

Originalarbeiten — Original Papers

Lungenveränderungen bei künstlicher Beatmung

H. WITSCHEL und E. SCHULZ

Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg

Eingegangen am 19. Juni 1970

Pulmonary Lesions Associated with Artificial Ventilation

Summary. We examined the lungs of 48 bodies, to whom artificial ventilation had been applied before death, and found the following characteristic changes: The whole lung tissue appeared heavy, solidified, fleshy, with an increased content of liquid. Histological slides showed among others atelectases, a severe desquamation of alveolar lining cells, alveolar hemorrhages, a fibrinous exudate, hyaline membranes, marked hyperplasia of respiratory epithelium, giant cells, and thickened, infiltrated alveolar walls.

Whereas the particular histological findings may be regarded as the equivalent of certain pathogenetic phases, it is not possible to classify the pulmonary lesions as a whole, because practically all the above named changes exist at the same time in the same lung. Therefore a relationship between the duration of artificial ventilation and a certain stage of lung disease did not become evident. Moreover there was no correlation between the kind and duration of ventilation and the extent of pulmonary changes. This is in our opinion due to the fact, that they are not specific, i.e. they may not only be caused or decisively influenced by the artificial ventilation but also by the basic disease and its complications. Therefore the artificial ventilation can only be regarded as the cause of pulmonary lesions, if other causes can be eliminated.

Key-Words: Beatmung — Lungenveränderungen, bei künstlicher Beatmung — hyaline Membranen — Alveolarzellhyperplasien — Therapieschäden.

Zusammenfassung. Die Untersuchung der Lungen von 48 Leichen, bei denen vor dem Tode eine künstliche Beatmung erfolgt war, ergab in wechselnder Ausprägung folgende charakteristische Veränderungen: Makroskopisch eine diffuse, fleischige Verdichtung bei vermehrtem Flüssigkeitsgehalt des Gewebes; mikroskopisch u.a. Atelektasen, „Alveolarzellkatarrh“, Blutungen, fibrinöses Exsudat, hyaline Membranen, Alveolarzellhyperplasien, mehrkernige Riesenzellen und verdickte, infiltrierte Septen.

Die histologischen Befunde entsprechen zwar im einzelnen bestimmten pathogenetischen Phasen, eine Stadieneinteilung der Lungenveränderungen insgesamt gelang jedoch nicht. Daher war es nicht möglich, den verschiedenen Beatmungszeiten bestimmte Erkrankungsphasen zuzuordnen. Aber auch Schwere und Ausdehnung der Lungenveränderungen ohne Rücksicht auf bestimmte Stadien waren nicht mit Art und Dauer der Beatmung korreliert. Dieses rührt u.E. daher, daß die geschilderten Lungenveränderungen unspezifisch sind, d.h. nicht nur durch die künstliche Beatmung, sondern auch durch die Grundkrankheit bzw. die Begleiterkrankungen verursacht oder entscheidend beeinflußt werden können. Daher darf die künstliche Beatmung nur dann als Ursache für die Lungenveränderungen angesehen werden, wenn andere Ursachen auszuschließen sind.

Therapieformen, die tief in den Lebensablauf eines Organismus eingreifen, führen nicht selten zu schweren Komplikationen, welche zur eigentlichen Todesursache werden können. Das gilt auch für die künstliche Beatmung, die heute im

Rahmen der Intensivpflege eine hervorragende Stellung einnimmt. Die Kenntnis solcher sog. Therapieschäden ist für den Rechtsmediziner wichtig. Wird doch die Intensivpflege zunehmend bei Opfern äußerer Gewalteinwirkung, vor allem nach Verkehrsunfällen, aber auch z. B. bei Schußverletzten und Vergifteten eingesetzt, wobei dann die Therapieschäden, insbesondere wenn sie selbst als tödlich anzusehen sind, die Kausalkette zwischen ursprünglichem Ereignis und Tod zu unterbrechen scheinen.

Die zunehmende Zahl eigenartiger, nach den gängigen Vorstellungen nur schwer zu interpretierender Lungenveränderungen in Fällen unseres Obduktionsgutes, bei denen vor dem Tode künstlich beatmet wurde, veranlaßte uns, der Rolle der Beatmung beim Zustandekommen von Lungenschäden nachzugehen. Dabei sollte insbesondere nach Kriterien gesucht werden, die evtl. eine Gruppierung und Stadieneinteilung der Befunde, ihre Zuordnung zu Art und Dauer der Beatmung sowie eine Abgrenzung der Anteile ermöglichen könnten, die Grundkrankheit, Begleiterkrankungen und Therapieschaden am Zustandekommen der Lungenveränderungen haben. Diese praktisch wichtigen Probleme sind unseres Wissens in ihrer rechtsmedizinischen Bedeutung noch nicht diskutiert worden.

Material und Methode

Aus dem Obduktionsgut der Jahre 1967—1969 wurden alle Fälle ausgewertet, bei denen in irgendeiner Form vor dem Tode künstlich beatmet wurde. Klinischer Verlauf, Grundkrankheit, Nebenerkrankungen, Todesursache sowie Dauer und Art der Beatmung wurden aus den Krankenblättern der behandelnden Kliniken entnommen¹.

Es wurden histologische Schnittpräparate von möglichst allen Lungenlappen angefertigt. Zur Übersicht wurde zunächst mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Zur besseren Differenzierung wurden außerdem folgende Färbungen angewandt: Fettfärbung mit Hämatoxylin-Sudan, Goldner, Di-PAS, van Gieson und Fibrinfärbung nach Mallory. Die mikroskopisch faßbaren Veränderungen wurden entsprechend ihrem Schweregrad und ihrer Ausdehnung grob quantifizierend in Klassen eingeteilt. Es wurde versucht, die krankhaften Befunde in Beziehung zur Beatmungsdauer zu setzen.

Zu Vergleichszwecken wurden Lungenpräparate von Fällen aus dem laufenden Sektionsgut untersucht, bei denen keine künstliche Beatmung angewandt worden war.

Ergebnisse

Untersucht wurden insgesamt 48 Beatmungsfälle, von denen nach dem Ausmaß der Lungenveränderungen 12 als schwer, 26 als mittelschwer und 9 als leicht zu bezeichnen waren. Nur in einem Fall, bei einer Schlafmittelvergiftung mit 17stündiger künstlicher Beatmung zeigten sich keine nennenswerten krankhaften Lungenbefunde.

Als *Grundkrankheiten* sind zu nennen: 32mal Verkehrsunfälle, meist mit schweren Schädel-Hirn-Verletzungen, 9mal Verletzungen nach Stürzen oder Schlägereien, 2mal Berufsunfälle mit ausgedehnten Quetschungen, 2mal Vergiftungen und je 1mal eine Schußverletzung des Gehirnes, eine cerebrale Aneurysmablutung und eine Luftembolie.

Die *Todesursachen* waren folgendermaßen verteilt: 29mal Schädel-Hirnverletzungen, 5mal Bronchopneumonie, 4mal große Blutungen, 2mal Ateminsuffizienz infolge eines Thoraxtraumas und je 1mal eine Herzkontusion, ein Halswirbelbruch mit Halsmarkquetschung, eine Gasbrandinfektion und ein Nierenversagen mit Urämie. In 4 Fällen waren die weiter unten zu beschreibenden Lungenveränderungen als eigentliche Todesursache in Betracht zu ziehen. Es handelte sich dabei um Unfälle mit multiplen, schweren Verletzungen und einer Beatmungs-

¹ Herrn Prof. Dr. Gerlach (Direktor der Neurochirurgischen Klinik) und Herrn Prof. Dr. Weis (Vorstand der Abteilung für Anaesthesiologie) möchten wir an dieser Stelle unseren Dank für die Überlassung der Krankengeschichten und die freundlichen Hinweise aussprechen.

dauer zwischen 120 und 270 Std. Bei allen 4 Fällen war mikroskopisch eine leichte Fettembolie nachweisbar. Einmal bestand klinisch eine Urämie, in den anderen 3 Fällen war die Nierentätigkeit vor dem Tode nicht wesentlich eingeschränkt. Hier standen lediglich Symptome von seiten einer behinderten Atmung bzw. einer zunehmenden Gasaustauschstörung im Vordergrund.

Als *Begleiterkrankungen* fanden sich u.a. 25mal eine Bronchopneumonie, 10mal eine Urämie unterschiedlichen Ausmaßes, 4mal ein leichteres Schädel-Hirntrauma, 13mal Brustkorbverletzungen, insbesondere Rippenbrüche und 16mal eine Fettembolie der Lungen. In 20 Fällen war eine Tracheotomie durchgeführt worden.

Die *Beatmungsdauer* erstreckte sich von 4 Std bis zu 38 Tagen. Beatmet wurde stets nach der sog. "intermittend positive pressure breathing"-Methode, also nur mit positivem Druck. Als Beatmungsgeräte wurden für assistierte oder kontrollierte Beatmung der Bird-Respirator, der Bennet-Respirator und der Engström-Respirator eingesetzt. Die Sauerstoffkonzentration lag nach Auskunft der Klinik im allgemeinen bei etwa 50% der Atemluft, wobei allerdings bei Verwendung des Bird- oder des Bennet-Respirators eine genaue Dosierung des Sauerstoffes nicht möglich war. Nur in Einzelfällen wurde, meist für kurze Zeit „ante finem“, mit reinem Sauerstoff beatmet.

Makroskopisch zeigten die Lungen in *leichteren Fällen* ein *unterschiedliches Bild*. Teils wirkten sie lediglich gebläht, teils waren Atelektasen neben geblähten Bezirken auszumachen. Teile der Lungen oder die ganzen Lungen waren blutreich, gestaut, manchmal war Ödemflüssigkeit abpreßbar. Bei den *schweren Fällen* hingegen boten die Lungen ein sehr charakteristisches und *einheitliches Bild*. Sie waren vergrößert, voluminös, sehr schwer, von prall-schwappender Konsistenz. Die Schnittfläche zeigte eine durchgehend fleischige Beschaffenheit von meist schmutziggrau-rötlicher, manchmal düsterroter Farbe. Das Gewebe wirkte flüssigkeitsreich, jedoch ohne typische Ödemzeichen. Manchmal wies die Schnittfläche eine grobmaschige Netzzeichnung auf. Ausgeschnittene Lungenstückchen gingen im Wasser sofort unter, erwiesen sich also als praktisch luftleer. Hin und wieder waren mit bloßem Auge kleinere Blutungen und bronchopneumonische Herde auszumachen.

Mikroskopisch fand sich eine Fülle krankhafter Veränderungen. Einzelne Lungen boten lediglich das Bild einer allgemeinen Blähung der Alveolen verbunden mit einer Stauung der Capillaren, daneben ein wechselnd starkes Ödem. In den meisten Fällen zeichnete sich jedoch ein recht charakteristisches Bild ab. Neben kleineren geblähten Bezirken fielen ausgedehnte Atelektasen ins Auge. Die kleinen Gefäße waren gestaut, die Alveolarsepten plump verbreitert, ödematös. Hin und wieder fanden sich Fibrinthromben in den kleinen Gefäßen und Fibrinausfällungen in den Septen. In den Alveolen fiel, herdförmig verstärkt, ein eiweiß- und fibrinreiches Exsudat auf, das in fortgeschrittenen Stadien netzige Struktur sowie randständige Verdichtungen aufwies. Im gleichen Schnitt, stets jedoch noch im gleichen Lungenlappen gab es daneben Bezirke, in denen die Alveolen statt mit Ödemflüssigkeit mit massenhaft abgeschilferten Alveolarepithelien ausgestopft waren. Manchmal beherrschte der massive „Alveolarzellkatarh“ das Bild völlig (Abb. 1), manchmal trat er zusammen mit einem Ödem auf. Immer wieder fanden sich auch kleinere und größere Blutungen, gelegentlich auch einige Leukocyten in den Alveolen.

Die *fortgeschrittenen Veränderungen* zeichneten sich vor allem durch eine zunehmende Verdickung der Septen aus. Diese erwiesen sich meist als locker infiltriert, wobei Rundzelleninfiltrate in der Umgebung der kleineren Gefäße in die Septen ausstrahlten (Abb. 2). Außerdem war es zuweilen zu einer Neubildung von Bindegewebe in den Septen gekommen. Die Verdickung war ungleichmäßig, knotenförmig, in verschiedenen Abschnitten der selben Lunge unterschiedlich stark ausgeprägt. In den Alveolen fand sich eine zunehmende Verdichtung des Exsudates. In 13 Fällen konnten wir deutliche hyaline Membranen nachweisen (Abb. 3). Diese zeigten sich vor allem in den Bronchioli respiratorii und den Ductus alveolares, aber auch in den Alveolen. Sie lagen teils der Wand an, teils waren sie abgelöst, manchmal ringförmig oder kugelförmig, vereinzelt in beginnender bindegewebiger Organisation begriffen. Mit Fettfarbstoffen färbten sich die hyalinen Membranen vage an, allerdings nur in Fällen, bei denen gleichzeitig eine Fettembolie nachweisbar war. Die Fibrinfärbung fiel sehr unterschiedlich aus, die PAS-Färbung zeigte immer eine kräftige Anfärbung. Neben den hyalinen Membranen und den Resten offenbar eingedickten, fibrinreichen Exsudates lagen in den Alveolen abgeschilferte Alveolarzellen, jetzt häufig deutlich vergrößert, abgerundet, nicht

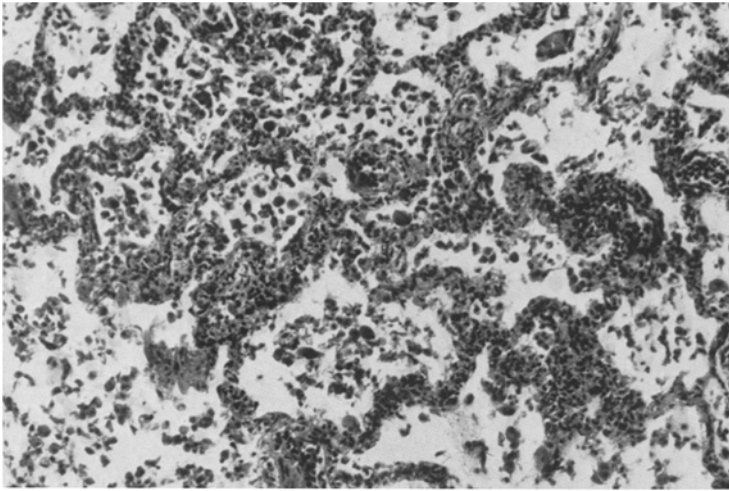


Abb. 1. Zahlreiche abgeschilferte, teilweise vergrößerte Alveolarepithelien. Knotige Verdickung und Infiltration der Septen. HE, Vergrößerung 115 \times

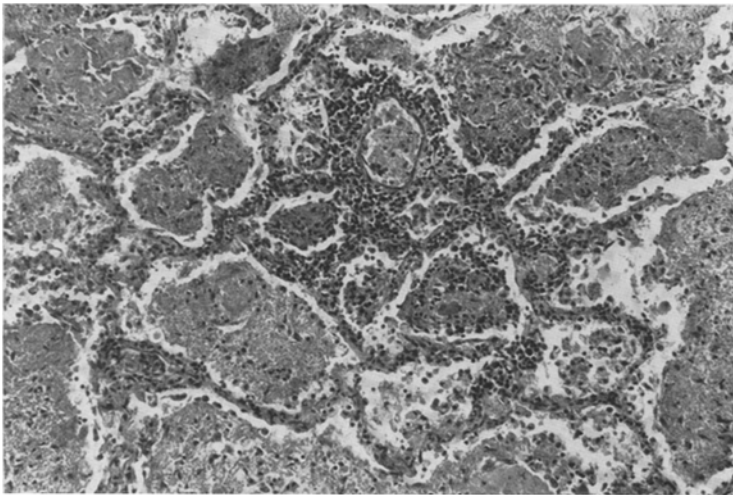


Abb. 2. Ausfüllung der Alveolen mit Fibrinpuffen, teilweise in Organisation. Perivaskuläre Rundzelleninfiltrate, in die Septen ausstrahlend. HE, Vergrößerung 115 \times

selten mit mehreren Kernen. Ihr Plasmaleib zeigte häufig PAS-positive, ziemlich grobe Granula (Abb. 4), daneben eine feintropfige, manchmal braun-rote, bisweilen kräftig rote Anfärbung mit Fettfarbstoffen, und zwar sowohl bei gleichzeitig bestehender Fettembolie als auch in solchen Fällen, bei denen weder klinisch noch histologisch ein Anhalt für eine Fettembolie bestand. Neben abgeschilferten Epithel fanden sich wandständig, oder auch in ganzen Reihen abgelöst kubisch-hyperplastische Epithelien, offenbar als Folge eines verstärkten Regenerationsbestrebens (Abb. 5).

In anderen Fällen ohne hyaline Membranen waren große Anteile der Alveolen von Fibrinpuffen ausgefüllt, die sich, allerdings ausschließlich bei längerer Krankheitsdauer,

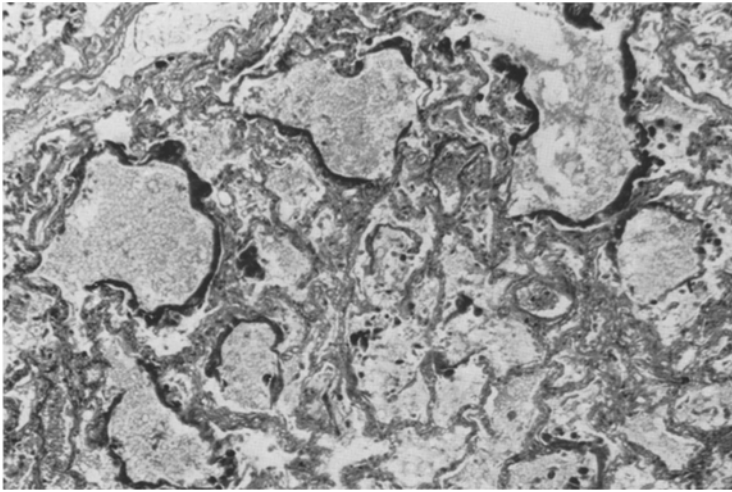


Abb. 3. Hyaline Membranen und fibrinreiches Exsudat in Alveolen und Ductus alveolares. Di-PAS, Vergrößerung 77 \times

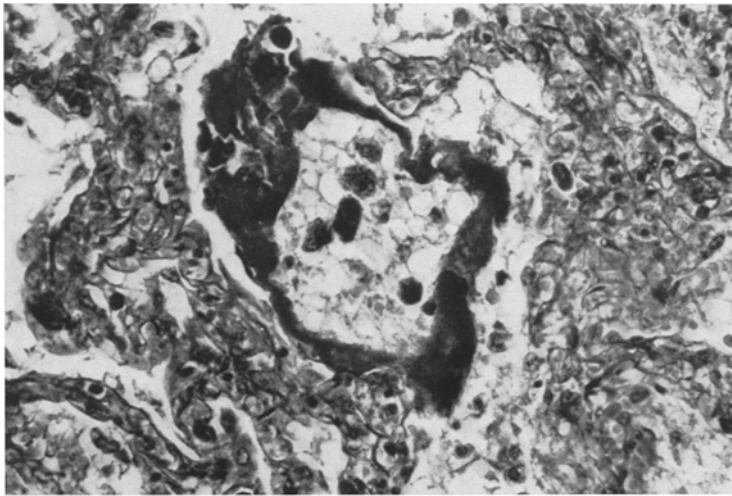


Abb. 4. Ringförmig abgelöste hyaline Membran. Vergrößerte, abgeschilferte Alveolarepithe-
lien mit PAS-positiver Körnelung des Plasmas. Geschwollene Septen. Di-PAS, Vergrößerung
294 \times

in bindegewebiger Organisation befanden (Abb. 2), wobei immer wieder vielkernige Riesenzellen vom Fremkörpertyp auffielen. In den kleinen Bronchien und den Bronchioli respiratorii, die im ganzen ein ähnliches Bild aufwiesen wie die Alveolen, waren die proliferativen Vorgänge und die Riesenzellbildung meist besonders stark ausgeprägt (Abb. 6).

Neben den genannten Veränderungen fanden sich in etwa der Hälfte der Fälle bronchopneumonische Herde verschiedener Ausdehnung. Auffälligerweise traten in diesen Gebieten die oben geschilderten Krankheitszeichen völlig zurück.

Insgesamt war auffällig, daß selbst bei Lungen, deren makroskopisches Bild durchgehend einheitlich war, die histologischen Veränderungen in ein und derselben Lunge, ja in ein und

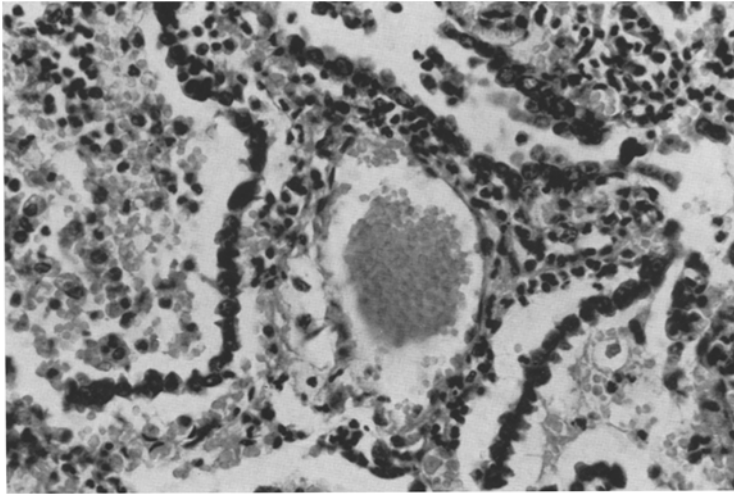


Abb. 5. Kubisch-hyperplastisches Alveolarepithel, z. T. in Reihen abgelöst. In den Alveolen abgeschilferte Epithelien, rote Blutkörperchen und einzelne Leukocyten. HE, Vergrößerung 294 \times

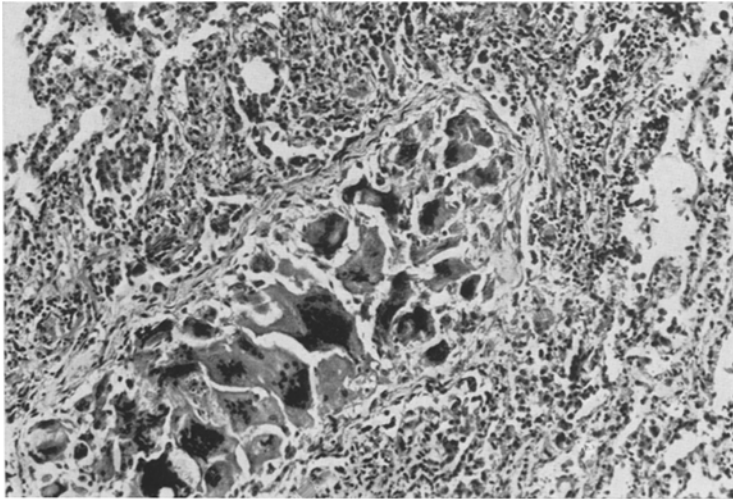


Abb. 6. Kleiner Bronchus. Verschuß durch Proliferationsgewebe mit zahlreichen Riesenzellen vom Fremdkörpertyp. Rundzelleninfiltration der Wand. HE, Vergrößerung 115 \times

demselben Schnittpräparat große Unterschiede aufwiesen. Das gilt sowohl für die Stärke der Veränderungen als auch für ihre Art. So fanden sich bei praktisch allen schweren Fällen in der gleichen Lunge alle beschriebenen Veränderungen nebeneinander.

Unter den zahlreichen *Vergleichsfällen* ohne künstliche Beatmung traten alle oben geschilderten Veränderungen ebenfalls auf, allerdings sehr viel seltener und meist weniger ausgeprägt. Das „Vollbild“ der Befunde fand sich bei 2 Patienten mit schweren Schädel-Hirnverletzungen, bei 2 länger überlebten Fettembolien, einmal bei einer Frau mit Herzinsuffizienz und Lebercirrhose und schließlich bei einem jungen Mann mit Grippe-Pneumonie. Einzelsymptome waren häufiger zu beobachten, so Lungenblutungen bei Schädel-Hirn-

verletzungen und Thoraxtraumen, ein ausgeprägter, diffuser Alveolarzellkatarrh bei 2 Fällen von Ertrinken, bei einem Fall einer E605-Vergiftung und in geringerem Ausmaß bei verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz. Septenverdickungen mit Zellproliferation und zum Teil Bindegewebsneubildung zeigten sich bei chronischen Stauungszuständen, bei interstitiellen Entzündungen im Kindesalter und bei mehreren Fällen von Grippe-Pneumonie. Schließlich fanden wir Organisationsvorgänge und Riesenzellen vor allem in den Bronchioli bei länger überlebten Grippe-Pneumonien.

Die *Gruppierung* der histologischen Befunde, ihre Einteilung nach Stadien und ihre Zuordnung zu Art und Dauer der künstlichen Beatmung stießen auf Schwierigkeiten. Eine feste Beziehung zwischen Art und Schwere der Lungenveränderungen und Beatmungsdauer bestand nicht. Es waren lediglich gewisse Tendenzen zu erkennen, nämlich eine Zunahme der schweren Veränderungen mit längerer Beatmungsdauer. Außerdem standen bei kürzeren Beatmungszeiten mehr die exsudativen Vorgänge wie Alveolarzellkatarrh und Ödem im Vordergrund, während bei längeren Zeiten mehr die Bildung von Fibrinpfropfen, von hyalinen Membranen sowie proliferative Vorgänge hervortraten. Aber selbst diese Beziehungen waren vielfach verwischt, im Einzelfall meist nicht deutlich zu erkennen, weil in derselben Lunge die verschiedenen Stadien stets nebeneinander bestanden. Auch bei der Betrachtung der Lungenveränderungen hinsichtlich ihrer Beziehung zur Grundkrankheit, zur Todesursache und zum Vorliegen einer Fettembolie ließen sich keine sicheren Gesetzmäßigkeiten erkennen.

Diskussion

Die Frage nach der Todesursache und dem Kausalzusammenhang zwischen Tod und einem rechtlich relevanten Ereignis bei Personen, die nach längerem Klinikaufenthalt versterben, gehört zu den täglichen rechtsmedizinischen Fragestellungen. Die genaue Kenntnis der möglichen Beatmungsschäden an der Lunge und der damit zusammenhängenden Probleme ist deshalb von großer Wichtigkeit. So kann es vorkommen, daß bei der Obduktion die primäre Ursache der Atemstörung gar nicht mehr aufgedeckt werden kann oder das auslösende Agens, wie z. B. bei Schlafmittelvergiftungen, längst aus dem Körper eliminiert ist. Die sich evtl. im Sinne eines Circulus vitiosus bis zur letzten Todesursache hin verschlimmernden beatmungsbedingten Lungenveränderungen könnten dann dazu verleiten, eine primäre Lungenaffektion anzunehmen.

Leider müssen wir nach der Auswertung unserer Befunde sagen, daß es im Einzelfall große Schwierigkeiten bereitet, die Rolle der Beatmung beim Zustandekommen von Lungenschäden zu beurteilen. Wir konnten, ebensowenig wie Brücke u. Mitarb. [9a] und Foley u. Mitarb. [15] einen engen Zusammenhang zwischen Beatmungsdauer und Ausprägung der Lungenveränderungen erkennen. Das hat seine Ursache einmal darin, daß uns die für eine Korrelation notwendige Gruppierung und Stadieneinteilung nicht gelang, weil wir in fast allen Fällen, ebenso wie Theuring u. Mitarb. [50], in derselben Lunge die verschiedensten histologischen Veränderungen nebeneinander fanden. Regele [42] und Nash u. Mitarb. [33] versuchten zwar eine Einteilung der Befunde in bestimmte Phasen, geben aber an, daß diese beim Menschen nicht scharf getrennt sind. Nach Nash [33] soll ein signifikanter Zusammenhang zwischen Beatmungsdauer und Phase bestehen, allerdings nur, wenn die Sauerstoffkonzentration in der Atemluft berücksichtigt werden kann. Diese war uns aber nur in den wenigsten Fällen bekannt und kann nach Auskunft der Klinik bei bestimmten, häufig verwendeten Geräten gar nicht genau eingestellt werden.

Die Hauptursache dafür, daß uns die Zuordnung von Beatmungsdauer und Lungenveränderungen nicht gelang, scheint u. E. jedoch daher zu rühren, daß die

der künstlichen Beatmung zugeschriebenen Lungenveränderungen unspezifisch sind. Das beweisen einmal unsere Ergebnisse aus der Untersuchung von Vergleichsfällen, zum anderen die Angaben in der Literatur. So sieht Bleyl [54] die Lungenveränderungen als morphologisches Korrelat eines Kreislaufschockes verbunden mit plasmatischer Hypercoagulabilität an, wobei vermehrt vorhandene Fibrinmonomere mit Plasma zusammen in die Lungenalveolen gelangen und sich dort zu hyalinen Membranen verdichten. Allerdings hatte bei allen Patienten, bei denen Bleyl hyaline Membranen nach einem Schock fand, auch eine künstliche Beatmung stattgefunden, deren pathogenetische Bedeutung vom Autor ebenfalls diskutiert wird. Praktisch völlige gleichartige Befunde werden weiter mitgeteilt bei Urämie [10, 12, 55], nach Bestrahlung [10, 12, 29], bei Grippe-Pneumonien [25] bzw. bei der sog. interstitiellen, nicht eitrigen Pneumonie [51], ferner nach Behandlung mit Myleran [29] und bei Vergiftungen durch Phosgen [25, 39] oder nitrose Gase [25]. Nach den Untersuchungen von Benzer u. Mitarb. [53] muß auch der Fettembolie eine entscheidende Rolle beim Zustandekommen der Lungenveränderungen zubilligt werden. Von den Einzelsymptomen seien nur das Auftreten eines massiven Alveolarzellkatarhs bei der sog. Desquamativ-Pneumonie der Kinder [28, 43], bei der desquamativen, interstitiellen Pneumonie der Erwachsenen [16] sowie, begleitet von Riesenzellen, bei protrahierter Erstickung [21, 22] genannt; ferner die Entstehung eines eiweißreichen Ödems und die Bildung hyaliner Membranen beim sog. Höhenlungenödem [4], beim chronischen Lungenödem und chronischen Herzversagen [45].

Aus dem Gesagten wird deutlich, daß bei der Entstehung der so charakteristischen Lungenveränderungen neben der Beatmung die individuelle Disposition, die Grundkrankheit und die Begleiterkrankungen eine bedeutende Rolle spielen. Im Einzelfall wird man eine Beurteilung nur vornehmen können, wenn alle Faktoren bekannt und in ihrer ätiologischen Wertigkeit abzuschätzen sind, was z. B. bei Traumafällen nur schwer möglich ist [56]. Weiterhin besteht die Gefahr, daß man anhand eines Obduktionsgutes wie des unserigen die Gefahren einer künstlichen Beatmung überhaupt falsch einschätzt. Unser Krankengut stellte insofern eine einseitige Auslese dar, als es sich ausnahmslos um schwerkranke Personen handelte, bei denen die Grundkrankheit oder die Begleiterkrankungen bereits selbst Faktoren darstellten, welche Teilsymptome oder das Gesamtbild der sog. „Beatmungslunge“ verursachen können. Nach Mitteilung der Klinik sollen z. B. bei der Dauerbeatmung von Tetanusfällen, bei denen es sich meist um jüngere, sonst gesunde Personen handelt, Beatmungsschwierigkeiten nur in einem kleinen Prozentsatz der Fälle auftreten. Demgegenüber beschrieb aber z. B. Regele [42] Beatmungsschäden auch bei Fällen von Tetanus und Myasthenie.

Die Unspezifität der Befunde spricht jedoch nicht unbedingt gegen die Annahme, daß die künstliche Beatmung zu Lungenveränderungen führt, und daß es sich dabei um ein wohl definiertes und typisches Krankheitsbild handelt. So berichten eine Reihe von Autoren über praktisch gleiche makroskopische [9a, 10, 23, 29, 33, 42, 50, 58] und mikroskopische [12, 15, 19, 23, 29, 33, 41, 42, 46, 49, 50] Befunde und bringen sie mit der Beatmung in Zusammenhang. Abweichende Mitteilungen beziehen sich meist nur auf nicht so wesentliche Einzelheiten. So wollen Barter u. Mitarb. [5] hyaline Membranen ausschließlich in den Ductus alveolares beobachtet haben, während Capers [10] diese wie wir ausdrücklich auch

in den Alveolen beschrieb. Nach Capers sollen übrigens Atelektasen und Stauung der kleineren Gefäße nicht zum Bild der Beatmungslunge gehören. Regele [42] berichtete von einem Fall mit schwerster interstitieller Fibrose nach 2 $\frac{1}{2}$ monatiger Beatmung. Theuring u. Mitarb. [50] wiesen auf eine auffällige Verdickung der Wand kleinerer Arterien nach 51tägiger maschineller Beatmung hin. In unserem Untersuchungsgut waren, wie bereits beschrieben, 4 Fälle, bei denen die Lungenveränderungen als Todesursache anzusehen waren. Während in einem Fall wohl der hochgradigen Urämie die Rolle des auslösenden Faktors zuzuschreiben war, mußte bei den anderen 3 Patienten nach dem klinischen Verlauf und dem Obduktionsbefund die Beatmung mindestens als bedeutender Teilfaktor in Betracht gezogen werden. Daneben mögen der Kreislaufschock und eine leichte Fettembolie von Bedeutung gewesen sein.

Die Tatsache, daß dem geschilderten Erkrankungsbild eine Vielzahl möglicher Ursachen zugrunde liegen kann, weist darauf hin, daß die gefundenen Veränderungen organspezifische Antworten der Lunge auf verschiedene Noxen darstellen, sie somit eine gemeinsame *formale Genese* haben. Am Beginn steht, wie man aus Tierversuchen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen schließen darf, eine Schädigung der Capillarendothelien und der Gefäßwand [9a, 24, 25, 34]. Es kommt zunächst zum interstitiellen Ödem, zur Schädigung der Alveolardeckzellen und schließlich zum Austritt von Blutbestandteilen in die Alveolen. Durch den normalerweise nur geringen, unter künstlicher Beatmung aber doch deutlich verstärkten Lymphfluß der Lunge, wird ein Teil des Exsudates wieder abtransportiert [14], wobei allerdings höher molekulare Eiweißkörper, insbesondere Fibrin, liegen bleiben. Diese werden dann häufig zu hyalinen Membranen verdichtet. Während ältere Autoren die hyalinen Membranen als Quellungsnekrosen der Basalmembran [13, 28, 39] oder als hyaline Verödung von septalen Capillaren samt Inhalt [25] ansahen, gelten sie heute allgemein als eine Sonderform des Lungenödems, bestehend aus Plasmabestandteilen, insbesondere Fibrin [3, 9, 42, 45] bzw. Fibrinmonomeren [54].

Die Tatsache, daß die hyalinen Membranen nicht oder nur schlecht abgebaut werden können, meinten Capers u. Mitarb. [11] durch eine Erniedrigung der Fibrinolyseaktivität im Lungengewebe oder im Blut bei den betroffenen Individuen wenigstens teilweise erklären zu können. Ein Teil des liegengebliebenen Exsudates wird offenbar auch durch alveoläre Makrophagen abgebaut, oft unter Ausbildung vielkerniger Riesenzellen vom Fremkörpertyp. Ein anderer Teil wird vom Mesenchym organisiert. Auch in den Septen führt der Reiz des chronischen Ödems zur Proliferation und schließlich zur Bindegewebsbildung. Regenerative Vorgänge am Alveolarepithel mit der Ausbildung kubisch-hyperplastischer Zellen vervollständigt das Bild. Für die Entstehung von Atelektasen wird von manchen Autoren eine Schädigung des Oberflächenfaktors in den Alveolen [7, 26, 29, 30] verantwortlich gemacht, während Northway u. Mitarb. [36] hauptsächlich an eine, ebenfalls beatmungsbedingte, obstruktive Bronchiolitis denken. Sie stützen sich dabei auf Versuche an Lämmern. Der geschilderte Geschehensablauf kann auch beim Menschen an den histologischen Lungenveränderungen abgelesen werden und berechtigt zu einer gewissen Einteilung des Krankheitsbildes nach Stadien. Diese Einteilung ist u. E. allerdings mehr theoretischer Natur und kann nur für kleine Lungenabschnitte, streng genommen nur für eine Alveole gelten, da, wie immer

wieder zu betonen ist, in ein und derselben Lunge die Veränderungen praktisch aller Stadien nebeneinander vorkommen. So unterschieden Nash u. Mitarb. [33] eine frühe mehr exsudative Phase mit Blutungen, Ödembildung und hyalinen Membranen und eine mehr proliferative Phase mit vorwiegend interstitiellem Ödem, Fibroblastenwucherung, interstitieller Fibrose und Alveolarzellhyperplasie. Regele [42] meinte bei der Untersuchung von 30 Beatmungsfällen 3 Stadien unterscheiden zu können, nämlich ein erstes mit eiweißreichem Ödem und Alveolarzellkatarrh, ein zweites mit eiweißreichem Ödem, Zurücktreten der Alveolarzellen und beginnender Ausbildung hyaliner Membranen, Ödem des Interstitiums und einer Ausweitung der Lymphgefäße, sowie ein drittes Stadium mit Ablösungs- und Organisationsvorgängen an den hyalinen Membranen, alveolären Riesenzellen, Proliferationsvorgängen im Interstitium und Regenerationsvorgängen am Alveolar-epithel.

Besteht hinsichtlich der formalen Genese der Lungenveränderungen unter künstlicher Beatmung in der Literatur weitgehende Übereinstimmung, so ist das hinsichtlich der *kausalen Genese* keineswegs der Fall. Im folgenden seien ohne Anspruch auf Vollständigkeit einige Gesichtspunkte zu der Frage diskutiert, welches bei der Beatmung der eigentlich schädigende Faktor ist und wo er zuerst angreift. Benzer [7] stellt in seiner Monographie die Rolle der unphysiologischen Druckverhältnisse bei der künstlichen Beatmung ganz in den Vordergrund. Aus seinen Versuchen an Kaninchen schließt er, daß es durch die Druckbeatmung zu einer Schädigung des Oberflächenfaktors in den Alveolen, in der Folge zu Atelektasen und dann zu den weiteren Veränderungen kommt. Dem stehen die Mitteilungen anderer Autoren gegenüber, die, ebenfalls in Tierversuchen, bei Überdruckbeatmung mit Zimmerluft keine Schäden sahen [26, 27, 32] und daher der erhöhten Sauerstoffkonzentration in der Beatmungsluft die Rolle des schädigenden Agens beimessen. Regele [42], der im übrigen auch den Sauerstoff für die Hauptursache hält, meint, daß der unphysiologische Druck im Thorax insofern eine Rolle spielt, als er den Lymphabfluß und damit die Beseitigung des eiweißreichen Exsudates erschwert.

Die Toxizität des Sauerstoffes wird schon seit Lavoisier diskutiert [28], erlangte aber erst mit dem Aufschwung der Luftfahrt größere Aktualität. So wurde u.a. in Deutschland in den 40er Jahren von Clamann u. Mitarb. [13], Liebegott [28], Pichotka u. Mitarb. [39] und Kühn u. Mitarb. [25] in umfangreichen Tierversuchen die schädigende Wirkung hoher Sauerstoffkonzentrationen in der Atemluft nachgewiesen. Die meisten Autoren schreiben auch heute dem Sauerstoff die Hauptrolle bei der Entstehung der sog. Beatmungsschäden zu. Allerdings bestehen sehr abweichende Ansichten über den primären Angriffspunkt des Sauerstoffes. Einige Autoren halten die Lungenveränderungen für die Folge primärer neurovegetativer Schäden, da die gleichen Veränderungen durch konvulsive Medikamente zu erzielen seien, in Narkose jedoch ausblieben [6, 20]. McSherry u. Mitarb. [48] konnten aber beim Kaninchen einen Einfluß der Narkose nicht feststellen. Für Novelli u. Mitarb. [57] stellt die Toxizität des Sauerstoffes primär ein adrenergisches Phänomen dar. Aus Versuchen an Hunden, bei denen operativ ein arterio-venöser Shunt in der Lunge gesetzt wurde, schließen Gupta u. Mitarb. [18], daß weniger der Partialdruck des Sauerstoffes in den Alveolen als vielmehr derjenige im Blut von ausschlaggebender Bedeutung sei.

De Lemos u. Mitarb. [27] konnten bei Kaninchen keinen Einfluß des Sauerstoffpartialdruckes im Blut erkennen. Die meisten Autoren halten einen direkten chemischen Einfluß des Sauerstoffs auf die Alveolarwandung für entscheidend. Es soll zu einer Schädigung der Alveolarzellen, zur Störung der Atmungskette und des Fermentstoffwechsels [30, 49], zur Bildung freier Radikale [29, 30] und damit zu einer Verminderung des Oberflächenfaktors kommen [26, 29—31, 49]. Dem stehen Beobachtungen von Pariente u. Mitarb. [38] entgegen, die im Elektronenmikroskop keine Schädigung der Oberflächenfaktor-bildenden Zellen sahen, ja sogar Anhaltspunkte für eine vermehrte Bildung des Faktors unter Sauerstoffbeatmung zu haben glauben. Auch de Lemos u. Mitarb. [27] fanden keine Verringerung des Oberflächenfaktors.

In Tierversuchen wurde für die Beatmung bei Atmosphärendruck die toxische Grenze für den Sauerstoffpartialdruck der Atemluft bei Hunden mit 50 % [30], bei Ratten mit 65—80 % [38], bei mehreren Tierarten mit durchschnittlich 60 % [13] angegeben. Bei der Atmung reinen Sauerstoffs sollen unter Atmosphärendruck bei Hunden spezifische Schäden nach 50 Std [37], bei Ratten nach 24—72 Std [38] auftreten. Für den Menschen liegen nur vorsichtige Angaben vor. Welch u. Mitarb. [52] faßten alle erreichbaren Daten aus der Literatur zusammen und kamen zu folgendem Ergebnis: Erste Symptome der Sauerstoffvergiftung treten bei Versuchspersonen unter reiner Sauerstoffatmung bei Überdruck schon nach Minuten, bei Atmosphärendruck nach 8—30 Std, bei niedrigeren Drücken nach 36—216 Std auf.

Literatur

1. Hyaline membrane disease, oxygen and pulmonary fibroplasia. *Lancet* **1969****I**, 32—33.
2. Althoff, H.: Der forensische Beweiswert histopathologischer Bronchien- und Lungenveränderungen beim plötzlichen Kindstod. *Beitr. gerichtl. Med.* **25**, 253—263 (1969).
3. Alvizouri, M.: Pulmonary hyaline membrane, an experimental study. *Arch. Path.* **66**, 422—426 (1958).
4. Arias-Stella, J., Kruger, H.: Pathology of high altitude pulmonary edema. *Arch. Path.* **76**, 147—57 (1963).
5. Barter, R. A., Finley-Jones, L.R., Walters, M.: Pulmonary hyaline membrane: sites of formation in adult lungs after assisted respiration and inhalation of oxygen. *J. Path. Bact.* **95**, 481—488 (1968).
6. Bean, J. W., Zee, D., Thom, B.: Pulmonary changes with convulsions induced by drugs and oxygen at high pressure. *J. appl. Physiol.* **21**, 865—872 (1966).
7. Benzer, H.: Respiratorbeatmung und Oberflächenspannung in der Lunge. Der Einfluß der intermittierenden Überdruckbeatmung auf den Antiatelektasefaktor in der Kaninchenlunge. *Anästhesiologie u. Wiederbelebung*, Bd. 38. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
8. Braun, O.: Über das Vorkommen von Desquamativpneumonien bei plötzlichem Tod im Säuglingsalter. *Wien. klin. Wschr.* **73**, 817 (1961).
9. Bremen, V. L. van, Neustein, H. B., Bruns, P. D.: Pulmonary hyaline membranes studied with the electron microscope. *Amer. J. Path.* **33**, 769—789 (1957).
- 9a. Brücke, P., Kucher, R., Kutschka-Lissberg, E., Pokieser, H., Regele, H., Steinbereithner, K.: Lungenveränderungen unter künstlicher Beatmung. Klinische, röntgenologische und pathologisch-anatomische Untersuchungen. In: *Die Ateminsuffizienz u. ihre klinische Behandlung*, S. 200—212. Stuttgart: Thieme 1967.
10. Capers, T. H.: Pulmonary hyaline membrane formation in the adult: a clinico-pathological study. *Amer. J. Med.* **31**, 701—710 (1961).
11. — Minden, B.: Pulmonary fibrinolysis in hyaline membrane formation in adults. *Amer. J. Med.* **36**, 377—381 (1964).

12. Cederberg, A., Hellsten, S., Mjörner, G.: Oxygen treatment and hyaline pulmonary membranes in adults. *Acta path. microbiol. scand.* **64**, 450—458 (1965).
13. Claman, H. G., Becher-Freyseng, H., Liebegott, G.: Das allgemeine Verhalten und die morphologischen Lungenveränderungen verschiedener Tierarten bei langer Einwirkung erhöhten Sauerstoffdruckes. *Luftfahrtmedizin* **5**, 17—23 (1940).
14. Courtice, F. C.: Lymph flow in the lungs. *Brit. med. Bull.* **19**, 76—79 (1963).
15. Foley, F. D., Moncrief, J. A., Mason, A. D.: Pathology of the lung in fatally burned patients. *Ann. Surg.* **167**, 251—264 (1968).
16. Gaensler, E. A., Goff, A. M., Prowse, C. M.: Desquamative interstitial pneumonia. *New Engl. J. Med.* **274**, 113—128 (1966).
17. Güthert, H., Meerbach, W., Wöckel, W.: Vorkommen und Bedeutung der Riesenzellen in der Lunge. 2. Die mehrkernigen Riesenzellen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **112**, 22—30 (1969).
18. Gupta, R. K., Winter, P. M., Lamphier, E. H.: Histochemical studies in pulmonary oxygen toxicity. *Aerospace Med.* **40**, 500—504 (1969).
19. Hambach, R.: Nil nocere! Lungenschäden nach intensiver Infusions- und Sauerstoffbehandlung. Zugleich ein Beitrag zum Vorkommen hyaliner Membranen in den Alveolen bei Erwachsenen. *Münch. med. Wschr.* **108**, 424—426 (1966).
20. Jamieson, D.: The effect of anesthesia and CO₂ on survival time and lung damage in rats exposed to high pressure oxygen. *Biochem. Pharmacol.* **15**, 2120—2122 (1966).
21. Janssen, W.: Riesenzellbildung bei Erstickung. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **54**, 200—210 (1963).
22. — Bärtschi, G.: Vitale und supravitale Reaktionen der Alveolarzellen nach protrahiertem Sauerstoffmangel. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **55**, 47—60 (1964).
23. Joffe, N., Simon, M.: Pulmonary oxygen toxicity in the adult. *Radiology* **92**, 460—465 (1969).
24. Kistler, G. S., Caldwell, P. R. B., Weibel, E. R.: Development of fine structural damage to alveolar and capillary lining cells in oxygen-poisoned rat lungs. *J. Cell Biol.* **32**, 605—628 (1967).
25. Kühn, H. A., Pichotka, J.: Über die Morphogenese der Lungenveränderungen bei der Sauerstoffvergiftung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* **205**, 667—683 (1948).
26. Lee, C. J., Lyons, J. H., Konisberg, S., Morgan, F., Moore, F. D.: Effects of spontaneous and positive pressure breathing of ambient air and pure oxygen at one atmosphere pressure on pulmonary surface characteristics. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **53**, 759—769 (1967).
27. Lemos, R. de, Wolfsdorf, J., Nachmann, R., Block, A. J., Leiby, G., Wilkinson, H. A., Allen, T., Haller, A., Morgan, W., Avery, M. E.: Lung injury from oxygen in lambs: the role of artificial ventilation. *Anesthesiology* **30**, 609—618 (1969).
28. Liebegott, G.: Über Organveränderungen bei langer Einwirkung von Sauerstoff mit erhöhtem Partialdruck im Tierexperiment. *Beitr. path. Anat.* **105**, 413—431 (1941).
29. Meschan, J., Armas, C. R. de, Scharyj, M.: Adult bronchopulmonary dysplasia: the similarity in roentgen and histological appearance between some cases of oxygen toxicity, radiation pneumonitis and postcytotoxic nonspecific bronchopneumonia. *Radiology* **92**, 612—615 (1969).
30. Morgan, A. P.: The pulmonary toxicity of oxygen. *Anesthesiology* **29**, 570—579 (1968).
31. — Snyder, F. L.: Oxygen as a blocking agent in pulmonary phospholipid synthesis. *Surg. Forum* **19**, 263—265 (1968).
32. Morgan, W. W., de Lemos, R., Wolfsdorf, J., Nachmann, R., Block, J., Leiby, G., Wilkinson, H. A., Allen, T., Avery, M., Haller, J. A.: A quantitative and pathologic assessment of lung injury from oxygen with and without assisted ventilation and air with assisted ventilation in lambs. *Surg. Forum* **19**, 265—267 (1968).
33. Nash, G., Blennerhassett, J. B., Pontoppidan, H.: Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *New Engl. J. Med.* **276**, 368—374 (1967).
34. Nasser, M., Bücherl, E. S., Wolf, J.: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Strukturveränderung der Lunge nach Einwirkung hohen Sauerstoffdruckes. *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 190—198 (1967).

35. Northway, W. H., Rosan, R. C., Porter, D. Y.: Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *New Engl. J. Med.* **276**, 357—368 (1967).
36. — — Shakinian, L., Castellino, R. H., Gyepes, M. T., Durbridge, T.: Radiologic and histologic investigation of pulmonary oxygen toxicity in newborn guinea pigs. *Invest. Radiol.* **4**, 148—155 (1969).
37. Pantler, S., Cimon, J. M., Cauna, D., Tolten, R., Safar, P.: Pulmonary oxygen toxicity at one ATA. *Acta anaesth. scand.*, Suppl. **24**, 51—56 (1966).
38. Pariente, R., Legrand, M., Brouet, G.: Aspects ultrastructuraux pulmonaires chez le rat de l'intoxication oxygénée à la pression atmosphérique. *Presse méd.* **77**, 1073—1076 (1969).
39. Pichotka, J.: Über die histologischen Veränderungen der Lunge nach Atmung von hochkonzentriertem Sauerstoff im Experiment. *Beitr. path. Anat.* **105**, 381—412 (1941).
40. Pifarré, R., Hufnagel, Ch. A.: Pulmonary lesions associated with oxygen therapy for acute myocardial infarction. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **56**, 203—209 (1968).
41. Pratt, Ph. C.: The reaction of the human lung to enriched oxygen atmosphere. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **121**, 809—822 (1965).
42. Regele, H.: Veränderungen der menschlichen Lungen unter maschineller Beatmung. *Beitr. path. Anat.* **136**, 165—179 (1967).
43. Ricken, D.: Desquamativpneumonie als Ursache plötzlichen Todes im Säuglingsalter. *Frankfurt. Z. Path.* **69**, 314—323 (1958).
44. Robinson, F. R., Sopher, R. L., Witchett, C. E., Carter, V. L.: Pathology of normobaric oxygen toxicity in primates. *Aerospace Med.* **40**, 879—884 (1969).
45. Roschlau, G.: Vergleichende histochemische Untersuchungen an pulmonalen hyalinen Membranen in verschiedenen Lebensaltern. *Beitr. path. Anat.* **133**, 186—201 (1966).
46. Rowland, R., Newmann, C. G. H.: Pulmonary complications of oxygen therapy. *J. clin. Path.* **22**, 192—198 (1969).
47. Schaffner, F., Felig, Ph., Trachtenberg, E.: Structure of rat lung after protracted oxygen breathing. *Arch. Path.* **83**, 99—107 (1967).
48. McSherry, C. K., Veith, F. J.: The relationship between the central nervous system and pulmonary forms of oxygen toxicity: effect of Tham administration. *Surg. Forum* **19**, 33—35 (1968).
49. Soloway, H. B., Castillo, Y., Martin, A. M.: Adult hyaline membrane disease: relationship to oxygen therapy. *Ann. Surg.* **168**, 937—945 (1968).
50. Theuring, F., Morgenstern, R.: Pulmonale Veränderungen nach maschineller Langzeitbeatmung. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **112**, 553—559 (1969).
51. Vanek, J.: Interstitielle, nichteitrige Pneumonie. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **92**, 405—416 (1954).
52. Welch, B. E., Morgan, T. E., Clamann, H. G.: Time concentration effects in relation to oxygen toxicity in man. *Fed. Proc.* **22**, 1053—1056 (1963).
53. Benzer, H., Müller, E., Tölle, W.: Fettembolie und Oberflächenspannung in der Lunge. *Anaesthesist* **18**, 133—139 (1969).
54. Bleyl, U.: Vergleichende Untersuchungen an Erwachsenen und Neugeborenen zur Entstehung pulmonaler hyaliner Membranen. Vortrag anläßl. der 54. Verhandl. der Dtsch. Ges. f. Pathologie, Berlin, März 1970.
55. Hopps, H. C., Wissler, R. W.: Uremic pneumonitis. *Amer. J. Path.* **31**, 261—275 (1955).
56. Martin, A., Soloway, H. B., Simmons, R. J.: Pathologic anatomy of the lungs following shock and trauma. *J. Trauma* **8**, 687—698 (1968).
57. Novelli, G. P., Pagni, E., Pirani, A., Ariano, M., Pellini, C.: La cosiddetta tossicità dell'ossigeno iperbarico come fenomeno adrenergico. Proposta di interpretazione patogenetica. *Acta anaesth. (Padova)* **18**, 801—831 (1967).
58. Schwietz, W., Kirchner, E., Hettler, M.: Nil nocere! Lungenschädigung durch Sauerstoff im Schock. *Münch. Med. Wschr.* **112**, 582—585 (1970).

Dr. med. H. Witschel
 Dr. med. E. Schulz
 Institut für Rechtsmedizin
 der Universität
 D-8700 Würzburg
 Versbacher Landstraße