<sup>48</sup> und Obduktionsbefunden<sup>32</sup>

	A (approximativ)	B	C
Plattenepithelkarzinom	40%	36,3%	38,2%
hoch differenziert	6		16,0
mäßig differenziert	18		–
niedrig differenziert	16		22,2
Kleinzelliges Karzinom	20%	21,3%	40,4%
lymphozytenähnlich („oat cell“)	3		
intermediärer Typ	14		
Kombinationsform	3		
Adenokarzinom	20%	15,4%	6,7%
hoch differenziert	6		
mäßig differenziert	5		
niedrig differenziert	6		
bronchioloalveolär	3		0,4
Großzelliges Karzinom	20%	7,6%	14,3%
undifferenziert	19		
adenosquamös	1		
Alle Kombinationsformen	–	12,3%	–
Maligne Pleuramesotheliome	–	7,1%	–

len; minimale Mengen an intrazellulärem Muzin schließen die Diagnose nicht aus. Die Tumorzellen reagieren immunhistochemisch mit *Zytokeratinantikörpern*; eine *Dominanz der plattenepitheltypischen Keratine (CK5 und 6)* ist charakteristisch.

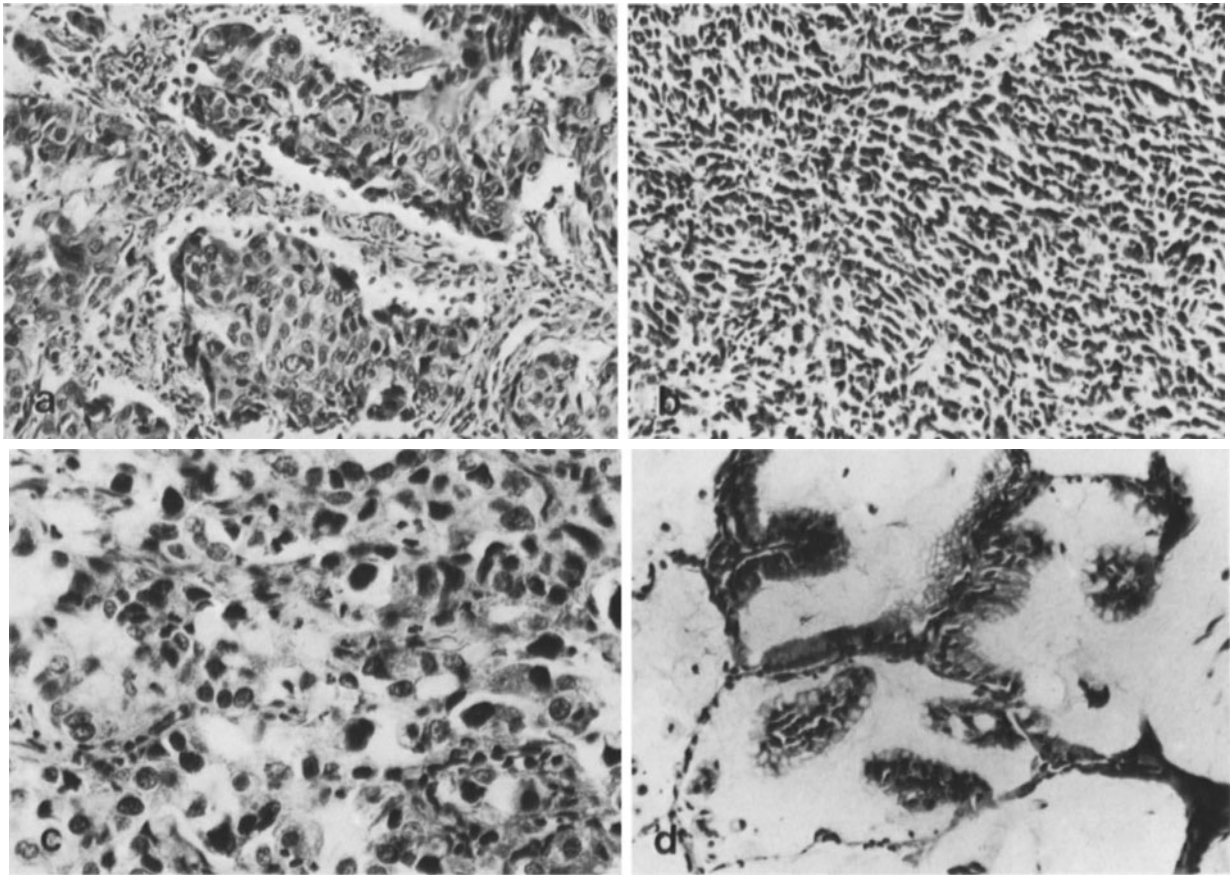
- **Adenokarzinome** (ICD-O M-8140/3) bilden atypische *drüsige Strukturen in tubulärer, azinärer oder papillärer Wachstumsform* und entwickeln sich häufiger *peripher*. Histochemisch sind *Schleimsubstanzen* oder *Sekretvakuolen*, vereinzelt auch *Psammonkörperchen*, nachweisbar. Die mittlere Kerngröße liegt bei 8,5, die Zellgröße um 13,2 µm. Auch hier werden nach den zellulären und geweblichen Merkmalen *3 Differenzierungsgrade* (dazu Gx) unterschieden, die recht gut mit deutlich unterschiedlichen Überlebenszeiten korrelieren. *Herdförmig plattenepithelial differenzierte Zellinseln* findet man etwa in der Hälfte der Fälle, noch häufiger polymorphe Strukturen und Riesenzellen. Der immunhistochemische *CEA-Nachweis* fällt im einzelnen *inkonstant*, quantitativ und qualitativ unterschiedlich aus. *Elektronenmikroskopisch* sind *mukosekretorische Granula*, *Sekretvakuolen*, ein kräftig entwickeltes *rauhes endoplasmatisches Retikulum* und *Mikrovilli* der Zytoplasmamembranen nachweisbar; besondere Hinweise geben apikale Sekretvakuolen auf die Herkunft von Clarazellen und der Nachweis von Lamellenkörperchen im Zytoplasma auf Zusammenhänge mit den Pneumozyten. Molekularbiolo-

gisch scheinen *K-, N- und H-ras-Onkogene* eine besondere Rolle zu spielen, wobei der Nachweis einer *Aktivierung des K-ras-Onkogens* auf eine *schlechte Prognose* hinweisen soll<sup>26,35</sup>.

Diagnostische Schwierigkeiten bestehen öfter in der *Abgrenzung primärer Tumoren gegenüber Metastasen extrapulmonaler Adenokarzinome*. Die Neigung zu frühzeitiger Gefäßinvasion führt leicht zu ausgedehnten zentralen Nekrosen, die in Vernarbung übergehen und zur Fehldiagnose von Narbenkarzinomen (▷ S. 696) führen können. Sie erklärt auch die verhältnismäßig schlechte Prognose durch *frühzeitige extrathorakale Metastasierung*, bevorzugt von *Hirnmastasen*.

Die *WHO-Klassifikation* erkennt neben dem *azinären* und dem *papillären Typus* der Adenokarzinome noch die *soliden schleimbildenden* und die *bronchioloalveolären Adenokarzinome* als Subtypen an.

- Die *soliden schleimbildenden Adenokarzinome* (ICD-O M-8481/3) sind in soliden Verbänden wachsende niedrig differenzierte Tumoren, deren Abgrenzung gegenüber anderen niedrig differenzierten, ggf. auch großzelligen Karzinomen schwierig sein kann. Der *obligatorische Nachweis intrazellulärer Schleimbildung* ist mit der *Muzinfärbung* zu führen, weil saure Mukopolysaccharide im Stroma vieler Tumoren vorkommen. Die Tumorzellen haben oft große Kerne mit prominenten Nukleolen.
  - Die *bronchioloalveolären Karzinome*, auch sog. *Alveolarzellkarzinome* (ICD-O M-8250/3) bilden Bänder zylindrischer Tumorzellen, die *auf den Wänden präexistenter Alveolargebiete* wachsen (Abb. 6.60d). Da dabei auch *pseudopapilläre Wucherungen* in die Alveolarräume vorkommen, können sich Überschneidungen mit den peripheren papillären Adenokarzinomen ergeben, auch bestehen differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei der *Abgrenzung gegenüber metastatischen Alveolarkarzinomen*, wie sie bei *Mikrokarzinomen z. B. des Magens oder des Pankreas* vorkommen. Die bronchioloalveolären Karzinome mit Schleimbildung breiten sich meist schneller aus als die Tumoren, die von vermutlich den *Clara-Zellen* nahestehenden *hochzylindrischen, nichtschleimbildenden Zellen* gebildet werden.
- Diskutiert wird das Vorkommen einer (*gutartigen*) *Variante als Alveolarzelladenom*<sup>128</sup>, ggf. mit Beziehungen zum „sklerosierenden Angiom“ (▷ S. 685).
- Die *großzelligen Karzinome* (ICD-O M-8012/3) werden von der WHO-Klassifikation noch als eigenständiger Typ geführt, obwohl es *zunehmend wahrscheinlicher* wird, daß es sich um *Varianten einerseits von Adenokarzinomen, andererseits in geringerem Ausmaß von Plattenepithelkarzinomen* handelt. Sie breiten sich in soliden Verbänden aus und werden von vorwiegend großkernigen, zytoplasmareichen Zellen gebildet, die Übergänge zu mehrkernigen Riesenzellen und Zylinderzellen aufweisen.



**Abb. 6.60a–d.** Bronchialkarzinom, histologische Formen. **a** Hochdifferenziertes nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom mit intraalveolärer „pneumonischer“ Ausbreitung. H.E. 150:1. **b** Kleinzelliges anaplastisches Karzinom („oat-cell Typ“). H.E.

150:1. **c** Polymorphes, teilweise groß- und hellzelliges Karzinom. H.E. 120:1. **d** Bronchiolo-alveoläres Karzinom von hohem Differenzierungsgrad mit Austapezierung der Alveolarwände und Schleimbildung. H.E. 120:1

Die Tumoren sind mitosenreich und weisen häufig Nekrosen und Blutungen auf. Als *Subtypen* gelten die sehr polymorphe *riesenzellige Variante* und das seltene *hellzellige Karzinom* mit großen Zellen und hellem oder schaumigem Zytoplasma, das ggf. schwierig gegen Metastasen von hypernephroiden Nierenkarzinomen abzugrenzen ist.

Die Tumoren sollten bei deutlich nachweisbarer Schleimbildung besser als *solide schleimbildende Adenokarzinome* geführt werden, während der Befund von Interzellularbrücken auf einen plattenepithelialen Zusammenhang hinweist. *Immunhistochemisch* ergeben sich hinweisende Unterschiede hinsichtlich der Reaktionen auf Zytoskelettproteine (*Keratin*), des epithelialen Membranantigens (*EMA*) und des karzinoembryonalen Antigens (*CEA*); auch *neuroendokrine Differenzierungen* kommen vor, die eine besonders schlechte Prognose anzeigen<sup>86, 108, 128</sup>. Im übrigen sind bei ausgiebigen Untersuchungen an Operations- bzw. Obduktionspräparaten von Adeno- oder Plattenepithelkarzinomen keineswegs selten großzellige Areale zu finden, was ebenfalls auf die genannten Zusammenhänge hinweist.

- Die *kleinzelligen Karzinome* (ICD-O M-8041/3) kommen in verschiedenen Formen und z.T. auch in Verbindung mit den übrigen nichtkleinzelligen Typen vor. Sie entwickeln sich bevorzugt *zentral*, oft manschettenförmig *peribronchial* und *perivascular*. Ihr *hohes Wachstumstempo* (mittlere Tumorverdopplungszeit um 55 Tage) bedingt eine *besonders schlechte Prognose* und führt dazu, daß im Zeitpunkt der Diagnose oft bereits eine ausgedehnte *Metastasierung* besteht („*extensive disease*“ ▷ S. 695); hierzu gehören auch die sog. *Mikrokarzinome*, bei denen der Primärtumor oft erst nach ausdauernder Suche gefunden werden kann. Andererseits reagieren die kleinzelligen Karzinome häufig gut auf eine *Chemotherapie* und ggf. *Bestrahlung*, so daß es zu *weitgehenden Remissionen* kommen kann, die unter Umständen eine angeschlossene *Resektionsbehandlung* „*im zweiten Zuge*“ nach *einem Re-Staging* möglich machen. Diese Besonderheiten gegenüber allen nicht-kleinzelligen Tumoren machen eine korrekte histologische Typdiagnose so wichtig, weil für die Klinik damit eine entscheidende therapeutische Weiche gestellt wird.

Unter den *Subtypen*, die sich übrigens hinsichtlich ihres klinischen Verhaltens nicht wesentlich unterscheiden, ist der histologisch lymphozytenähnliche

- *Oat-cell-Typ* (ICD-O M-8042/3) der häufigste. Die eiförmigen, ziemlich monomorphen Zellen sind mit im Mittel 9 µm Zelldurchmesser und 6–8 µm Kerndurchmesser *größer als Lymphozyten*. Sie haben *hyperchromatische Kerne* ohne deutliche Nukleolen und nur *spärliches Zytoplasma* und liegen in lockeren Haufen, können aber auch bandförmige Anordnungen oder Pseudorosetten um Gefäße bilden. Ein *Grading* wird *nicht durchgeführt*. Die *Diagnose* sollte aufrechterhalten werden, auch wenn gelegentlich *größere Zellen, vereinzelt Tubuli* oder *geringe Mengen muzinartiger Substanzen* vorkommen.
- Bei dem sog. *intermediären Typ* (ICD-O M-8044/3) liegen Zellen mit *ähnlicher Kernstruktur*, aber *reichlicherem Zytoplasma* und insgesamt *größerer Unregelmäßigkeit* vor; zwischen fusiformen und polygonalen Formen wird nicht mehr unterschieden. Bei etwa 20% der Kleinzeller kann man ausgedehntere *platteneitheliale* oder *adenoide Abschnitte* finden; es liegt dann der sog. *kombinierte Haferkornzelltyp* vor.

Histogenetisch bestehen *enge Beziehungen zu den endokrinen Zellen vom Kultschitzky-Typ (APUD-System)* und damit zu den Karzinoiden (▷ S. 702), so daß die kleinzelligen Karzinome als eine besonders maligne Variante der neuroendokrinen Tumoren gewertet werden. In über 90% der Zellen können *elektronenmikroskopisch neurosekretorische Granula* nachgewiesen werden. Klinisch ist die hohe Potenz zur *ektopischen Hormonbildung (paraneoplastische Syndrome* ▷ Bd. 4) bemerkenswert; auch *immunhistochemisch* können *hormonähnliche Substanzen* nachgewiesen werden. Für die praktische Diagnostik spielt die Reaktion auf *neuronenspezifische Enolase (NSE)* neben den *allgemeinen Epithelmarkern* eine wichtige Rolle<sup>22,84,89</sup>, wenn sie auch nicht für das kleinzellige Karzinom absolut spezifisch ist. Gleichzeitig nachweisbare *Muzinsubstanzen* kennzeichnen einen *amphikrinen Übergangstyp zu den Adenokarzinomen*.

**Metastasierung.** Die *Metastasierungsfrequenz* der Bronchialkarzinome ist *allgemein sehr hoch*, auch bei scheinbar noch lokalisierten Tumoren<sup>23</sup>. Die hohe Gesamtsterblichkeit der Bronchialkarzinompatienten wird im wesentlichen hierdurch bedingt. Auffällig ist eine verhältnismäßig geringe Rate primärer Lungenmetastasen (→ mediastinale Lymphknoten, → Veneneinbruch, → Lunge); diese treten vielmehr in erheblichem Umfange erst als tertiäre Metastasen bei ausgedehnter viszeraler Metastasierung auf. Bei den zentralen Tumoren ist die direkte Ausbreitung in das Mediastinum, auf den Ösophagus und Herzbeutel dagegen recht häufig. *Oft sind die Metastasen zum Zeitpunkt der Operation nicht bekannt*. So konnten bei primär

scheinbar kurativ operierten Patienten, die innerhalb eines Monats nach der Operation starben, bei der Obduktion *Fernmetastasen* in 17% der Fälle von Plattenepithelkarzinom und 63% der Fälle von kleinzelligem Karzinom, insgesamt bei 24%, und lokale Tumorrreste bei 35% nachgewiesen werden<sup>83</sup>. Ein ausgesprochener Organotropismus liegt nicht vor. *Leber, Skelett, Nebennieren, ZNS* und *Nieren* sind besonders häufig befallen<sup>70,97</sup>.

**Immunologischer Status.** Die *lymphozytäre Infiltration* des Tumorstromas, besonders auch die randlichen Abgrenzungen peripherer Karzinome, kann sehr unterschiedlich ausgebildet sein und einen gewissen Hinweis auf eine örtliche immunologische Abwehrreaktion geben. Nicht selten wird auch eine *sarkoidähnliche Reaktion in Lymphknoten* des Abflußgebietes gefunden; auch wird auf das Auftreten von *Langerhans-Zellen im Tumorstroma* geachtet. Die Beziehungen sind aber noch weitgehend ungeklärt<sup>78,82,110,124</sup>.

Versuche einer positiven therapeutischen Beeinflussung durch unspezifische Immunstimulation (BCG, *Corynebacterium parvum*) blieben ohne Erfolg.

**Paraneoplastische Syndrome bei Lungentumoren.** Bronchialkarzinome haben eine große Potenz zur *ektopischen Hormonbildung*, besonders nahezu aller Peptidhormone. Etwa 10% aller Tumoren sind aktiv, manche bilden mehrere Hormone<sup>23</sup>. Am häufigsten wird *ACTH* gebildet.

*Parathormon* wird fast ausschließlich von Plattenepithelkarzinomen gebildet, *Serotonin* und *melanozytenstimulierendes Hormon* kommen nur bei kleinzelligen Karzinomen vor, auch *Kalzitonin* und *antidiuretisches Hormon* werden fast nur von diesem Tumortyp gebildet. *Humanes Choriongonadotropin* und *Wachstumshormon* sind weniger an bestimmte Formen gebunden.

*Endokrine Störungen* und *paraneoplastische Syndrome* wurden bei bis zu 12% der Lungenkarzinompatienten beobachtet<sup>4,113</sup>. Unter den endokrinologischen Störungen kommt das *Cushing-Syndrom*, z.T. nur unvollständig, am häufigsten vor; beobachtet werden weiterhin Folgen einer Produktion von *Antidiuretin*, *Hyperkalzämiesyndrome*, *Hypoglykämie*, *Akromegalie*, *Gynäkomastie*, *Hyperthyroidismus* und *vermehrte Hautpigmentation* (u.a. *Acanthosis nigricans*.) *Störungen der Blutgerinnung* liegen der *Thrombophlebitis migrans* zugrunde. *Neuromyopathie*, *zerebelläre Degeneration*, *peptische Ulzera* und *Trommelschlegelfinger* sind andere Erscheinungen, die auf die Bildung physiologisch aktiver (*Kallikrein*, *Serotonin* u.a.) und immunologisch aktiver Substanzen zurückgeführt werden können<sup>100</sup>. Das volle typische Karzinoidsyndrom ist bei den Lungentumoren aber selten.

**Karzinoidtumoren** (ICD-O M-8240/3)

**Definition.** Karzinoide unterscheiden sich in ihrem klinischen Verhalten von den Karzinomen. Die scharfe Trennung von diesen ist aber nur bedingt gültig. Sie werden heute als *Karzinome niedrigen Malignitätsgrades* angesehen und stehen mit (relativ) gutartigem Verhalten am Anfang einer Reihe von Differenzierungen neuroendokriner Tumoren, die bis zum kleinzelligen Karzinom reicht<sup>142</sup>.

**Epidemiologie, Ätiologie.** Karzinoidtumoren sind mit 1–2% aller Tumoren *relativ selten* und treten in nahezu *allen Altersgruppen bei beiden Geschlechtern* etwa gleich häufig auf<sup>23,25,55,92</sup>. Das *mittlere Lebensalter* der Tumorträger von knapp über 40 Jahren liegt deutlich niedriger als bei den Bronchialkarzinomen.

Es besteht *keine Beziehung zum Zigarettenrauchen* oder anderen, in der Ätiologie des Bronchialkarzinoms eine Rolle spielenden Karzinogenen.

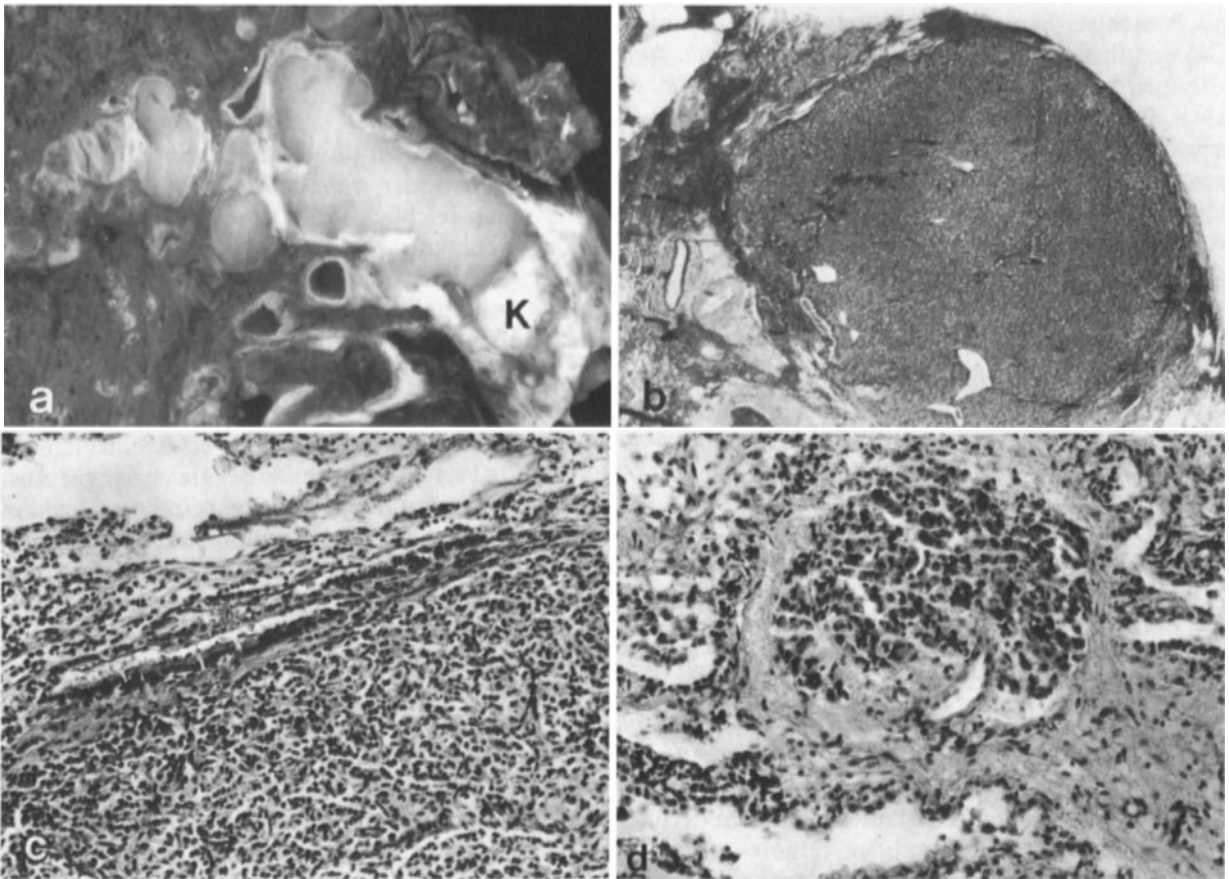
**Histogenese.** Die Zellen der Karzinoide weisen besondere *biochemische* und *ultrastrukturelle Merkmale* auf, die sie als *Tumoren des APUD-* („*amine precursor uptake and decarboxylation system*“-) Systems erscheinen lassen<sup>107,114</sup>. Als Ausgangspunkt kommen Zellen mit den charakteristischen *neurosekretorischen Granula* in Betracht, die in bronchialen Schleimdrüsen und in der Schleimhaut größerer Bronchien und Bronchiolen nachweisbar sind<sup>16</sup>. Die Tumoren können verschiedene biologisch aktive Substanzen produzieren, wobei allerdings nur selten typische klinische Syndrome auftreten (▷ S. 701), das sog. *Karzinoid-syndrom* noch am ehesten bei *Fällen mit Lebermetastasen*.

**Klassifikation.** Nach der Klassifikation von Gould<sup>142</sup> werden die *Bronchialkarzinoide* von den *gutdifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen* (z. T. auch als „*verwilderte*“ Karzinoide bezeichnet), den *intermediärzelligen neuroendokrinen* und den *kleinzellig-neuroendokrinen Karzinomen* unterschieden. Nach der Kernmorphologie und dem Ploidiegrad kann eine ähnliche Skala aufgestellt werden<sup>41,77</sup>. Als *prognostische Faktoren* wurden *typische/atypische Histologie, zytometrische Eu-/Aneuploidie, Tumorgroße, Gefäßbefall und Lymphknotenmetastasen* herausgestellt. In einer klinischen Studie von 68 operierten Patienten<sup>50</sup> hatten 11 bereits Lymphknotenmetastasen; es ergaben sich *5-Jahres-Überlebenszeiten* von 95 bzw. nur 75% und *10-Jahres-Überlebenszeiten* von 87 bzw. 46%.

**Morphologie.** Mikroskopisch haben die typischen Karzinoide einen *mosaikartigen alveolären oder trabekulären Aufbau* (Abb. 6.61 c), der durch ein ziemlich reichlich vaskularisiertes gleichmäßiges Bindege-

websgerüst betont wird<sup>131</sup>. Die teils polygonalen Zellen besitzen ein reichliches, teils granuläres und leicht eosinophiles, teils *helles Zytoplasma* und gleichmäßige ovale *Kerne mit meist deutlichen Nukleolen*. Mitosen sind selten. Nekrosen kommen kaum vor. *Argyrophile Granula* lassen sich *nicht regelmäßig* darstellen. Sie entsprechen den elektronenmikroskopisch nachweisbaren „*neurosekretorischen*“ *Granula*. Gelegentlich azinäre Strukturen und Schleimbildung kommen vor. Mehr *spindelzellige Abschnitte* können auch Palisadenstellungen der Kerne aufweisen. In manchen Tumoren findet man ein breiteres Gerüst aus hyalinierten Bändern; selten kommen dabei metaplastische Verknöcherung oder Amyloidablagerung vor.

- Das *zentrale Karzinoid* ist dem Sitz nach mit *etwa 90%* am häufigsten (Abb. 6.61 a). Es entwickelt sich in der Wand subsegmentaler oder größerer Bronchien und wächst polypoid in die Lichtung vor, die es schließlich nahezu vollständig verschließen kann. Bei gleichzeitiger Ausbreitung im Peribronchium entsteht eine Art *Sanduhrform*. Ausgangspunkt sind vermutlich die bronchialen Drüsen, zumal bei dieser Form auch herdförmig Schleimbildung auftreten kann. Das gewöhnlich intakte überkleidende Epithel zeigt oft Plattenepithelmetaplasie. Wegen der intakten epithelialen Bedekung fällt die *zytologische Diagnose meist negativ* aus. Die Tumoren sind gewöhnlich 2–4 cm groß. *Poststenotische Atelektase, Pneumonie* oder *Bronchiektasie* führen am häufigsten zur Diagnose. Die vollständige Exstirpation ist ausreichende Therapie. Die *Metastasierungsrate*, zunächst in die *regionalen Lymphknoten*, liegt unter 10%.
- Das *periphere Karzinoid* (Abb. 6.61 b) macht etwa 10% der *Karzinoidtumoren* aus. Es entsteht aus APUD-Zellen in der Schleimhaut kleiner Bronchien bzw. Bronchiolen und bildet fleischige, nicht gekapselte periphere Tumoren, die gelegentlich auch in der Mehrzahl oder in Verbindung mit multiplen „*Tumourlets*“ (s. unten) vorkommen. Im Gegensatz zu der zentralen Form werden hier häufiger *spindelige Zellformen*, auch *leichte Kernpolymorphie* und einige *Mitosen* gefunden; insgesamt ist die Pleomorphie aber nicht ausgeprägt. Die *Prognose* ist gleich wie bei dem zentralen Karzinoid. Wegen des peripheren Sitzes kann eine *einfache Keilexzision* ausreichend sein. Bei ausgeprägt spindelzelligen Formen ergibt sich die Differentialdiagnose zu mesenchymalen Tumoren. Die reich vaskularisierte „*endokrinoide*“ *Struktur*, der Nachweis argyrophiler Granula und entsprechende Immunhistochemie (Chromogranin) sind wichtige Hinweise. Gegenüber dem sehr selten diagnostizierten *pulmonalen Paragangliom* (ICD-O M-8680/1), dessen Existenz insgesamt nicht gesichert erscheint<sup>23</sup>, ist eine differentialdiagnostische Abgrenzung praktisch kaum möglich (Abb. 6.61 d).
- Der „*Tumourlet-Typ*“ des *bronchiolären Karzinooids* ist klinisch in aller Regel asymptomatisch.



**Abb. 6.61a–d.** Karzinoidtumoren. **a** Typische Lokalisation in großem hilusnahem Bronchus. Bronchostenose, poststenotischer Schleimstau und Bronchusektasie (zentrales Karzinoid). **b** Kleines peripheres subpleurales Karzinoid. H.E. 2,4:1. **c** Ausschnitt

aus **b**: Karzinoid von trabekulär-alveolärem Bau. H.E. 180:1. **d** Kleines interstitiell gelegenes Chemodektom. Zufallsbefund in einer Fibroselunge. H.E. 210:1

Die Tumoren werden gewöhnlich nur zufällig oder bei sehr gründlicher Untersuchung am Obduktionsmaterial nachgewiesen. Die meist sehr kleinen, gewöhnlich nur bis 3–4 mm großen Tumoren kommen häufiger in narbigen Bezirken vor, wo sie in Form von Nestern oder feinen Strängen ein infiltratives Wachstum vortäuschen können. Mikroskopisch haben die Tumorzellen öfter spärliches Zytoplasma und dichte Kerne. Es besteht aber keine Polymorphie, Mitosen oder Nekrosen fehlen.

Dieser Tumor ist in der WHO-Klassifikation<sup>131</sup> in der Gruppe der „verschiedenen Tumoren“ aufgeführt. Die Differentialdiagnose gegenüber einer Hyperplasie von Kulschitzky-Zellen bzw. Mikrokarzinoiden ergibt sich daraus, daß diese auf die Bronchiolarschleimhaut begrenzt sind.

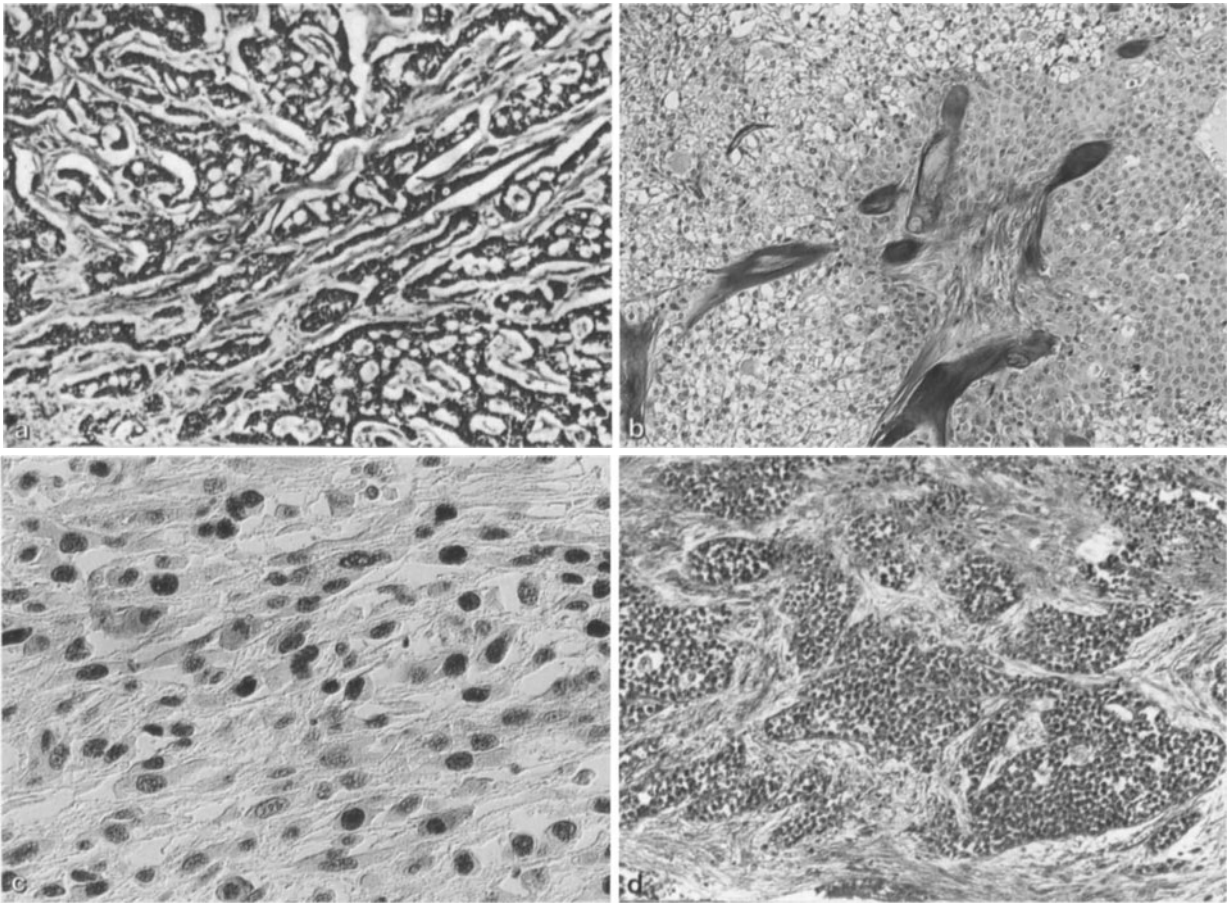
- Die atypischen Karzinoide (Klassifikation nach Gould<sup>142</sup> s. oben) zeigen einen ungleichmäßigen Aufbau, stärkere Zellpolymorphie mit Kernhyperchromasie und spärlichem Zytoplasma, reichlichere Mitosen und in größeren Tumoren auch Nekrosen und Einblutungen. In stark atypischen Karzinoiden kann die Differentialdiagnose gegenüber kleinzelligen Karzinomen mit spindeligen oder fusiformen

Kernen, bei den intermediärzelligen Formen gegenüber großzellig-undifferenzierten Karzinomen schwierig werden.

### Bronchialdrüsenkarzinom

Im Gegensatz zu den typischen Adenokarzinomen (▷ S. 699) handelt es sich hier um Tumoren, die typisch für die Speicheldrüsen sind<sup>131</sup>. Sie wurden früher teilweise zu den Adenomen gerechnet bzw. als besondere semimaligne Geschwülste aufgeführt. Es handelt sich jedoch nach heutiger Auffassung um Karzinome niedrigen Malignitätsgrades. Sie sind insgesamt selten; ihre Häufigkeit liegt um 0,5%.

- Das adenoid-zystische Karzinom (früher Zylindrom) (ICD-O M-8200/3) hat einen typischen kribriformen Bautyp; die Tumorzellen bilden schmale gangartige Strukturen, die öfter PAS-positives Sekret enthalten, oder breitere Stränge, in denen zystische Hohlräume auftreten, die dem Tumor ein siebähnliches Aussehen verleihen (Abb. 6.62a). Wie im Bereich der oberen Luftwege (▷ S. 535) wächst der Tumor auch im Lungenbereich lokal



**Abb. 6.62.** **a** Adenoid-zystisches Karzinom („Zylindrom“). Infiltratives Wachstum siebartig durchbrochener Tumorzellstränge in der Trachealwand. H.E. 80:1. **b** Mukoepidermoides Karzinom. Übergänge von plattenepithelialen zu schleimbildenden Anteilen, sklerosierte Gefäße im Tumor. 11jähriger Knabe. H.E. 100:1. **c** Wenig ausgeprägt differenziertes Karzinosarkom

Rundliche epithelähnliche und spindelige Zellformen, Mitose. Die hohe P53-Markierungsrate beider Zellkomponenten weist auf eine hohe Proliferationsrate und Malignität hin. 254:1. **d** Pulmonales Blastom. Pseudoglanduläre Strukturen. 29jähriger Mann. H.E. 100:1

weit infiltrierend und zerstörend. Seine Metastasierungsrate liegt unter der der gewöhnlichen Karzinome, ist aber höher als bei den Karzinoiden und mukoepidermoiden Karzinomen.

- Das *mukoepidermoide Karzinom* (ICD-O M-8430/3) ist in der Lunge selten; es wird von *schleimbildenden Zellen, Zwischenzellen* und *plattenepithelialen Epithelwucherungen* gebildet, die in Haufen oder Strängen auftreten, Interzellularbrücken aufweisen, aber nicht verhornen (Abb. 6.62 b). Der Tumor ist *differentialdiagnostisch* gegen adenosquamöse Karzinome (ICD-O M-8560/3) abzugrenzen; seine Zellen sind insgesamt viel regelmäßiger, infiltrierende Ausbreitung tritt nicht deutlich hervor; manche Autoren differenzieren noch eine regelmäßig metastasierende Variante hohen Malignitätsgrades<sup>23</sup>. Der Tumor wird auch schon im *Kindesalter* beobachtet<sup>64</sup>.
- An sonstigen Tumoren kommen sehr selten *maligne pleomorphe Adenome* (ICD-O M-8940/0) und *Azinuszelltumoren* (ICD-O M-8550/1) vor, die den entsprechenden Speicheldrüsentumoren gleichen<sup>23,131</sup>.

- *Bronchiale Onkozytome* (ICD-O M-8290/0) sollen nur dann diagnostiziert werden, wenn – im Sinne der ursprünglichen Namensgebung – die charakteristische *feingranulär-eosinophile Struktur* des Zytoplasmas auf einer *mitochondrialen Hyperplasie* beruht; in allen anderen Fällen dürfte der Tumor eher den Karzinoiden zuzurechnen sein<sup>23</sup>.

## Mesotheliale Tumoren (▷ Kap. Pleura)

### Verschiedenartige und unklassifizierte Tumoren

Hier sind gemäß WHO-Klassifikation<sup>131</sup> alle Tumoren einzuordnen, die nicht den übrigen Kategorien zugeordnet werden können. Es werden gutartige und bösartige unterschieden, die sämtlich *selten* sind.

## Benigne Tumoren

- Der *Klarzell-*(„Zucker“-)*tumor* (ICD-O M-8310/0) ist in seiner Histogenese unklar. Er entwickelt sich *peripher*, kann mehrere Zentimeter groß werden und ist durch ein *stark vaskularisiertes Stroma* und Zellen mit sehr reichlichem *hellem* oder leicht *eosinophilem feingranulärem Zytoplasma* gekennzeichnet, das massenhaft, auch noch nach Formalinfixation nachweisbar, *Glykogen* enthält<sup>23,81</sup>. Ein Teil der Tumoren zeigt immunhistochemisch *fokale* positive Reaktion auf *S-100-Protein*<sup>52</sup>. Ganz vereinzelt wurden Metastasen beobachtet.
- *Chemodektome* (*Paragangliome*, Abb. 6.61 d) (ICD-O M-8693/1) sind solide, 1–2 cm große, knötchenförmige, asymptomatische Tumoren und gleichen peripheren Karzinoiden (▷ S. 702); diagnostisch könnte ihre enge räumliche Beziehung zu Arterienwänden sein<sup>23,129</sup>. Die sog. *kleinen pulmonalen Chemodektome* treten multipel, oft in Verbindung mit Thromboembolien auf und sind in ihrer Herkunft ungeklärt. Chemorezeptorische Zellen sind für die menschliche Lunge nicht bestätigt; es stellt sich die Differentialdiagnose zu den „Tumourlets“ (▷ S. 702).
- *Teratome* (ICD-O M-9080/0) sind in der Lunge sehr viel seltener als im Mediastinum (▷ auch Hamartome, S. 685).

## Maligne Tumoren

- *Karzinom* (ICD-O M-8980/3) sind bösartige Tumoren mit bösartiger epithelialer und bösartiger mesenchymaler Komponente (Abb. 6.62 c), für die zur sicheren Diagnose die *Metastasierungsspotenz beider Komponenten* bewiesen sein sollte<sup>23</sup>. Meist liegt ein *Plattenepithelkarzinom* und ein *Fibrosarkom* vor. Die *Differentialdiagnose* gegenüber den spindelzellig differenzierten Plattenepithelkarzinomen, bei peripherem Sitz auch gegenüber *Mesotheliomen*, kann äußerst schwierig sein, sofern nicht spezifischere mesenchymale Differenzierungen (besonders chondrosarkomatöse) auftreten. Hilfreich kann die *Immunhistochemie* sein. Die Tumoren sind *sehr selten*. Sie wachsen oft *polypoid* in große Bronchien ein und sind grauweißlich, fleischig und fest. Die *Prognose* ist *schlecht*.
- Das *pulmonale Blastom* (Embryom, embryonales Karzinom) (ICD-O M-8981/3) besteht aus *unreifen* oder primitiven epithelialen und mesenchymalen (stromalen) Komponenten mit Differenzierungsrichtung zur pseudoglandulären Periode der Lungenentwicklung<sup>10,19,23,92,131</sup>. Der Tumor kann überwiegend *epithelial* oder *biphasisch* zusammengesetzt sein (Abb. 6.62 d). Dies wird auch durch *immunhistochemische* Befunde bestätigt, die positive Reaktionen mit *epithelialen* (KL1=gegen niedermolekulare Keratine, EMA=epitheliales Membranantigen) und *mesenchymalen Markern* (Vi-

mentin=Zytoskelettprotein vorwiegend in mesenchymalen Zellen, teilweise auch *Desmin*=Zytoskelettprotein in Muskelzellen, *S-100-Protein* an knorpelähnlichen Zellkomplexen, F VIII RAG=Gefäße) ergaben<sup>26</sup>; die Reaktion auf *CEA* blieb dagegen *negativ*.

Der Tumor ist *sehr selten*. Er tritt besonders im *1. und 6. Lebensjahrzehnt* bevorzugt bei *Männern* auf. Es handelt sich meist um *recht große periphere Tumoren* von eher weicher Konsistenz, durchsetzt von Nekrosen. Maligne epitheliale und mesenchymale Strukturen treten auf, die an Nephroblastome erinnern können; gelegentlich kommen auch Differenzierungen zu *Knorpel*, *Knochen*, *fibrösem Gewebe* sowie *glatter* oder auch *querestreifiger Muskulatur* vor. Der Tumor metastasiert häufig und hat einen *hohen Malignitätsgrad*. *Differentialdiagnostisch* müssen *Metastasen* eines Nephroblastoms, ggf. bei vorwiegend drüsig differenzierten Tumoren Adenokarzinome (positive gegenüber negativer Reaktion gegen *CEA*) ausgeschlossen werden.

- *Maligne Melanome* (ICD-O M-8720/3) kommen in den *tiefen Luftwegen* nur *sehr selten* vor. Sie gehen von der Bronchialschleimhaut aus.

## Lymphomatosen und maligne Lymphome

Auch auf dem Gebiet der lymphatischen Proliferationen, die primär in den Lungen entstehen und diese sekundär befallen können (Abb. 6.63), haben sich unter dem Einfluß der modernen Untersuchungsmethoden neue Aspekte ergeben<sup>98</sup>. Sie können von den *hilären* und *intrapulmonalen peribronchialen Lymphknoten*, dem *bronchus-assoziiertem Gewebe* (*BALT*, ▷ S. 553), *peripheren lympho-retikulären Zellhaufen* und den *interstitiell verstreuten Lymphozyten* ausgehen. Dabei verhalten sich die peribronchialen zentral lokalisierten und voll organisierten Lymphknoten wie die übrigen Lymphknoten des Organismus, reagieren aber bei den intrathorakalen lymphatischen Erkrankungen selten allein. Eine *Klassifikation* der vorkommenden Erkrankungen ist in Tabelle 6.16 gegeben. Sie lassen sich im allgemeinen mit der *konventionellen Histologie* diagnostizieren; spezielle Untersuchungstechniken sind insbesondere für die *Immuntypisierung maligner Lymphome*, für die Unterscheidung zwischen *guratigen*; und *malignen* Erkrankungen und die *Differentialdiagnose* maligner Neoplasien erforderlich, sofern auch anderweitige Tumoren in Betracht kommen (Weiteres ▷ 98).

## Benigne Lymphoproliferationen

- *Hyperplastische intrapulmonale Lymphknoten*: Sie treten besonders *subpleural* in den Mittel- und Untergeschossen auf, wo sie gelegentlich biopsiert

**Tabelle 6.16.** Klassifikation pulmonaler lymphoproliferativer Erkrankungen. (Nach Myers u. Kurtin<sup>98</sup>)*Benigne lymphoproliferative Prozesse*

- Lymphoide Hyperplasien
  - intrapulmonaler Lymphknoten
  - follikuläre Bronchitis/Bronchiolitis
  - diffuse lymphoide Hyperplasie
- Benigne lymphozytäre Angiitis und Granulomatose
- Pseudolymphome
- Lymphozytäre interstitielle Pneumonie

*Maligne lymphoproliferative Prozesse*

- Primäre pulmonale Lymphome
    - Non-Hodgkin-Lymphome
      - Low-grade (small lymphocytic) Lymphome
      - Intermediate/high-grade Lymphome
        - Lymphomatoide Granulomatose
        - Intravaskuläre Lymphomatose
    - M. Hodgkin
  - Sekundäre pulmonale Lymphome/Leukämien
  - Sonstige Erkrankungen
    - Multiples Myelom/Plasmozytom
    - Maligne Histiozytose
- 
- Lymphoproliferative Posttransplantationsveränderungen
  - Lymphoide Infiltrate bei anderweitig immunsupprimierten Patienten

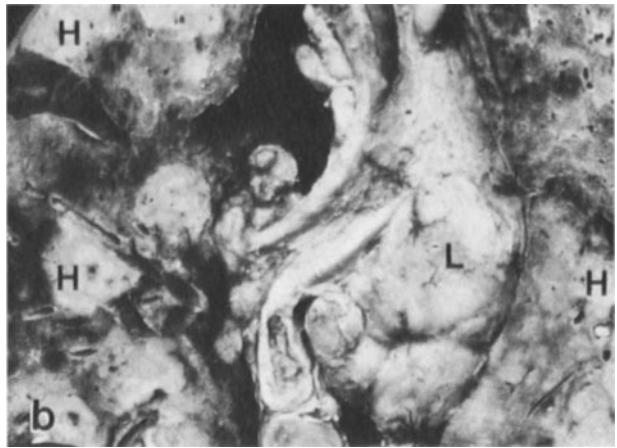
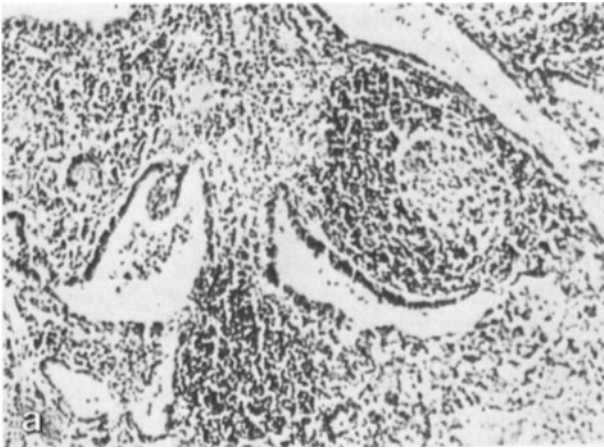
werden; betroffen sind vor allem *Männer mittleren Lebensalters*, besonders *Raucher*, aber auch *Arbeiter in Staubberufen*; auch hyalinisierte silikotische Knötchen kommen vereinzelt vor.

- *Follikuläre Bronchitis/Bronchiolitis*: Es handelt sich am häufigsten um eine *reaktive Hyperplasie* bei chronischer Entzündung (▷ S. 567, 570). Primär treten diese Veränderungen wesentlich seltener auf und sind dann meist Begleiterscheinungen einer *Systemerkrankung (rheumatische Arthritis, Sjögren-Syndrom)*, Ausdruck einer Hypersensitivitätsreaktion (mit Eosinophilie) oder Teilerkrankung einer Immundefizienz; seltene Fälle von in der Kindheit manifestierter familiärer Erkrankung wurden beobachtet<sup>28</sup>; die Differentialdiagnose gegenüber der diffusen Hyperplasie und der lymphozytären interstitiellen Pneumonie, zu der Übergänge bestehen können, ergibt sich aus der bronchiolozentrischen Anordnung und dem Fehlen alveolarseptaler Infiltrate.
- *Diffuse lymphozytäre Hyperplasie*: Die Infiltratordnung bleibt *herdförmig-bronchiolozentrisch*, doch bestehen ausgedehntere *peribronchioläre alveoloseptale Infiltrate*, die sich ausdehnungsmäßig gegenüber den diffuseren Infiltraten der *lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP, s. unten)* unterscheiden sollen (von der sie andere Autoren nicht abtrennen); sie soll speziell bei Patienten mit *Sjögren-Syndrom* und bei HIV-Infizierten vorkommen; die Differentialdiagnose gegenüber lymphozytären Lymphomen ergibt sich aus der Kombination von Lymphozyten und Plasmazellen im Infiltrat

sowie dem häufigen Auftreten von Reaktionszentren, gelegentlich kleinen epitheloiden Granulomen.

- *Benigne lymphozytäre Angiitis und Granulomatose (ICD-O M-9766/1)*: Das Vorkommen dieser Entität, gebildet von peribronchiolären und perivaskulären Infiltraten aus großen und kleinen sowie plasmazytoiden Lymphozyten und Plasmazellen<sup>119</sup>, wird *bestritten*<sup>24,98</sup>, zumal einige der ursprünglichen Fälle im weiteren Verlauf anderweitig diagnostiziert wurden; es wurde auch vermutet, daß es sich in einigen Fällen um die „benigne“ *Form angiozentrischer T-Zelllymphome (lymphomatoide Granulomatose, ▷ S. 708)* handele.
- *Pseudolymphom (SNOMED M-72290)*: Ihr Vorkommen wird *bestritten*, zumindest sind echte Pseudolymphome außerordentlich selten<sup>98</sup>. Sie sollen meist *asymptomatische solitäre knotenförmige Herde* oder *umschriebene Luftraumverschattungen* bilden, während es sich bei multiplen derartigen Herden meist um niedrigmaligne Lymphome handele; die Exzision führt zur Heilung, sehr selten machen Rezidive eine erneute Exzision erforderlich; histologisch liegen *polymorphe Infiltrate aus kleinen Lymphozyten und Plasmazellen* mit z.T. erheblicher zentraler *Vernarbung* und *Fibrose* vor, es sind kräftige *Sekundärfollikel* entwickelt, die Infiltrate laufen randlich in angrenzende Alveolarsepten aus; die *Differentialdiagnose* zu kleinzellig-lymphozytären Lymphomen kann sehr schwierig, lichtmikroskopisch ohne immunhistochemische Analyse u.U. möglich sein<sup>75,98</sup>; in einzelnen Fällen wurde eine Verbindung mit *Sjögren-Syndrom* oder *systemischem Lupus erythematodes* nachgewiesen.
- *Lymphoide interstitielle Pneumonie*: Das ursprünglich bei den interstitiellen Pneumonien (LIP) beschriebene Krankheitsbild (▷ S. 636) wird heute *HIV-Infektionen* und bei HIV-Negativen verschiedenen immunologisch bedingten Erkrankungen (*Sjögren-Syndrom, chronisch-aktive Hepatitis, primäre biliäre Zirrhose, Hashimoto-Thyreoiditis*) zugeordnet; betroffen sind vorwiegend Patienten im *5.–7. Lebensjahrzehnt*, überwiegend *Frauen*; meist bestehen Symptome einer *Lungenfibrose*, in über 90% liegt eine *Dysproteinämie* vor; in manchen ungünstig verlaufenden Fällen scheint von vornherein ein *malignes Lymphom* vorzuliegen. Bei den HIV-Patienten bestehen fließende Übergänge zu den übrigen lymphoproliferativen Prozessen. *Histologisch* bestehen *diffuse interstitielle Infiltrate aus kleinen Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten*, wobei nichtnekrotisierende lockere *Granulome* und *Sekundärfollikel* entwickelt sein können (Abb. 6.63 a). Die *differentialdiagnostische Palette* ist breit und umfaßt bei *Nicht-HIV-Infizierten* Hypersensitivitätspneumonien, Pseudolymphom, Infiltrate lymphatischer Leukämie, multiples Myelom und besonders kleinzellige lymphozytäre Lymphome, die sich durch mehr fleckförmige und den





**Abb. 6.63a,b.** Lymphome. **a** Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP); Pseudolymphom? Dichte lymphozytäre Infiltration der Septen mit Fokellbildung (keine chronische Lymph-

adenose). H.E. 150:1. **b** M. Hodgkin. Massiver Befall der Lymphknoten (L) und ausgedehnte Lungenbeherdung (H)

Lymphbahnen folgende Infiltrate unterscheiden, während im Falle einer bekannten *HIV-Infektion* auch infektiöse Prozesse durch Pneumozystis, Viren oder Mykobakterien ausgeschlossen werden müssen, aber auch unspezifische interstitielle Pneumonien ohne Nachweis eines speziellen Pathogens, die z.T. Zeichen einer diffusen alveolären Schädigung aufweisen.

### Maligne Lymphome (ICD-O M-9590/3)

In den Lungen wird das *gesamte Spektrum der malignen Lymphome* beobachtet, überwiegend als *sekundärer Befall*, doch wird auch eine *primäre Entwicklung* anerkannt, wenn zunächst der Hauptsitz in der Lunge nachweisbar ist<sup>26,98</sup>; meist besteht eine allgemeine Ausbreitung. Die *Klassifikation* kann in der gebräuchlichen Form erfolgen (z.B. *NCI-Working Formula*<sup>101</sup>). Als Subklassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome (▷ Tabelle 6.16) wird aus praktischen Gründen gewöhnlich in *kleinzellige lymphozytäre Lymphome* und *anderweitige (gemischtzellige, großzellig-lymphoblastische) Lymphome* eingeteilt, zu denen meist auch die Fälle von *lymphomatoider Granulomatose (T- und B-Zelllymphome)* gerechnet werden; eine „*vasculitische*“ Komponente beruht wahrscheinlich auf einer Invasion des Lymphoms in die Gefäße.

Ein *neuer Klassifikationsansatz* wurde für die primär-pulmonalen extranodalen Lymphome, die bis zu 40% der pulmonalen Lymphome ausmachen und sich hinsichtlich ihrer Genetik, ihres Antigenprofils und klinischen Verhaltens von den nodalen Lymphomen unterscheiden, mit der Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasma (*REAL-Klassifikation*<sup>152</sup> erarbeitet (Näheres dazu ▷ S. 708).

- *Kleinzellig-lymphozytäre (low grade) Lymphome* (ICD-O M-9670/3): Sie machen *über 80% der primären pulmonalen Lymphome* aus und schließen auch die Fälle mit plasmazytischer Differenzierung, die

Lymphome des mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT) und monozytoide B-Zelllymphome ein<sup>58</sup>. Befallen werden hauptsächlich *Patienten im 6. Lebensjahrzehnt* bei leichtem Überwiegen von *Frauen*, etwa ein Drittel ist im Zeitpunkt der Erkrankung asymptomatisch; ein *Sjögren-Syndrom* oder eine *Makroglobulinämie Waldenström* können vorausgehen, meist liegen *solitäre Herde* vor; ein Lymphknotenbefall fehlt gewöhnlich, Knochenmarkbefall ist selten; die *Prognose* (Exzision, ggf. immunsuppressive Therapie) ist *gut*, die Rate kompletter *Remissionen* liegt über 50%.

*Histologisch* liegt ein *dichtes lymphoides Infiltrat* mit peribroncho-vaskulärer und intralobulär-septaler sowie häufig pleuraler Ausbreitung vor, Gefäß- oder Knorpelinvasion kommen vor. Das Infiltrat wird *relativ monomorph* von *kleinen Lymphozyten* gebildet, *plasmazytäre Differenzierungen* (mit PAS-positiven intranukleären Einschlüssen) findet man bei etwa einem Drittel der Fälle, in 10–15% Übergänge zu *großzelligem Lymphom* mit wahrscheinlich schlechterer Prognose; *Sekundärfollikel* treten *selten* auf; herdförmige intraluminale Organisation und Fibrose kommen vor. *Immunhistochemisch* handelt es sich *durchweg um B-Zelltumoren*; bei plasmazytoider Differenzierung weist der immunhistochemische Nachweis polytypischer Plasmazellen (Leichtketten-Reaktion) auf eine *reaktive plasmazelluläre Begleitinfiltation* hin, schließt aber die Diagnose Lymphom nicht aus; zentrozytische Genese ist selten<sup>75,98</sup>.

- *Intermediate/high grade Lymphome*: Sie machen nur einen *kleinen Teil der primären pulmonalen Lymphome* aus, von denen zudem einige aus der Gruppe der Low-grade-Lymphome hervorgehen; meist sind auch schon anderweitige Regionen betroffen, fast alle Patienten sind symptomatisch (Dyspnoe und Husten). *Solitäre* oder *multiple Her-*

de sind entwickelt; in den Herden treten *Nekrosen*, gelegentlich bis zur *Kavernisierung* auf; häufiger kommt es zur Entwicklung von *Pleuraergüssen*; die *Prognose* ist schlechter. Die lichtmikroskopische Differentialdiagnose ist über die Feststellung eines malignen Tumors hinaus begrenzt und bedarf in der Regel – auch gegenüber dem M. Hodgkin und niedrigdifferenzierten Karzinomen – immunhistochemischer Techniken<sup>26,98</sup>.

- **Lymphomatoide Granulomatose** (ICD-O M-9766/1): Obwohl es sich um ein malignes Lymphom handelt, wird wegen bestimmter Eigenheiten (▷ S. 646) doch im allgemeinen an dieser Bezeichnung festgehalten, ggf. im Zusammenhang mit der Diagnose Lymphom speziell auf diese Form zusätzlich hingewiesen<sup>98</sup>. Betroffen sind überwiegend Männer im 5.–6. Lebensjahrzehnt. Man findet 1–5 cm große, zentral *nekrotische Lungenherde*, die später zu *größeren Infiltraten* zusammenfließen können; neben Husten und Dyspnoe bestehen oft Schwäche, Fieber und Gewichtsverlust; häufig finden sich *noduläre Hautherde*. Die *Prognose* ist *schlecht* mit etwa 60% Todesfällen bei mittlerer Überlebenszeit von einem Jahr, jedoch wird über Erfolge einer aggressiven Chemotherapie berichtet. *Histologisch* findet man in dem polymorphen Infiltrat aus *kleinen Lymphozyten*, *Plasmazellen*, einigen *neutrophilen* und *eosinophilen Granulozyten* unterschiedlich zellreiche *atypische große immunoblastenartige Zellen* mit vesikulären Kernen und großen Nukleolen, auch multinukleär *ähnlich Sternberg-Reed-Zellen*. Charakteristisch ist die *dichte Infiltration von Arterien und Venen ohne Gefäßwandnekrosen*. Der Wert einer auf der Häufigkeit des Auftretens großer atypischer Zellen und Atypien der kleinen und mittelgroßen Lymphozyten beruhenden Gradierung als Prognosefaktor und Therapiehinweis<sup>26,98</sup> erscheint unsicher. Die *Immunphänotypisierung* ergibt in nahezu allen Fällen einen *reifen T-Zelltyp* wie die sog. *peripheren T-Zell-Lymphome*. Eine *differentialdiagnostische Abgrenzung* ist gegenüber der *Wegener-Granulomatose* (gemischtzellig, Vaskulitis mit fokalen Gefäßwandnekrosen) und dem *M. Hodgkin* (Sternberg-Reed-Zellen) zu führen; sie kann gegenüber anderen Lymphomtypen schwierig sein, weil eine lymphozytäre Gefäßinvasion auch bei anderen Lymphomen beobachtet wird. Von Interesse ist schließlich die schon von Liebow vermutete ätiologische *Beziehung zu dem Epstein-Barr-Virus*; mittels der Polymerase-Kettenreaktion konnten EBV-DNA-Sequenzen bei 21 von 29 Fällen lymphomatoider Granulomatose nachgewiesen werden.
- **Intravaskuläre Lymphomatose (angiotropes Lymphom)** (ICD-O M-9712/3): Die früher als *maligne Angioendotheliomatose* bezeichnete Erkrankung ist eine seltene Form *maligner Lymphome* mit *exquisit intravaskulärer Ausbreitung*. Die Patienten weisen meist eine *Allgemeinsymptomatik* sowie *Haut- und*

*ZNS-Läsionen* auf; seltener sind Fälle vorwiegender Lungensymptomatik mit diffusen interstitiellen Infiltraten. Die charakteristischen vorwiegend intraluminalen perivaskulären Infiltrate *großer, atypischer lymphoider Zellen* treten meist nur herdförmig an Arteriolen, Kapillaren, Venolen und auch Lymphgefäßen auf; die *großen Tumorzellen* weisen häufig *Mitosen* auf, färben sich positiv mit *leucocyte common Antigen (CD45)* an (DD gegen Karzinom-/Sarkometastasen) und erweisen sich ganz überwiegend als B-Zell-Lymphome.

- **M. Hodgkin** (ICD-O M-9650/3): Eine *Lungenmitbeteiligung* bei M. Hodgkin ist mit etwa 40% häufig, *primär pulmonale Manifestation* ist dagegen selten<sup>98,112</sup> (Abb. 6.63 b); *Frauen* sind etwas häufiger betroffen, besonders *im 3. und wieder im 7. Lebensjahrzehnt*. Husten und oft Allgemeinbeschwerden sind typisch, Dyspnoe und Hämoptysen selten. *Röntgenologisch* erscheinen solitäre oder multiple, meist knotenförmige, öfter auch kavernisierte Herde bevorzugt in den Oberlappen. Die *Prognose* ist *zweifelhaft*, als *ungünstig* erscheinen multiple Herde, Bilateralität, Kavernisierung und bestehende allgemeine Krankheitssymptomatik. *Histologisch* herrschen der *nodulär-sklerosierende* und der *Mischtyp* vor. Außerhalb der Herde findet man öfter polymorphe Infiltrate in lymphangischer Ausbreitung, in Bronchus-Gefäßsträngen kommen *bronchiale* und *vaskuläre Invasion* vor, die *Pleura* ist nahezu regelmäßig befallen, nicht nekrotisierende *Granulome* sind gelegentlich zu finden. *Diagnostisch* sind die *Sternberg-Reed-Zellen*. Bei der gelegentlich schwierigen *Differentialdiagnose* gegenüber anderen malignen Lymphomen ist die *Immunhistochemie* hilfreich: die *Hodgkin-Zellen* des nodulär-sklerosierenden, gemischten und lymphozytenarmen Typs sind bei leucocyte common Antigen (*CD45*) *negativ*, dagegen für *CD15* und *CD30* *positiv* darstellbar (Tabelle 6.17).

**Primär-pulmonale Lymphome nach der REAL-Klassifikation.** Als Ausgangspunkt wird das *bronchus-assoziierte lymphatische Gewebe (BALT)* angesehen. Dieses wurde in Übereinstimmung mit dem sonstigen mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) erstmalig 1973 definiert<sup>156</sup>. Der revidierte Klassifikationsansatz wurde von der Internationalen Lymphoma Study Group erarbeitet<sup>152</sup>, dabei wurden die bereits erkannten Beziehungen der niedrigmalignen B-Zell-Lymphome des Gastro-Intestinaltraktes zum GALT<sup>157</sup> sowie Ergebnisse früherer Untersuchungen an primär-pulmonalen Lymphomen<sup>154,155</sup> berücksichtigt.

Maligne Lymphome des MALT-Typs kommen vor allem im *Magen* (etwa 50%), weiterhin in *Speicheldrüsen*, *Schilddrüse*, *Thymus*, *Orbita*, *Harnblase*, *Mamma*, *Mundhöhle* und *Lungen* vor. Es handelt sich überwiegend um *niedrig-maligne B-Zell-Neoplasien*, die als *extranodale Formen* von *Marginalzonen-B-Zell-Lymphomen* angesehen werden. Sie bleiben of-

**Tabelle 6.17.** Am Paraffinschnitt durchführbare immunhistochemische Reaktionen zur Differentialdiagnose und zur Phänotypisierung maligner Lymphome. (Aus Myers u. Kurtin<sup>98</sup>)

Antigen (Antikörper)	Karzinome	Maligne Lymphome	M. Hodgkin
Zytokeratin	+	–	–
EMA	+	± (anapl. großzell. Lymph.)	± (vorw. lyzyt. Typ)
CD45 (LCA)	–	+	–
CD20 (L26)	–	+ (B-Zell-Typ)	+ (vorw. lyzyt. Typ, ca. 20% sonst. Typen)
CD43 (leu22)	–	+ (T-Zell-Typ, einige niedriggradige B-Zelllymphome)	–
CD45RO (UCHL-1)	–	+ (T-Zell-Typ)	–
CD30 (BerH2)	±	+ (anaplastisch-großzell. Typ)	+
CD15 (LeuM1)	+	–	+

fenbar wegen eines *ausgeprägten homing-Verhaltens* des neoplastischen Zellklons meist auf das *Ursprungsorgan* begrenzt und weisen vielfach *sehr lange Verläufe*, in rund 80% von über 10 Jahren, auf; die Verwendung des Begriffes Pseudolymphom wird jedoch verworfen. *Übergänge in hochmaligne Formen* kommen vor, wobei charakteristischerweise oft niedrigmaligne Anteile erhalten bleiben.

In einer jüngst erschienenen Studie<sup>153</sup> wurde die Anwendung der *REAL-Klassifikation an 24 Fällen primärer pulmonaler B-Zell-Lymphome vom MALT-Typ* unter ausführlicher Berücksichtigung der morphologischen, biologischen und klinischen Kriterien dargestellt. Bei insgesamt 13 Männern und 11 Frauen im Alter zwischen 32–92 (Mittel 61,5) Jahren lagen 20mal niedrigmaligne, 3mal gemischt niedrig- und hochmaligne, 1mal hochmaligne Formen vor; hiläre Lymphknoten waren nur 2mal, andere Anteile des MALT 1mal (Magen) mit befallen. *Histologisch* handelte es sich meist um knotige Konglomerate *follikulärer lymphatischer Strukturen*, überwiegend klein- bis mittelgroßzellig, zusammengesetzt aus kleinen Lymphozyten, zentrozytenähnlichen Zellen mit Übergängen zu größeren monozytoiden B-Zellen, plasmazytoiden Zellen und Plasmazellen. *Diffus wuchernde Tumoren* bestanden dagegen überwiegend aus polymorphen mittelgroßen bis großen zentroblastisch und immunoblastisch differenzierten Zellformen und wiesen eine hohe Wachstumsfraktion auf. Bei den follikulären Formen breiteten sich die Tumoren teils in der Marginalzone reaktiver Follikel mit Kolonisation einzelner Keimzentren aus, teils waren aber die präexistenten follikulären Strukturen auch vollständig überwachsen, wobei sich nur noch das Maschenwerk follikulärer dendritischer Retikulumzellen darstellen ließ. Besonders *charakteristisch* ist die *Ausbildung lymphoepithelialer Strukturen*, teils in Form einzelner Gruppen lymphatischer Zellen im respiratorischen Epithel, teils als ausgedehnte Durchsetzung des aufgesplitterten Epithels mit lymphoiden Tumorzellen. Die Herkunft von *Marginalzonenzellen* ergibt

sich u. a. aus dem für diese typischen *Immunprofil* (IgM+, IgDØ, KiB-3+, CD5Ø), das auch die übrigen Lymphome des MALT-B-Zell-Typs aufweisen; auch sind charakteristische somatische Mutationen nachweisbar<sup>153</sup>. Hinsichtlich der *Ätiologie* erscheint es bedeutsam, daß in der Nachbarschaft häufig reaktive follikuläre oder diffuse lymphatische Hyperplasien, besonders z. B. in der Form sog. follikulärer Bronchitis/Bronchiolitis, beobachtet werden. Dies könnte darauf hinweisen, daß *lokale Immunprozesse* bei *Infektionen* oder auch *Autoimmunprozesse* über eine *Antigen-abhängige T-Zellstimulierung* zu *nachfolgender B-Zellproliferation* und schließlich zur *Lymphomentstehung* führen könnten.

Das *diagnostische Hauptproblem* liegt in der *Differenzierung der Lymphome gegenüber reaktiven lymphozytären Infiltraten* und ist naturgemäß bei kleinen Biopsiepartikeln besonders akut. Zumindest die feinere Analyse wird – nicht auch zuletzt auf Forderung der Kliniker – spezialisierten Instituten zu überlassen sein, die über das vollständige Arsenal für die Immunhistochemie und ggf. zur molekularpathologischen Analyse verfügen.

### Sekundärer Lungenbefall bei Lymphomen und Leukämien

Sekundärer Lungenbefall ist *häufiger als primäre Lymphomentwicklung* in der Lunge. Er ist besonders häufig bei *M. Hodgkin* (s. oben), tritt sonst bei etwa 5% aller Fälle von Non-Hodgkin-Lymphomen auf<sup>98</sup>.

- Der Lungenbefall nimmt bei den Non-Hodgkin-Lymphomen mit dem Malignitätsgrad zu. M. Hodgkin und T-Zelllymphome ausgenommen wurden etwa drei Viertel der kleinzellig-lymphozytären Lymphome als primär pulmonal, aber rund drei Viertel der mittel- bis hochgradig malignen Lymphome als sekundär pulmonal gewertet. Hinsichtlich der Histologie ergeben sich keine auffälligen Differenzen.

- Bei der generalisierten *Mycosis fungoides* (ICD-O M-9700/3) (*kutanen T-Zellymphom*) werden Lungenmetastasen autoptisch in zwei Dritteln der Fälle gefunden.
- *Leukämische Infiltrate (myeloischer und lymphatischer Typ)* kommen häufiger vor<sup>26,117</sup>, oft in Verbindung mit anderweitigen Erkrankungen, insbesondere Pneumonien, machen aber nur bei knapp 10% der Patienten klinisch bedeutsame Befunde aus. Bei *sehr hohen Leukozytenzahlen* und bei höherem Anteil an Leukoblasten kann es infolge von Verlegung von Arteriolen und Kapillaren (Leukostase) zur Entwicklung eines ARDS ( $\triangleright$  S. 617) kommen, auch innerhalb der ersten 2 Tage nach Beginn einer Chemotherapie („*leukämische Zellzerfall-Pneumopathie*“); *es können sich auch kleine Infarkte, perivaskuläre Hämorrhagien und umschriebene Ödeme entwickeln. Oft aber werden röntgenologisch leukämische Infiltrate durch pneumonische Herdbildungen vorgetäuscht.*
- Bei Fällen von *multiplem Myelom* (ICD-O M-9732/3) ist ein *Lungenbefall sehr selten*, am ehesten noch bei fortgeschritten generalisierter Erkrankung mit Plasmazelleukämie. Tumorartige Formationen (Plasmozytome) mit Ablagerung von *Amyloid* oder *Leichtketten-Protein* werden vereinzelt beobachtet<sup>26,98,117</sup>. Fälle von pulmonalem Plasmozytom ohne Anzeichen für multiples Myelom konnten durch einfache Exzision geheilt werden; jedoch entwickelten einige Patienten später ein multiples Myelom.
- Fälle von *maligner Histiozytose* (ICD-O M-9720/3) führen neben den Herden in Lymphknoten, Leber, Milz und Knochenmark gelegentlich auch zu Lungenbefall, vorwiegend in *lymphangischer*, gelegentlich auch *knotiger Form* mit begleitender Septenfibrose<sup>28</sup>. Es hat sich indessen neuerdings gezeigt, daß es sich in fast allen Fällen um *hochmaligne Lymphome, meist T-Zell-Lymphome, CD30-positive anaplastische großzellige Lymphome* handelt; die Diagnose eines malignen Histiozytoms sollte demnach nur noch in Fällen mit positiver immunhistochemischer Reaktion auf monozytär-makrophagen-assoziierte Antigene und fehlender Reaktion auf T- und B-Lymphozyten-assoziierte Antigene gestellt werden<sup>98</sup>.
- *Lymphoproliferative Lungenveränderungen bei Transplantatempfängern* (s. auch  $\triangleright$  S. 642) umfassen ein breites Spektrum von durch *Epstein-Barr-Virus induzierten Proliferationen der B-Lymphozyten* bei allen Arten von Organtransplantationen in unterschiedlicher Häufigkeit von 1% bei Knochenmarktransplantationen bis zu 20% bei Herztransplantatempfängern<sup>30,98,136</sup>. Die Lunge kann allein oder im Rahmen multipler Tumorentwicklung befallen sein. Eine *Immunsuppression mit Cyclosporin A* oder monoklonalen Anti-T-Lymphozyten-Antikörpern scheint die Reaktion in besonderem Maße auszulösen, die schon Wochen nach dem Thera-

piebeginn einsetzen kann. Die *Mortalität* liegt über 50%. Die Reduktion der Immunsuppression ist die wichtigste Therapiemaßnahme, ihr Effekt zugleich ein wesentlicher Prognosehinweis. Die Befunde reichen von meist spontan wieder schwindenden unspezifischen *reaktiven Hyperplasien* bis zu *hochmalignen immunoblastischen Lymphomen*, die – ggf. unter Abtrennung der rein reaktiven Hyperplasien – in eine polymorphe und eine monomorphe Gruppe unterteilt werden können<sup>30</sup>, letztere anscheinend mit schlechterer Prognose. *Histologisch* findet man teils tumorartige *Knötchen*, öfter mit zentraler *Nekrose*, daneben streifenförmige peribronchovasale und septale Infiltrate mit Invasion von Gefäß- und Bronchuswänden sowie der *Pleura*. Die Infiltrate sind polymorph mit reichlich Plasmazellen bis monomorph entsprechend immunoblastischen Lymphomen.

- Ähnliche lymphoproliferative Veränderungen werden bei *angeborenen oder erworbenen Immundefizienzsyndromen* beobachtet, bei denen es sich meist um B-Lymphozytenprozesse handelt und eine EBV-Infektion ebenfalls eine wesentliche Rolle zu spielen scheint<sup>98,121</sup>.

## Metastasen in der Lunge

(ICD-O M-8000/6)

Metastasen sind die *häufigsten Tumoren in der Lunge*. *Etwa 30% aller Malignome führen zu pulmonalen Metastasen, Hoden- und Knochentumoren sowie maligne Melanome* in besonders hohen Raten<sup>115</sup>. Die Metastasen entstehen in den Lungen als dem nachgeschalteten Kapillargebiet des venösen Schenkels des großen Kreislaufes auf hämatogenem und lymphohämatogenem Wege. Von der Lunge aus können sich weitere *Tochtermetastasen* in den *regionalen Lymphknoten* und im *übrigen Organismus* verbreiten.

- *Lungenmetastasen* entwickeln sich zu zwei Dritteln innerhalb der ersten 2 Jahre nach Resektion primär-extrapulmonaler Tumoren; *Spätmetastasen* können aber noch nach 10 bis über 20 Jahren auftreten.
- Die meisten Metastasen sind *peripher lokalisiert* und *im allgemeinen multipel*. Solitäre größere Metastasen, die einen primären Lungentumor vortäuschen, sind demgegenüber selten. Ihre *Abgrenzung gegenüber einem primären Lungentumor* kann *schwierig* sein, besonders der Metastasen von Adenokarzinomen gegenüber dem bronchioloalveolären Karzinom.
- *Endobronchiale Ausbreitung* ist *selten*. Durch Einbruch in Bronchien kommt eine positive Sputumzytologie jedoch häufiger vor.
- Die *lymphangische Ausbreitung* führt zu einer retikulären Zeichnung des Lungengewebes. Sie kommt besonders bei *Magen- und Mammarkarzinomen*, aber auch bei *primären Karzinomen der Lun-*

ge vor. In der Bronchusbiopsie ist der Nachweis lymphangischer Tumorausbreitung in der Submukosa vieldeutig.

*Mikroskopisch werden alle Tumorformen gefunden.*

- *Maligne Tumoren des Mediastinums können sich kontinuierlich in das Lungengewebe ausbreiten.*

## Tumorähnliche Läsionen

Hier werden in der Klassifikation der WHO<sup>131</sup> unterschiedliche Gruppen aufgeführt (▷ auch<sup>4,10,23,53,69,92</sup>:

- *Hamartome* (SNOMED M-75500): Hierzu gehört v.a. auch das *Hamartochondrom* (▷ S. 685).
- *Lymphoproliferative Prozesse* (▷ S. 706); hierzu werden das Pseudolymphom, die lymphomatoide Granulomatose und die diffuse lymphoide Form der interstitiellen Pneumonie aufgeführt.
- *Tumourlets* (ICD-O M-8040/1) (▷ S. 702).
- *Eosinophiles Granulom* (SNOMED M-44050), das isoliert in der Lunge vorkommen oder bei dem die Lunge als Teil einer Systemerkrankung einbezogen sein kann (▷ S. 649).
- *Sklerosierendes Hämangiom* (ICD-O M-8832/0) (▷ S. 685).
- Der *entzündliche Pseudotumor* besteht aus tumorartig angeordneten Proliferationen von Plasmazellen, Lymphozyten und Fasergewebe (sog. Plasmazellgranulom) oder stärker fibrösen Herden, die reichlich Schaumzellen und hämosiderinbeladene Makrophagen (sog. Fibroxanthom) enthalten und möglicherweise ältere Stadien des gleichen Prozesses darstellen und gelegentlich verkalken können.
- Tumoren können schließlich auch *durch anderweitige Erkrankungen (Tuberkulose, Mykosen, sog. Amyloidtumoren, parasitäre Erkrankungen, Gefäßfehlbildungen u. a.) vorgetäuscht* werden.

## Literatur

- 1.–12. Weiterführende Literatur (▷ S. 525)
13. Al-Saleem T, Peale AR, Norris CM (1968) Multiple papillomatosis of the lower respiratory tract: Clinical and pathological study of seven cases. *Cancer* 22:1173
14. Bauer KH (1963) Das Krebsproblem. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg
15. Beier J, Zeidler D (1993) Gutartige metastasierende Leiomyome der Lunge. *Pneumologie* 47:66
16. Bensch KG, Gordon GB, Miller LR (1965) Electron microscopic and biochemical studies on the bronchial carcinoma tumor. *Cancer* 18:592
17. Bonato M, Cerati M, Pagani A et al. (1992) Differential diagnostic patterns of lung neuroendocrine tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 122 cases. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 420:200
18. Brinkmann OA, Müller-K-M (1992) Staging des Bronchialkarzinoms aus der Sicht des Pathologen. *Atemwegs-Lungenkrh* 18:230
19. Brockmann M, Hecker A, Müller K-M (1990) Das pulmonale Blastom. Immunhistochemische Charakterisierung heteromorpher Tumorkomponenten. *Pneumologie* 44:605
20. Brunner P, Meinel M (1980) Die bronchiale Basalmembran. *Munch Med Wschr* 122:237
21. Bülzebrock H, Krysa S, Bauer E et al. (1991) Validation of the TNM classification (4th ed) for lung cancer: First results of a prospective study of 1086 patients with surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 5:356
22. Cagle PT (1995) Tumors of the lung. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
23. Carter D, Eggleston JC (1980) Tumors of the lower respiratory tract. Atlas of tumor pathology, 2nd series, fasc. 17. Armed Forces Institute, Washington
24. Churg A (1983) Pulmonary angitis and granulomatosis revisited. *Hum Pathol* 14:868
25. Churg A (1988) Tumors of the lung. In: Thurlbeck WM (ed) *Pathology of the lung*. Thieme, Stuttgart
26. Colby TV (1988) Lymphoproliferative diseases. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
27. Colby TV, Carrington CB (1982) Malignant lymphoma simulating lymphomatoid granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 6:19
28. Colby T, Carrington C, Mark G (1981) Pulmonary involvement in malignant histiocytosis. A clinico-pathological spectrum. *Am J Surg Pathol* 5:61
29. Corrin B, Liebow AA, Friedmann PJ (1975) Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am J Pathol* 79:348
30. Craig F, Galley M, Banks P (1993) Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 99:265
31. Dämmrich J, Mettner A, Müller-Hermelink HK (1989) Subtypen pulmonaler Adenokarzinome: HLA-Expression und entzündliche Reaktion. *Atemwegs-Lungenkrh* 15:385
32. Dämmrich J, Müller-Hermelink HK, Mattner A et al. (1990) Histocompatibility antigen expression in pulmonary carcinomas as indication of differentiation and of special subtypes. *Cancer* 65:1942
33. Dail DH (1988) Uncommon tumors. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
34. Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT et al. (1983) Intravascular bronchiolar and alveolar tumor of the lung (IVBAT). *Cancer* 51:452
35. Denk H (1994) Molekularpathologie. Mode? Notwendigkeit? *Verh Dtsch Ges Pathol* 78:1
36. Dietel M (1994) Die Polymerase-Kettenreaktion in der diagnostischen Pathologie. *Verh Dtsch Ges Pathol* 78:136
37. Dorow P, Rühle K-H, Thalhofer S (1991) Bronchialkarzinom. de Gruyter, Berlin
38. Drlicek M, Beer F, Dutz W et al. (1991) Über die Häufigkeit des Lungenkarzinoms aus der Sicht des Sezierraumes. *Ber Pathol* 113:122
39. Ebert W, Hug G, Stabrey H, Bülzebrock A, Drings P (1990) Evaluation der Tumormarker NSE und CEA für Diagnose und Verlaufskontrolle des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Ärztl Lab* 35:1
40. Eck H, Haupt R, Rothe G (1969) Die gut- und bösartigen Lungengeschwülste. In: *Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie*, Bd III/4. Springer, Berlin Heidelberg New York
41. El-Naggar AK, Ballance N, Karim FE et al. (1991) Typical and atypical bronchopulmonary carcinoids: a clinicopathological and flow cytometric study. *Amer J Clin Pathol* 95:828
42. Enzinger FM (1986) Malignant fibrous histiocytoma 20 years after Stout. *Amer J Surg Pathol* 10 (Suppl 1):43
43. Enzinger FM, Lattes R, Torloni H (1969) Histological typing of soft tissue tumours. *Internat Histological Classification of Tumours*, No 3. WHO, Geneva

44. Feinstein AR, Wills CK (1990) A clinical severity staging system for patients with lung cancer: *Medicine* (Baltimore) 69:1
45. Fernando JC, Goldstraw P (1990) The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. *Cancer* 65:2503
46. Fisseler-Eckhoff A, Becker F, Sudhoff H, Müller K-M (1994) Ag NOR counts in preneoplastic lesions of the bronchus. *Pathol Res Pract* 190:389
47. Flier JS, Underhill LH (1989) Oncogen growth factors, and signal transduction. *N Engl J Med* 321:1383
48. Fraire AE, Johnson EG, Yesner R et al. (1992) Prognostic significance of histopathologic subtype and staging in small cell lung cancers. *Hum Pathol* 23:520
49. Franchi L, Chin T, Nussbaum E et al. (1992) Familial pulmonary nodular lymphoid hyperplasia. *J Pediatr* 121:89
50. Francini F, Rendina EA, Venuta F et al. (1990) Low grade neuroendocrine tumours of the lung (bronchial carcinoids) – 25 years experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 4:472
51. Funa K, Steinholtz L, Nou E, Bergh J (1987) Increased expression of N-myc in human small lung cell cancer biopsies predicts lack of response to chemotherapy and poor prognosis. *Am J Clin Pathol* 88:216
52. Gaffey MJ, Gills SE, Askin FB et al. (1990) Clear cell tumor of the lung: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 14:248
53. Giese W (1960) Atemorgane. In: Kaufmann E, Staemmler M (Hrsg) *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, 11. u. 12. Aufl., Bd II/3. de Gruyter, Berlin
54. Greschuchna D, Maassen W (1973) Die lymphogenen Absiedlungswege des Bronchialkarzinoms. Thieme, Stuttgart
55. Hain E (1972) Berufsbedingte Krebse der Atemorgane. *Epidemiologie und Klinik. Fortbild Thoraxkrh* 5:101
56. Hammar SP (1988) Common neoplasms. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
57. Hamid Q, Corrin B, Sheppard MN et al. (1991) Expression of chromogranin AmRNA in small cell carcinoma of the lung. *J Pathol* 163:293
58. Harris N (1993) Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell lymphoma. Related entities that are distinct from other low-grade B-cell lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 117:771
59. Hartmann C-A (1989) Der pseudomesotheliomatöse Pleuratumor. *Atemwegs-Lungenkh* 15:92
60. Hartung W, Schmidt U, Wierich W (1982) Bronchialkarzinom – Pathologische Anatomie (Untersuchungen an 200 Resektionspräparaten). *Prax Pneumol* 36:193
61. Hartung W, Schoppmann W (1972) Die Lungenbiopsie (Rundtischgespräch). *Pneumologie* 147:229
62. Höfler H (1991) Oncogene and receptor expression. In: Seifert G (ed) *Cell receptors. Morphological characterization and pathological aspects*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
63. Höfler H, Mueller J (1994) In situ hybridization in pathology. *Verh Dtsch Ges Pathol* 78:124
64. Hofmann WJ, Hinz P, Roth H, Daum R (1990) Mukoepidermoider Tumor der Lunge im Kindesalter: Fallbericht und Literaturübersicht. *Pathologie* 11:35
65. Hoppe R (1974) Lungenkrebsdiagnostik durch die bronchoskopischen Untersuchungsstellen im Lande Nordrhein-Westfalen (15000 Fälle) *Mitt Ges Bekämpfung Krebskrh NW*, Nr 2:3
66. Horstmann J, Pietra G, Hasman J et al. (1977) Spontaneous regression of pulmonary leiomyomas during pregnancy. *Cancer* 39:314
67. Ishida T, Kaneko S, Tateishi M et al. (1990) Large cell carcinoma of the lung. Prognostic implications of histopathologic and immunohistochemical subtyping. *Am J Clin Pathol* 93:176
68. Jaffe E (1988) Pulmonary lymphocytic angitis. *Mayo Clin Proc* 63:411
69. Johnston WW (1988) Cytologic correlations. In: Dail DH, Hammar SP (eds) *Pulmonary pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
70. Junker K, Müller K-M (1989) Metastasierungsmuster beim Bronchialkarzinom. *Z Herz Thorax Gefäßchir* 3:189
71. Katzenstein A-L, Askin F (1990) *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease*, 2nd edn. Saunders, Philadelphia
72. Katzenstein A-LA, Gmelich JT, Carrington CB (1982) Sclerosing hemangioma of the lung: a clinicopathologic study of 51 cases. *Am J Surg Pathol* 4:343
73. Katzenstein A-L, Peiper S (1990) Detection of Epstein-Barr virus genomes in lymphomatoid granulomatosis. Analysis of 29 cases using the chain reaction technique. *Mod Pathol* 3:435
74. Kintzer J jr, Rosenow III E, Kyle R (1978) Thoracic and pulmonary abnormalities in multiple myeloma. A review of 958 cases. *Arch Intern Med* 138:727
75. Koss MN, Hochholzer L, Nichols PW et al. (1983) Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of the lung: a study of 161 patients. *Hum Pathol* 14:1024
76. Koss MN, Hochholzer L, O'Leary T (1991) Pulmonary blastomas. *Cancer* 67:2368
77. Larsimont D, Kiss R, Lauvit Y de, Mehmed MR (1990) Characterization of the morphonuclear features and DNA ploidy of typical and atypical carcinoids and small cell carcinomas of the lung. *Am J Clin Pathol* 94:378
78. Leigh RA, Webster I (1982) Lymphocytic infiltration of mesothelioma and its significance for survival. *SA Med J* 61:1007
79. Liebow AA (1957) *Tumors of the lower respiratory tract. Atlas of Tumor Pathology*, 1st ser., fasc. 17. Armed Forces Institute, Washington
80. Liebow AA, Carrington CB (1973) Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinaemia. *Med Clin N Am* 57:809
81. Liebow AA, Castleman B (1971) Benign clear cell („sugar“) tumors of the lung. *Yale J Biol Med* 43:213
82. Lombard A, Escudero M (1970) The incidence and significance of epitheloid and sarcoid-like cellular reactions in the stroma of malignant tumours. A morphological and experimental study. *Eur J Cancer* 6:545
83. Matthews MG, Kankouwa S, Pickren J, Robinette D (1973) Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemother Rep* 4:63
84. McLaren R, Kuzu I, Dunnill M et al. (1992) The relationship of p53 immunostaining to survival in carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 66:735
85. Meade JB, Whitwell F, Bickford BJ, Waddington JKB (1974) Primary haemangiopericytoma of lung. *Thorax* 29:1
86. Medeiros L, Jaffe E, Chen Y-Y, Weiss L (1992) Localization of Epstein-Barr viral genomes in angiocentric immunoproliferative lesions. *Am J Surg Pathol* 16:439
87. Moch H, Kiener S, Dalquen P, Gudat F (1993) Das pseudomesotheliomatöse Adenokarzinom der Lunge. Immunhistochemische Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung des Nachweises von Blutgruppenisoantigenen und des Ber-EP 4-Antigens. *Pathologie* 14:11
88. Modelmog D, Goertchen R, Kunze K et al. (1989) Der gegenwärtige Stellenwert einer nahezu einhundertprozentigen

- Obduktionsrate (Görlitzer Studie). II. Analyse häufiger Grundleiden. *Z Klin Med* 44:2167
89. Moll R (1993) Cytokine als Differenzierungsmarker: Expressionsprofile von Epithelien und epithelialen Tumoren. Fischer, Stuttgart Jena New York
  90. Møller Jensen O, Estère J, Møller H, Renard H (1990) Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 26:1167
  91. Müller K-M (1979) Krebsvorstadien der Bronchialschleimhaut. *Verh Dtsch Ges Pathol* 63:112
  92. Müller K-M (1983) Lungentumoren. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Pathologie der Lunge II. Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 16/II. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
  93. Müller K-M, Fisseler-Eckhoff A (1989) What's new in lung tumor heterogeneity? *Pathol Res Pract* 184:108
  94. Müller K-M, Herberg U (1991) Immunhistochemische Muster bei Lungentumoren – eine Standortbestimmung. *Pneumologie* 45:140
  95. Müller K-M, Junker K, Stief A (1993) Wert und Bedeutung pathologisch-anatomischer Befunde für die Thoraxchirurgie. In: Vogt-Moykopf I, Drings P (Hrsg) *Thoraxchirurgie – Stand und Ausblick*. Steinkopff, Darmstadt
  96. Müller K-M, Theile A (1994) Lungentumoren – pathologisch-anatomische Diagnostik. *Internist* 35:710
  97. Muggia FM, Hansen HH, Chervu LR (1977) Diagnosis in metastatic sites. In: Straus MJ (ed) *Lung cancer: Clinical diagnosis and treatment*. Grune & Stratton, New York
  98. Myers JL, Kurtin PJ (1995) Lymphoid proliferative disorders of the lung. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*, 2nd edn. Thieme, Stuttgart New York
  99. Nasiell M, Sinner W, Tornvall G et al. (1977) Clinically occult lung cancer with positive sputum cytology and primary negative roentgenologic findings. *Scand J Resp Dis* 58:134
  100. Nathanson L, Hall TC (1974) Lung tumours: How they produce their syndromes. *Ann New York Acad Sci* 230:367
  101. NCI (1982) The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for Clinical Usage. *Cancer* 49:2112
  102. Neumann G (1982) Zur Epidemiologie des Lungen- und Bronchialkrebses. *Prax Klin Pneumol* 36:67
  103. Oguibene FP, Steis RG, Macher AM et al. (1985) Kaposi's sarcoma causing pulmonary infiltrates and respiratory failure in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 102:471
  104. Otte W, Schiessle W, Könn G (1970) Biopsische Diagnostik endothorakaler Erkrankungen. *Erg ges Lungen-Tuberk-Forsch* 20. Thieme, Stuttgart
  105. Otto H (1970) Bronchialepithelregeneration. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd III/5. Springer, Berlin Heidelberg New York
  106. Payne WS, Schier J, Woolner LB (1965) Mixed tumours of the bronchus (salivary gland type). *J Thorac Cardiovasc Surg* 49:663
  107. Pearse AGE (1977) The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept: Related „endocrine“ peptides in brain, intestine, pituitary, placenta and cutaneous glands. *Med Biol Eng* 55:115
  108. Piehl MR, Gould VE, Warren WH, Lee I (1988) Immunohistochemical identification of exocrine and neuroendocrine subsets of large cell lung carcinomas. *Pathol Res Pract* 183:675
  109. Ploton D, Menager M, Jeannesson P et al. (1986) Improvement in the staining and visualization of argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *Histochem J* 18:5
  110. Price Evans DA (1976) Immunology of bronchial carcinoma. *Thorax* 31:493
  111. Quinlan DC, Davidson AG, Summers CL, Warden HE, Doshi HM (1992) Accumulation of p53 protein correlates with a poor prognosis in human lung cancer. *Cancer Res* 52:4828
  112. Radiu A (1990) Primary pulmonary Hodgkin's disease. *Cancer* 65:550
  113. Rassam JW, Anderson G (1975) Incidence of paramalignant disorders in bronchogenous carcinoma. *Thorax* 30:86
  114. Ratzenhofer M (1977) Über enterale Hyperplasien und Geschwülste der disseminierten endokrinen (parakrinen) Hellen Zellen Feyrter's unter Berücksichtigung amphikriner Zellwucherungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 61:7
  115. Reitemeyer E (1989) Lungenmetastasen. *Pathologische Anatomie. Atemwegs-Lungenkrh* 115:46
  116. Riotto G et al. (1977) Cytology of non-gynecological sites. *Internat Histological Classification of tumours*, No 17. WHO, Geneva
  117. Rosenow EC, Wilson WR, Coderill FR (1985) Pulmonary disease in the immunocompromised host. *Mayo Clin Proc* 60:473
  118. Safai B, Good RA (1980) Kaposi's sarcoma: A review in recent developments. *Clin Bull* 10:62
  119. Saldana MJ, Patchefsky A, Israel H et al. (1977) Pulmonary angiitis and granulomatosis. The relationship between histological features, organ involvement and response to treatment. *Hum Pathol* 8:391
  120. Salzer G, Kutschera W (1989) Die histologische Klassifizierung des Bronchialkarzinoms aus klinischer Sicht. *Dtsch Z Onkol* 21:127
  121. Sander C, Medeiros L, Weiss L et al. (1992) Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 16:1170
  122. Schmähl D, Preussmann R, Berger MR (1989) Causes of cancer – an alternative view to Doll and Peto. *Klin Wochenschr* 67:1169
  123. Schwab M (1994) Where pathology meets molecular biology: N-myc amplification in human neuroblastoma as a paradigm for the clinical use of an oncogene alteration. *Verh Dtsch Ges Pathol* 78:26
  124. Seidenzahl-Dittmann R, Kastendieck H, Rehpenning W, Schröder S (1990) Immunhistologie und Prognose des Bronchialkarzinoms: eine retrospektive klinisch-pathologische Untersuchung an 258 Tumorfällen. *Ber Pathol* 100:481
  125. Seidmann H, Silverberg E, Holleb EJ (1976) Cancer statistics, 1976: A comparison of black and white populations. *Cancer* 26:2
  126. Sheppard MN, Hamid QA, Polek JM (1991) Immunohistology of lung tumors. *Diagn Oncol* 1:252
  127. Shields TW (1990) The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:48
  128. Siebenmann RE, Odermatt B, Hegglin J, Binswanger RO (1990) Das Alveolarzelladenom – ein neu erkannter gutartiger Lungentumor. *Pathologie* 11:48
  129. Singh G, Lee RE, Brooks DH (1977) Primary pulmonary paraganglioma. Report of a case and review of the literature. *Cancer* 40:2286
  130. Slebos RJC, Kibbelaar RE, Dalesio O et al. (1990) K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 323:561

131. Sobin LH, Shimosato Y, Spencer H, Yesner R (1981) Histological typing of lung cancers, 2nd edn. Internat Histological Classification of Tumours, No 1. WHO, Geneva
132. Spencer H (1961) Pulmonary blastomas. *J Pathol* 82:161
133. Spencer H (1984) The pulmonary plasma cell/histiocytoma complex. *Histopathology* 8:903
134. Spiesel B, Beahrs OH, Hermanek P et al. (1990) TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren, 2. Aufl. (UICC). Springer, Berlin
135. Sterling TD, Weinkam JJ (1989) Reanalysis of lung cancer mortality in a National Cancer Institute Study on „Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde“. *Exp Pathol* 37:128
136. Swerdlow S (1992) Post-transplant lymphoproliferative disorders. A morphologic, phenotypic and genotypic spectrum of disease. *Histopathology* 20:373
137. Tan-Lin NS, Matsubara O, Grillo HC, Mack EJ (1989) Invasive fibrous tumor of the tracheo-bronchial tree: clinical and pathologic study of seven cases. *Hum Pathol* 20:180
138. Tomatis L (1990) Air pollution and human cancer. In: Veronesi U (ed) ESO Monograph. Springer, Berlin
139. Trump BF, McDowell EM, Glavin F et al. (1978) The respiratory epithelium. III. Histogenesis of epidermoid metaplasia and carcinoma in situ in the human. *J Nat Cancer Inst* 61:563
140. UICC (1979) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
141. Wang AJ, Ruppert JM, Eggleston J et al. (1986) Gene amplification of c-myc and N-myc in small cell lung carcinoma of the lung. *Science* 233:461
142. Warren WH, Penfield Farber L, Gould VE (1989) Neuroendocrine neoplasm of the lung: a clinicopathologic update. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98:321
143. Weiss SW, Enzinger FM (1978) Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer* 41:2250
144. Weynants P, Hannblett Y, Canon JL, Symann M (1990) Biology of small cell lung cancer: an overview. *Eur Respir J* 3:699
145. Wichmann HE (1991) Epidemiology des Bronchialkarzinoms. *Atemwegs-Lungenkrh* 17:182
146. Wichmann HE (1992) Referat, 36. Tgg Dtsch Ges Dokumentation, Informatik u Statistik, München 1991. *Dtsch Ärztebl:C-2472*
147. Wiethage T, Voss B, Müller K-M (1994) Tumorsuppressorgene bei der Pathogenese von Lungentumoren. *Pathologie* 15:321
148. Wynder EL (1972) Etiology of lung cancer: Reflection on two decades of research. *Cancer* 30:1332
149. Yousem S, Colby T (1990) Intravascular lymphomatosis presenting in the lung. *Cancer* 65:550
150. Yousem SA, Wein LM, Colby TV (1986) Primary pulmonary Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 57:1217
151. Yousem SA, Wick MR, Randhawa P, Manivel JC (1990) Pulmonary blastoma. An immunohistochemical analysis with comparison with fetal lung in its pseudoglandular state. *Am J Clin Pathol* 93:167
152. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 84:1361
153. Schmitt-Gräff A, Raff T, Rahn W, Stein H (1995) Primäre pulmonale B-Zell-Lymphome vom MALT-Typ. *Pathologie* 16:328
154. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lennert K (1990) Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 16:519
155. Harris NL (1993) Low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell lymphoma. Related entities that are distinct from other low-grade B-cell lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 117:771
156. Bienenstock J, Johnston N, Perry DYE (1973) Bronchial lymphoid tissue I+II. *Lab Invest* 28:686, 693
157. Isaacson PG, Wright DH (1983) Malignant lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 52:1410