

Histomorphologische Lungenbefunde bei Langzeitbeatmung unter besonderer Berücksichtigung einer extremen Dauerbeatmung mit reinem Sauerstoff*

Ch. Ritter, G. Weiler und G. Adebahr

Institut für Rechtsmedizin der Universität-Gesamthochschule Essen, Hufelandstraße 55,
D-4300 Essen, Bundesrepublik Deutschland

Histomorphological Lung Results in Cases of Long-Term Artificial Respiration with Special Consideration of Use of Pure Oxygen

Summary. The respirator lung is characterized histologically in the first exudative phase by capillary congestion, intra-alveolar edema, hyaline membranes and in most cases by concomitant inflammatory alterations. In the following irreversible phase, fibrous organization processes dominate and show a variable tendency towards pulmonary fibrosis. In 27 cases with long-term artificial respiration from 4 days to 12 weeks, mainly the proliferative alterations were investigated. In 18 cases, the histopathological findings indicated fibrosis of the alveolar septa with disseminated distribution. In 9 cases, focal fibrosis with obliterations of alveoli prevailed. The extent of pathological results in the lungs does not correlate with the duration of artificial respiration. In cases of artificial respiration with pure oxygen, there is a special toxic component, which is illustrated by a young woman with polytraumatism who was administered artificial respiration for 5 weeks with pure oxygen. She died from respiratory insufficiency with severe pulmonary fibrosis. As different pathogenetic factors may cause irreversible pulmonary fibrosis, histomorphological classification is difficult later and, moreover, forensic problems result.

Key words: Respirator lung – Pulmonary fibrosis and oxygen

Zusammenfassung. Die sogenannte Beatmungslunge ist histologisch in der ersten exsudativen Phase gekennzeichnet durch kapilläre Stauung, intra-

* Nach einem Vortrag, gehalten auf der 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Giessen vom 12.–15.9.1984

Sonderdruckanfragen an: Prof. Dr. G. Adebahr (Adresse siehe oben)

alveoläres Ödem, hyaline Membranen und zumeist konkomittierenden entzündlichen Veränderungen. In der folgenden irreversiblen Phase stehen bindegewebige Organisationsprozesse mit unterschiedlich starker Fibrosierungstendenz der Lunge im Vordergrund. Bei 27 Fällen mit maschineller Dauerbeatmung von 4 Tagen bis zu 12 Wochen wurden hauptsächlich die proliferativen Veränderungen untersucht. In 18 Fällen bestimmte eine disseminiert verteilte Fibrose der Alveolarsepten das histopathologische Bild. Bei 9 Fällen fanden sich überwiegend herdförmige Fibrosen mit Obliteration von Alveolen. Das Ausmaß der pathologischen Lungenbefunde korreliert hierbei nicht mit der Beatmungsdauer. Eine besondere toxische Komponente ist bei Beatmung mit reinem Sauerstoff gegeben. Ein Fall von extremer fünfwöchiger Dauerbeatmung mit reinem Sauerstoff bei einer jungen Frau mit Polytraumatisierung, die zu einer tödlichen respiratorischen Insuffizienz bei schwerer Lungenfibrose führte, wird vorgestellt. Da unterschiedliche pathogenetische Faktoren zu einer irreversiblen Lungenfibrose führen können, ist eine spätere histomorphologische Klassifizierung schwierig, und es ergeben sich auch forensische Fragestellungen.

Schlüsselwörter: Beatmungslunge – Lungenfibrose und Sauerstoff

Seit Einführung der modernen Intensiv-Therapie mit maschineller Dauerbeatmung kennt man Lungenveränderungen, die in einer Fibrose enden können, und die als Beatmungs- oder Respiratorlunge bezeichnet werden. Histomorphologisch läßt sich eine frühe exsudative Phase mit kapillärer Stauung, Lymphangiektasie, interstitiellem und intraalveolärem Ödem und hyalinen Membranen abgrenzen. Diese Phase kann noch reversibel sein. In der darauffolgenden irreversiblen Phase kommt es zu bindegewebigen Organisationsprozessen mit unterschiedlich starker Fibrosierungstendenz.

Wegen der weitgehend einförmigen Reaktionsweise der Lunge auf schädigende Faktoren (Wichert und Riesner 1977) gleicht die Beatmungslunge in vielem der typischen Schocklunge. In fortgeschrittenen Stadien wird die morphologische Differenzierung der Schock- und Beatmungsfolgen schwierig oder gar unmöglich, wenn, wie häufig, eine Polytraumatisierung mit Schock der Anlaß für eine Dauerbeatmung darstellt.

So wie die irreversiblen Vorgänge bei der Schocklunge bereits in den ersten 24 Stunden nach dem Schockereignis einsetzen können (Mittermayer und Riede 1976), kann auch der Sauerstoff als Noxe aufgrund der einförmigen organspezifischen Reaktion der Lunge sehr früh die Entwicklung in Richtung Lungenfibrose bewirken und das umso mehr, wenn er mit Schockimpulsen zusammentrifft. Beim Schockpatienten erfordert nicht selten die nicht behebbare respiratorische Insuffizienz die Anwendung steigender Beatmungsdrücke und Sauerstoffkonzentrationen im Inhalationsgemisch. In solchen Fällen kommt es nach Art eines *circulus vitiosus* trotz vermehrter therapeutischer Bemühungen zur weiteren Zunahme der Lungenschädigung (Hill 1970). Diese Schädigung ist aller Wahrscheinlichkeit nach dem Sauerstoff zuzuschreiben, besonders dann, wenn eine Langzeitbeatmung mit hochkonzentrierten Sauer-

stoffgemischen oder mit reinem Sauerstoff unter steigenden positiven Drucken vorliegt und zugleich klinisch frühzeitig eine Lungenfibrose festgestellt wird. Ein solcher Fall, der u. W. die längste Dauerbeatmung mit reinem Sauerstoff darstellt, wird den vergleichenden histomorphologischen Lungenbefunden bei Dauerbeatmung vorangestellt.

Kasuistik

Eine 18jährige Frau wurde als Fußgängerin auf dem Gehsteig von einem PKW erfaßt, zwischen der rechten Wagenseite und einem Brückengeländer eingequetscht, und einige Meter weit entlang geschleift. Sie erlitt ein Schädelhirntrauma, beidseitige Unterschenkelfrakturen, oberflächliche Lebereinsrisse und kontusionelle Lungenblutungen mit oberflächlichen Einsissen des rechten Unterlappens und beidseitigem Hämatothorax. Wegen der von Anfang an bestehenden und zunehmenden respiratorischen Insuffizienz mußte die Patientin mit reinem Sauerstoff unter steigenden Drucken beatmet werden. Schon am Anfang der zweiten Woche wies das gesamte klinische Bild auf eine sich progressiv entwickelnde Lungenfibrose hin. Nach fünfwöchigem Krankenlager verstarb die Patientin unter den Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz.

Bei der Obduktion waren die Lungen stark vergrößert (linke 1410 g, rechte 1440 g) und von nahezu lederartiger Konsistenz. Der Luftgehalt war stark herabgesetzt, das Gewebe nicht schwimmfähig. Die Schnittfläche war mittel- bis dunkelrot, teils grobkörnig oder faserig und auffallend trocken.

Mikroskopisch fielen große Narbenfelder auf, in denen lediglich kleine Restgruppen von stark veränderten Alveolen eingeschlossen waren. Diese Narbenfelder waren diffus in beiden Lungen verstreut (Abb. 1). Herdförmig waren noch exsudative Veränderungen und Reste von hyalinen Membranen zu erkennen. Der Lungenbefund entsprach einer schwersten progressiven Lungenfibrose.

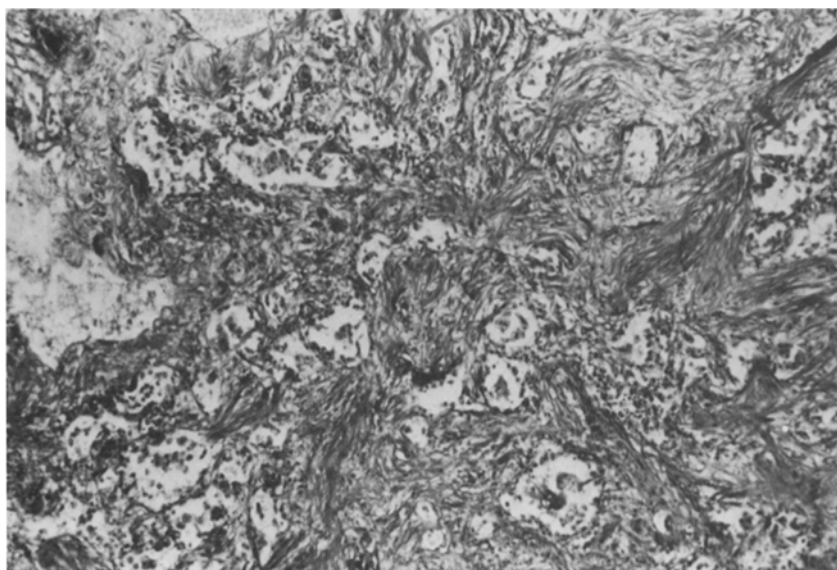


Abb. 1. Schwere Lungenfibrose nach 5wöchiger Beatmung mit 100% Sauerstoff. 18 J., weibl., Polytrauma durch Verkehrsunfall. EvG 78 ×

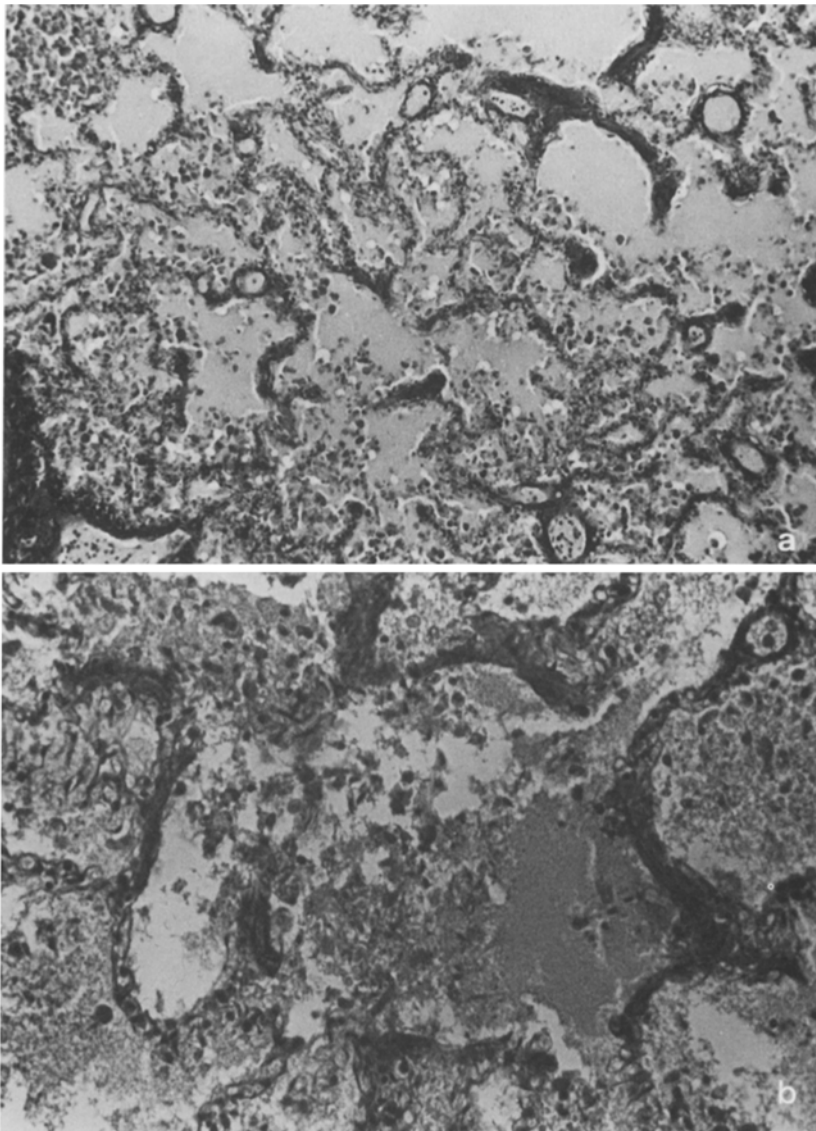


Abb. 2a, b. Disseminierte „Alveolarwandfibrose“ nach 5tägiger maschineller Beatmung. 33 J., männl., Polytrauma **a** EvG 78 \times **b** EvG 200 \times

Ergebnisse

Vergleichende histomorphologische Lungenbefunde wurden bei 27 anderen Fällen durchgeführt, bei denen eine maschinelle Dauerbeatmung mit positivem Druck von 4 Tagen bis zu 12 Wochen stattgefunden hat. Die Behandlung erfolgte in verschiedenen Krankenhäusern. Es waren alle Altersgruppen betroffen (2–86 Jahre), $\frac{1}{3}$ der Patienten war zwischen 18 und 38 Jahren alt. Anlaß für eine maschinelle Beatmung war in 22 Fällen ein traumatischer

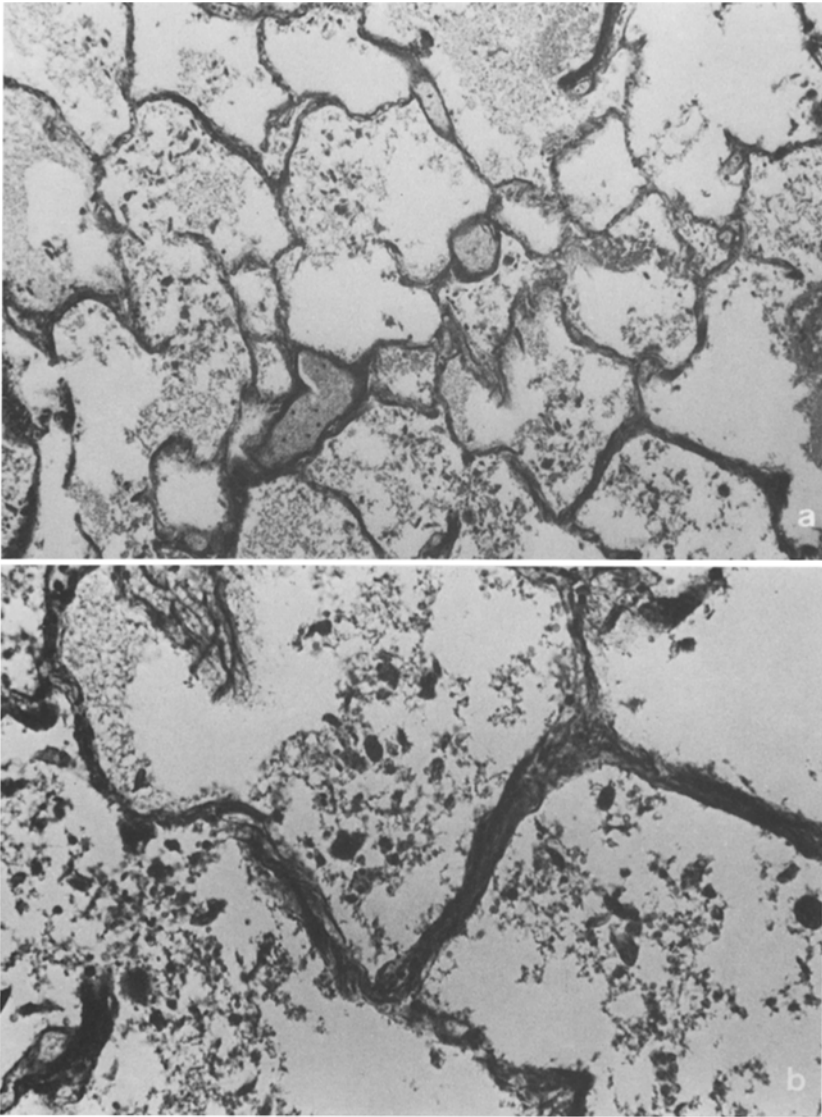


Abb.3a, b. Disseminierte „Alveolarwandfibrose“ nach 6wöchiger Dauerbeatmung. 43 J., männl., Strangulation **a** EvG 78 \times **b** EvG 200 \times

Schock, bei 2 Fällen eine Strangulation und je 1 mal ein Halsschnitt, eine Hirnmassenblutung und eine Kochsalzvergiftung.

1. Makroskopische Lungenbefunde

Die Lungen waren in den meisten Fällen deutlich vergrößert und hatten Organ-
gewichte von 2500 bis 3500 g. Der Luftgehalt war stark herabgesetzt, die
Schwimmprobe fiel vielfach negativ aus. Die Konsistenz variierte von leichter

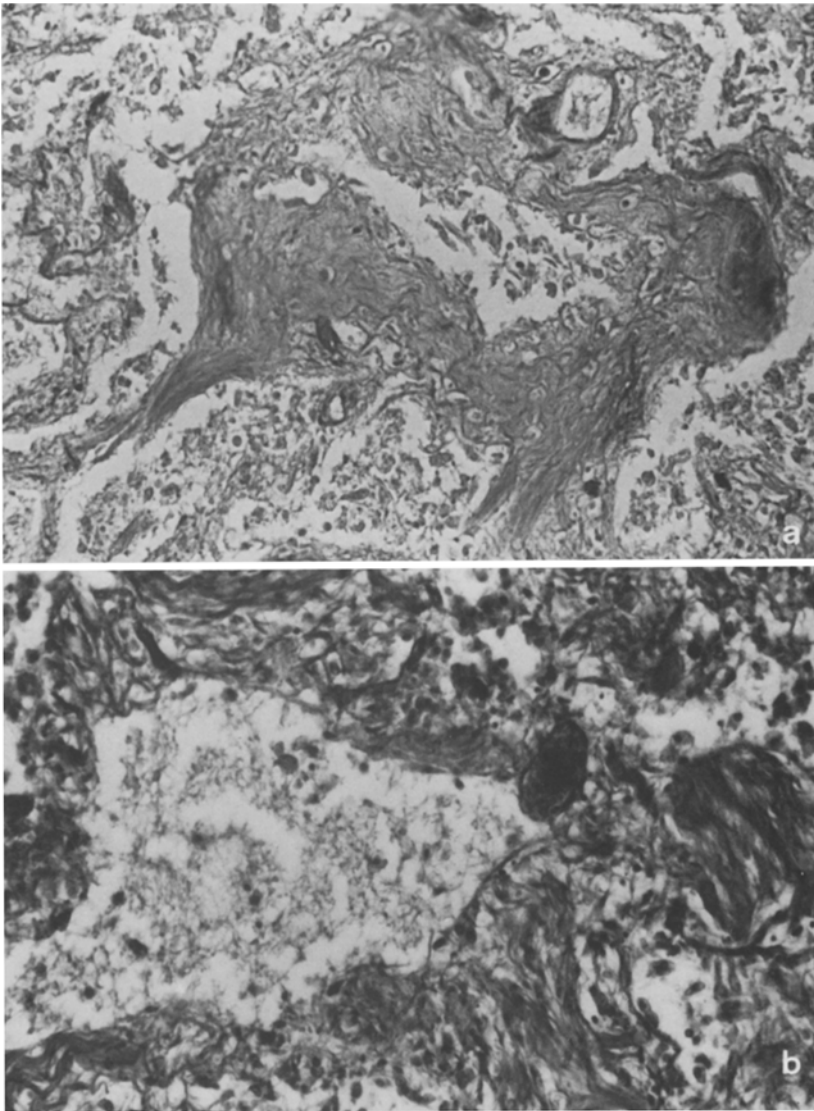


Abb.4.a, b. Disseminierte „Alveolarraumfibrose“ nach Dauerbeatmung. EvG 200 \times **a** 5tägige Beatmung, 58 J., weibl., Polytrauma nach Verkehrsunfall **b** 4wöchige Beatmung, 37 J., männl., Verkehrsunfall

Verfestigung bis zu derber, fast lederartiger Beschaffenheit. Oberfläche und Schnittfläche zeigten eine dunkelrote Farbe, wobei sich auf Druck nur wenig Blut abpressen ließ; aus entzündlich veränderten Bronchien entleerte sich grau-gelbe Flüssigkeit. Häufig fanden sich verstreute bronchopneumonische Herde.

2. Mikroskopische Lungenbefunde

Histomorphologisch fanden sich eine Vielfalt von Veränderungen, wobei das Hauptaugenmerk den proliferativen Veränderungen mit unterschiedlichen

Fibrosierungsformen galt. Exsudative Veränderungen waren unterschiedlich stark ausgebildet, ebenso entzündliche Befunde. Bei der Lungenfibrose war eine disseminiert auftretende Fibrose der Alveolarsepten von einer herdförmigen Fibrose mit Obliteration von Alveolen abzugrenzen.

Disseminierte „Alveolarwand-Fibrose“. Diese Form der Fibrosierung fand sich bei 18 Fällen mit Beatmungszeiten von 4 Tagen bis 6 Wochen. Die normale Alveolarstruktur war noch erhalten, die fibrosierten Alveolarsepten erfaßten meist nur abschnittsweise und dabei immer wieder in Form balkenartiger Gebilde die Alveolenbegrenzung (Abb. 2 u. 3). Diese Fibrose der Alveolarsepten war disseminiert in allen Lungenabschnitten anzutreffen. Die nicht fibrosierten Septen waren oft ödematös aufgelockert. Die Anzahl der fibrosierten Septen variierte von Fall zu Fall erheblich, es fanden sich in dieser histologischen Untergruppe keine anderen Formen der Fibrosierung. Diese disseminiert verteilte Alveolarsepten-Fibrose war mit exsudativen Veränderungen des Alveolarraums vergesellschaftet und so fanden sich alle möglichen Bilder der frühen exsudativen Phase und in einigen Fällen auch hyaline Membranen und oft bronchopneumonische Herde. In Bezug auf den makroskopischen Lungenbefund war diese histologische Untergruppe solchen Organen zuzuordnen, die nur mäßig verfestigte Konsistenz aufwiesen und nicht allzustark vergrößert waren.

Hinsichtlich der Beatmungsdauer ließen sich keine Gesetzmäßigkeiten erkennen. So fanden sich ganz ähnliche Bilder beim Vergleich der Befunde von unterschiedlichen Beatmungszeiten, wie zum Beispiel nach 5 Tagen und 6 Wochen (Abb. 2 u. 3). Es ergab sich lediglich die Tendenz, daß mit zunehmender Beatmungszeit die Zahl der fibrosierten Septen größer wird.

Disseminierte „Alveolarraum-Fibrose“. Diese Fibrosierungsform war bei 9 der 27 Fälle zu beobachten, wobei die Beatmungsdauer 5 Tage bis 12 Wochen betrug. Es waren die Fälle mit den am stärksten ausgeprägten makroskopischen Veränderungen. Es zeigten sich mehr oder minder große Fibroseherde, die sich aus bindegewebig organisiertem Alveolarinhalt und stark vergrößerten, fibrosierten Alveolarsepten zusammensetzten (Abb. 4). In diesen Fibroseherden ließ sich oft junges, kapillarreiches Bindegewebe erkennen. Ältere Narbenbezirke waren kollagen umgewandelt, zellarm und zeigten nur wenige dickwandige Gefäße. Diese Fibroseherde waren unterschiedlich groß, meist nicht weit voneinander entfernt und da sie disseminiert in allen Lungenlappen verbreitet waren, war die normale Organstruktur stark verändert. Inmitten dieser Fibrosierungsherde waren immer wieder auch Gruppen von restlichen Alveolen zu sehen, in denen unterschiedlich starke exsudative Veränderungen, oft mit Aktivierung des Alveolarepithels, seltener mit Resten hyaliner Membranen, bestanden. Außerhalb dieser herdförmigen Vernarbungen waren zudem auch Fibrosierungen von Alveolarsepten zu beobachten. Auch in dieser histologischen Untergruppe ließen sich bezüglich der Beatmungsdauer keine Gesetzmäßigkeiten erkennen, denn diese starke überwiegend herdförmige Fibrose der Lungen konnte sowohl nach 1wöchiger als auch nach 12wöchiger Beatmungsdauer beobachtet werden. Zu diesen Fällen fortgeschrittener allgemeiner Lungenfibrose muß auch die aufgeführte Kasuistik gerechnet werden.

Diskussion

Unser Untersuchungsgut umfaß Fälle sowohl mit kürzerer, d.h. etwa 4 bis 8 Tage dauernder, künstlicher Beatmung mit hochprozentigen Sauerstoffgemischen als auch Fälle, wo diese Beatmung über längere Zeitspannen bis zu 12 Wochen durchgeführt wurde. Auffälligerweise war in jedem Fall eine mehr oder minder ausgeprägte Fibrosierung des Lungenparenchyms zu erkennen. Die maschinelle Beatmung wurde in verschiedenen Behandlungszentren durchgeführt, und es wurden alle Obduktionen eines Dreijahreszeitraums berücksichtigt. Eine gesetzmäßige Korrelation zwischen dem Grad der Lungenveränderungen und der Beatmungszeit war nicht zu erkennen. Nach unseren Untersuchungsbefunden ist es daher nicht möglich, einem bestimmten histologischen Lungenbefund eine bestimmte Beatmungszeit zuzuordnen. Auch Witschel und Schulz (1970) konnten in ihrem rechtsmedizinischen Untersuchungsgut die Lungenbefunde nicht Art und Dauer der Beatmung zuordnen. Es läßt sich lediglich die Tendenz erkennen, daß bei längeren Beatmungszeiten schwerere Veränderungen öfters anzutreffen sind. Dies stimmt auch mit den Untersuchungen von Kuhara et al. (1964), Regele (1967), Singer et al. (1970), Soloway et al. (1968) sowie Theuring und Morgenstern (1969) überein. Zudem können bei der sauerstoff- wie auch schockinduzierten Lungenfibrose in demselben Lungenabschnitt verschiedene Stadien nebeneinander auftreten (Hassenstein et al. 1980).

Ein auffälliger histomorphologischer Befund in unserem Material war eine disseminiert verteilte Fibrosierung der Alveolarsepten. Sie fand sich bei rund $\frac{2}{3}$ aller Fälle, sowohl bereits nach 4tägiger wie auch nach mehrwöchiger maschineller Beatmung. Diese Ergebnisse belegen, daß schon nach mehrtägiger Beatmung mit Einsetzen der ersten Fibroseerscheinungen zu rechnen ist, was mit den Untersuchungen von Schlag et al. (1982) übereinstimmt. Untersuchungen bei der Schocklunge erbrachten, daß die Lungenfibroblasten schon in den ersten 24 Stunden nach dem Schockereignis Wachstumsimpulse erhalten können, woraus die irreversible Entwicklung in Richtung Lungenfibrose eingeleitet werden kann (Mittermayer und Riede 1976). Derartige Wachstumsimpulse sollen bei Einatmung von 95–100%igem Sauerstoff von Alveolarmakrophagen freigesetzt werden (Davis et al. 1983).

Da bei den meisten unserer Fälle eine Polytraumatisierung zugrunde lag, erhebt sich die Frage, inwieweit man die Auswirkung des Polytraumas von der des Sauerstoffs abgrenzen kann. Dies ist wichtig, um sagen zu können, daß die Lungenveränderungen auf den Sauerstoff zurückzuführen sind. Nash et al. (1967) nehmen an, daß die Beatmungslunge ihr charakteristisches Mikro- und Makrosubstrat besitzt. Sollen unser Befunde den in der Literatur angegebenen morphologischen Formen zugeordnet werden, so entspricht die disseminierte Alveolarsepten-Fibrose dem alveolo-septalen (muralen) Typ (Dalquen 1982) oder dem perialveolären Typ (Müller 1979) und die herdförmige Fibrose mit Alveolarobliteration dem intraalveolären Typ (Dalquen 1982).

Rechtsmedizinische Bedeutung erlangen Befunde bei Dauerbeatmung vor allem dann, wenn Kausalitätsfragen im Hinblick auf eine rechtsrelevante Traumatisierung zu beantworten sind. Differentialdiagnostisch muß in solchen

Fällen auch eine vorbestehende Lungenerkrankungen in Betracht gezogen werden. Bei einer Lungenfibrose unterschiedlichsten Grades, gewissermaßen als morphologischer Nebenfund, sollte pathogenetisch auch an eine früher einmal erfolgte Dauerbeatmung gedacht werden.

Literatur

- Dalquen P (1982) Pathologische Anatomie der Alveolitiden und Lungen-fibrosen. *Atemw Lungenkrh* 8:307–312
- Davis WB, Rennard SI, Bitterman PB, Crystal RG (1983) Pulmonary oxygen toxicity. Early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. *New Engl J Med* 309:878–883
- Hassenstein J, Riede UN, Mittermayer Ch, Sandritter W (1980) Zur Frage der Reversibilität der schockinduzierten Lungenfibrose. *Anästh Intensivther Notfallmed* 15:340–349
- Hill K (1970) Zur Pathomorphologie der posttraumatischen pulmonalen Insuffizienz. *Anästhesist* 19:332–340
- Kuhara H, Wakabayashi T, Kishimoto H, Yanagi T (1964) An autopsy case of “respirator lung” with amyotrophic lateral sclerosis. *Canad Med Ass J* 90:381–386
- Mittermayer Ch, Riede UN (1976) Pathologisch-anatomische Untersuchungen bei der respiratorischen Insuffizienz durch Schock. *Intensivmed [Suppl]* 13:70
- Müller KM (1979) Zur Frage der Sauerstofftoxizität bei der Beatmung. *Prakt Anästh* 14:487–496
- Nash G, Blennerhasset JB, Pontoppidan H (1967) Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *New Engl J Med* 276:368–374
- Regele H (1967) Veränderungen der menschlichen Lunge unter maschineller Beatmung. *Beitr Path Anat* 136:165–179
- Schlag G, Redl H (1982) Neue Aspekte zur Schocklunge. *Anästh Intensivther Notfallmed* 17:86–91
- Singer MM, Wright F, Stanley LK, Roe BB, Hamilton WK (1970) Oxygen toxicity in man. A prospective study in patients after open-heart surgery. *New Engl J Med* 283:1473–1478
- Soloway HB, Castillo Y, Martin AM (1968) Adult hyaline membrane disease: relationship to oxygen therapy. *Ann Surg* 168:937–945
- Theuring F, Morgenstern R (1969) Pulmonale Veränderungen nach maschineller Langzeitbeatmung. *Zbl Allg Path* 112:553–559
- Wichert v P, Riesner K (1977) Die sogenannte Schocklunge, ein Krankheitsbild des Lungenparenchyms. *Langenbecks Arch Chir* 344:157–169
- Witschel H, Schulz E (1970) Lungenveränderungen bei künstlicher Beatmung. *Z Rechtsmed* 67:329–341

Eingegangen am 19. Oktober 1984