

Elektronenmikroskopische Befunde an den terminalen Atemwegen und der respiratorischen Membran bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis

S. Damsch, W. Drommer, F.-J. Kaup und E. Deegen

Institut für Pathologie und Klinik für Pferde
Tierärztliche Hochschule Hannover

Einleitung

Die chronisch obstruktive Bronchitis (COB) ist eine der häufigsten Erkrankungen adulter Pferde, die weltweit unabhängig von Rasse oder Geschlecht auftritt und mit erheblichen Leistungseinbußen einhergeht. Neben Veränderungen an den Bronchien treten hierbei auch Schädigungen im Alveolarbereich auf, was in der englischen Bezeichnung „chronic obstructive pulmonary disease“ (COPD) zum Ausdruck kommt. Obwohl von alters her bekannt, stellt die Erkrankung immer noch ein großes klinisches Problem dar, da Ätiologie und Pathogenese in großen Teilen unklar sind. Die bisherigen morphologischen Untersuchungen konzentrierten sich vorwiegend auf die Veränderungen an den großen Luftwegen. Systematische, insbesondere ultrastrukturelle Untersuchungen des gasaustauschenden Systems in Verbindung mit einer ausführlichen klinischen Diagnostik sind dahingegen sehr selten. Da die bisher erhobenen Befunde darauf hindeuten, daß es auch im Bereich der terminalen Atemwege und der Alveolen zu Umstrukturierungen kommt, die für Manifestation und Verlauf der COB von Bedeutung sind (Iregui, 1985; Kaup et al., 1986 a und b), soll in der vorliegenden Arbeit insbesondere der Alveolarbereich gesunder sowie an COB erkrankter Pferde systematisch licht- und elektronenmikroskopisch dargestellt werden.

Material und Methode

Bei 29 klinisch untersuchten Pferden unterschiedlichen Alters, Geschlechts und Erkrankungsgrades an COB wurden in Vollnarkose nach intratrachealer Fixation mit 5%igem Glutaraldehyd Lungenproben aus vier verschiedenen Parenchymlokalisationen entnommen (Damsch, 1988). Wegen der Größe der Tiere und der damit verbundenen zeitaufwendigen Sektionstechnik mußte zunächst zur Optimierung der Probengewinnung für ultrastrukturelle Untersuchungen eine Lungenfixationstechnik beim Pferd

Zusammenfassung

Bei 29 Pferden unterschiedlichen Alters, Geschlechts und Erkrankungsgrades an COB erfolgte eine systematische licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung der terminalen Atemwege und der Alveolen. Fast alle Pferde mit COB zeigen herdförmige Läsionen, deren Grad und Ausdehnung nicht immer mit dem klinischen Status korrelierte. Die initialen histopathologischen Veränderungen wurden im Epithel der Bronchioli, insbesondere der Clara-Zellen, beobachtet und waren charakterisiert durch einen Verlust der Clara-Zellgranula sowie epitheliale Degenerationen, Metaplasien und Fehldifferenzierungen. Beginnend an den Bronchioli, kam es zur Ausdehnung der Alterationen auf den angrenzenden Alveolarbereich. Degenerationen von Alveolarepithelzellen vom Typ I in der Frühphase folgten Proliferationen der Typ-II-Zellen mit Vermehrung und Vergrößerung ihrer Lamellarkörperchen. Mit Fortschreiten der Erkrankung traten ausgedehnte alveoläre Emphyse und Fibrosen auf. In 10 Fällen wurden peribronchioläre Zysten mit intraluminaler Ansammlung von Lamellarkörperchen, nekrotischen Alveolarepithelzellen und Makrophagen beobachtet. Diese bisher noch nicht beschriebenen Zysten wurden interpretiert als zystische Degeneration der Alveolen als Folge der exzessiven Epithelproliferation und Surfactantsynthese sowie der durch bronchiale Obstruktionen gestörten alveolären Clearance. Die Untersuchungen zeigen, daß es im Verlaufe der equinen COB zu erheblichen Veränderungen im Alveolarbereich kommt, die für Manifestation und Verlauf der Erkrankung von wichtiger Bedeutung sind.

Electron microscopical findings of the terminal airways and the respiratory membrane in horses with chronic obstructive bronchitis

The alveoli and terminal airways of 29 horses differing in age, sex, and clinical degree of COB were systematically examined by means of light and electron microscopy. Nearly all horses with COB showed focal lesions, whose degree and extension did not correlate to the clinical state in all cases. The initial histopathologic alterations were seen in the bronchiolar epithelium, especially the Clara-cells, characterized by loss of Clara-cell granules, epithelial degenerations, metaplasia and malformations. Starting in the bronchioli the alterations spread into the adjacent alveoli. At first degenerations of the type-I-alveolar epithelial cells were seen followed by proliferations of the type-II-cells with increase and enlargement of their lamellar bodies. With progress of the disease extended alveolar emphysema and fibrosis with cuboidal transformation of the alveolar epithelium occurred. In 10 cases peribronchial cysts with intraluminal accumulation of lamellar bodies and necrotic alveolar epithelial cells and macrophages were detected. These never before described cysts were interpreted as cystic degeneration of the alveoli as a result of the excessive epithelial proliferation and synthesis of surfactant and the bronchial obstructions with subsequent disturbance of alveolar clearance mechanisms. The investigations show, that in course of the equine COB there are considerable changes in the alveolar region, especially the surfactant system, which are important for the manifestation and course of the disease.

etabliert werden, damit die aufwendigen klinischen Untersuchungen nicht durch Präparationsartefakte in Frage gestellt werden mußten. Aus diesem Grunde wurde den Pferden in tiefer Narkose unter Zuhilfenahme eines Bronchoskops ein flexibler Schlauch in den Hauptbronchus des bei Seitenlage des Pferdes tiefer gelegenen Lungenflügels eingeführt. Über diesen Schlauch erfolgte die Fixation des Lungenflügels mit 5%igem cacodylatgepuffertem Glutaraldehyd (pH 7,2) unter Zusatz von Tannin (1%ig). Bei den 29 Pferden wurden nach einem festgelegten einheitlichen Plan Lungenuntersuchungen (Auskultation, Perkussion,

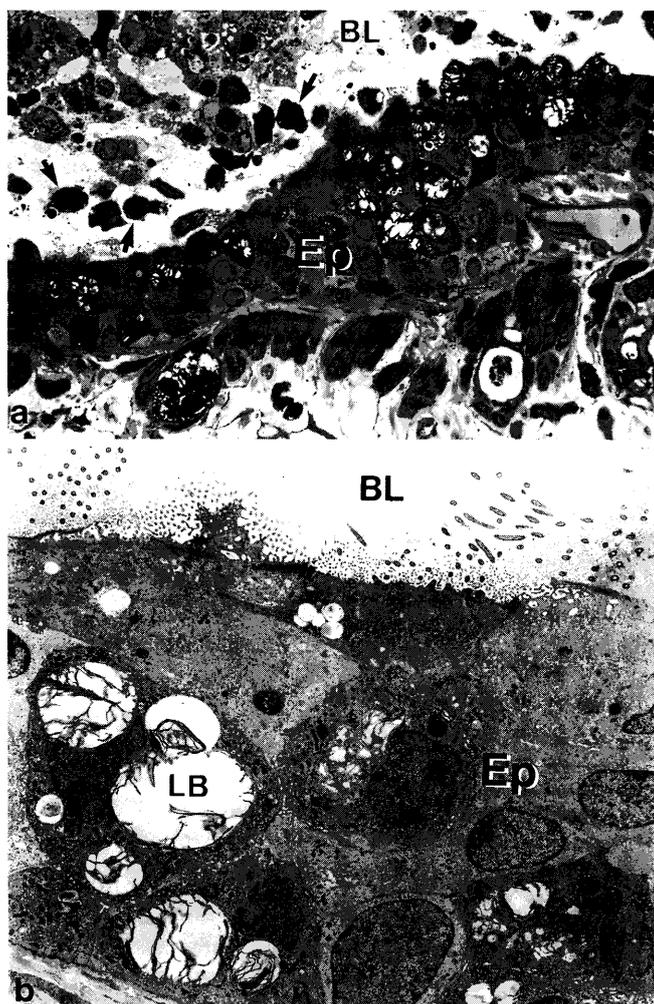


Abb. 1: Bronchioläre Veränderungen bei mittel- und hochgradiger COB. a) Verlegung des bronchiolären Lumens (BL) durch Zelldetritus, abgeschilferte Epithelzellen und neutrophile Granulozyten (Pfeil). Neben der hochgradigen Epithelhyperplasie (Ep) sind zahlreiche Epithelzellen mit lamellären Einschlüssen zu erkennen (560x). b) Zytoplasma und Nukleus der Epithelzellen sind durch hochgradige intrazytoplasmatische Ansammlung von Lamellarbodies (LB) stark zusammengedrängt (4000x).

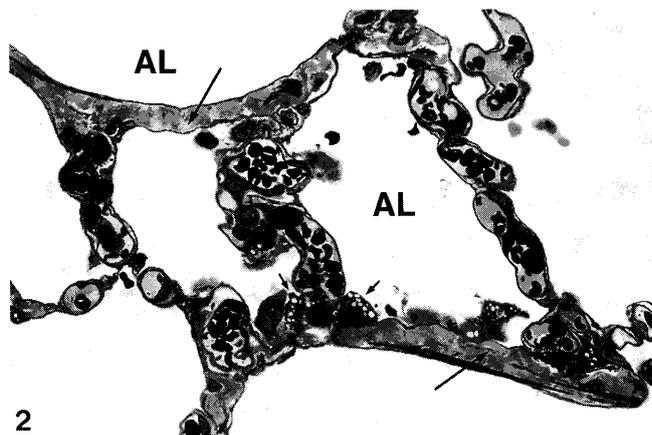


Abb. 2: Anfangsstadium der Alveolarwandfibrose. Herdförmige Verbreiterung der Alveolarsepten durch Vermehrung kollagener und elastischer Fasern (Pfeile). Die Alveolarepithelzellen vom Typ II (P II) sind unverändert. AL = Alveolarlumen (560x).



Abb. 3: Hochgradige Alveolarfibrose mit kubischer Epitheltransformation. Die Alveolarsepten (S) sind hochgradig durch Bindegewebszellen und Faserzubildungen sowie einzelne mononukleäre Entzündungszellen (Pfeile) verbreitert. Die Alveolen (A) sind durch die hochgradige Proliferation der Alveolarepithelzellen vom Typ II vollständig mit einem kubischen Epithel ausgekleidet, was zu einer erheblichen Verbreiterung der respiratorischen Membran führt (560x).

Bronchoskopie, Blutgasanalytik, Bronchialsekretzytologie, Compliance- und Resistancemessungen u. a.) durchgeführt. Entsprechend ihrer Symptome wurden die Tiere dann in Gruppen mit gering-, mittel- und hochgradiger COB eingeteilt (Tab. 1). Als Kontrollen dienten 7 als gesund eingestufte Pferde. Aus dem vorfixierten Lungenflügel wurden 4 definierte Lokalisationen gewonnen und für licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen in Epon 812, Glykolmetacrylat und Paraplast eingebettet. Die Kontrastierung der Ultradünnschnitte erfolgte im Kontrastierautomaten mittels „Ultrastainer“ (Fa. LKB) mit Uranylacetat und Bleicitrat. Parallel dazu wurden für die rasterelektro-

nenmikroskopische Beurteilung Gewebeblöckchen mit 5 mm Kantenlänge nach der Critical-Point-Methode getrocknet und mit Gold besputtert. Die Auswertung erfolgte am Transmissionselektronenmikroskop Zeiss EM 10 C bei 60 KV und am Rasterelektronenmikroskop Jeol JSM 35 C bei 25 KV.

Ergebnisse

Bei fast allen erkrankten Pferden konnten Veränderungen im Bereich der distalen Atemwege und der Alveolen festgestellt werden. Die Alterationen zeigten in allen Fällen ein herdförmiges Verteilungsmuster, wobei Grad und Ausmaß stark differierten und nicht immer mit dem klinischen Status korrelierten.

Bronchioli

Die frühesten Veränderungen zeigten die Clara-Zellen der Bronchioli (Lumenquerschnitt von maximal 2 mm) in

Tab. 1: Tiermaterial

klinischer Status	gesund	ggr. COB	mgr. COB	hgr. COB
Anzahl	7	7	5	10

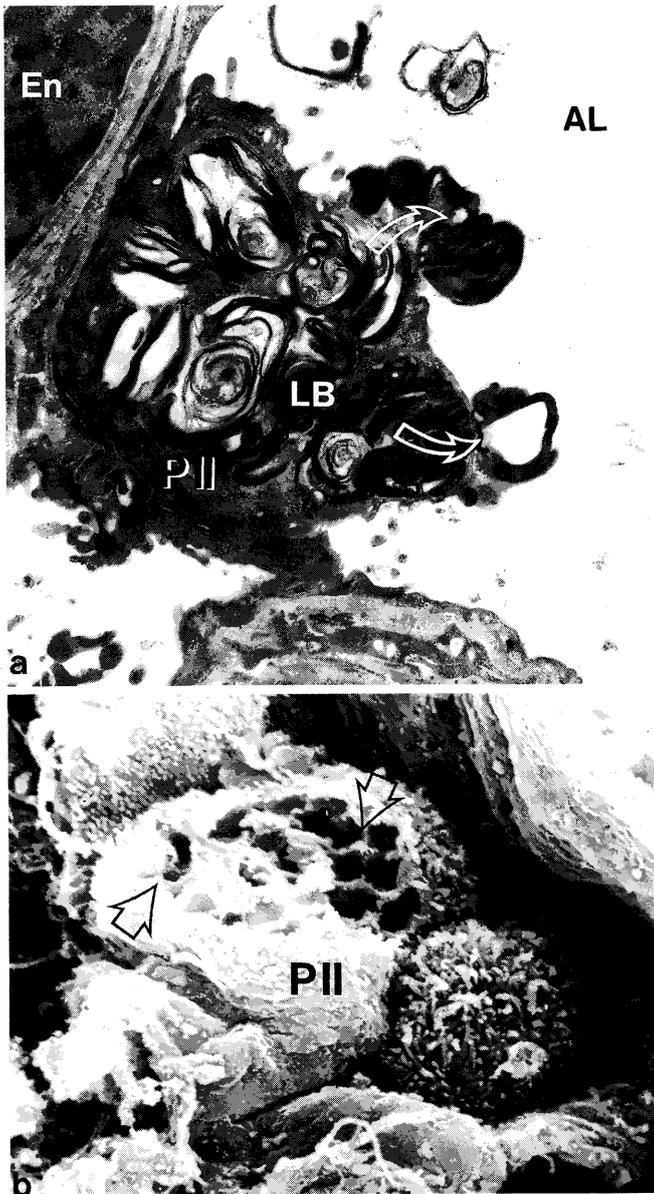


Abb. 4: Alveolarepithelzellen vom Typ II (P II) bei klinisch hochgradiger COB. Hochgradige Vermehrung und Vergrößerung der Lamellarbodies (LB). Als Ausdruck der gesteigerten Extrusion der überschüssig gebildeten Surfactantbestandteile (a; gebogener Pfeil) zeigt die apikale Zelloberfläche zahlreiche kraterförmige Öffnungen (b; Pfeil). AL = Alveolarlumen, En = Endothelzelle. a) Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme (20320x). b) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (19500x).

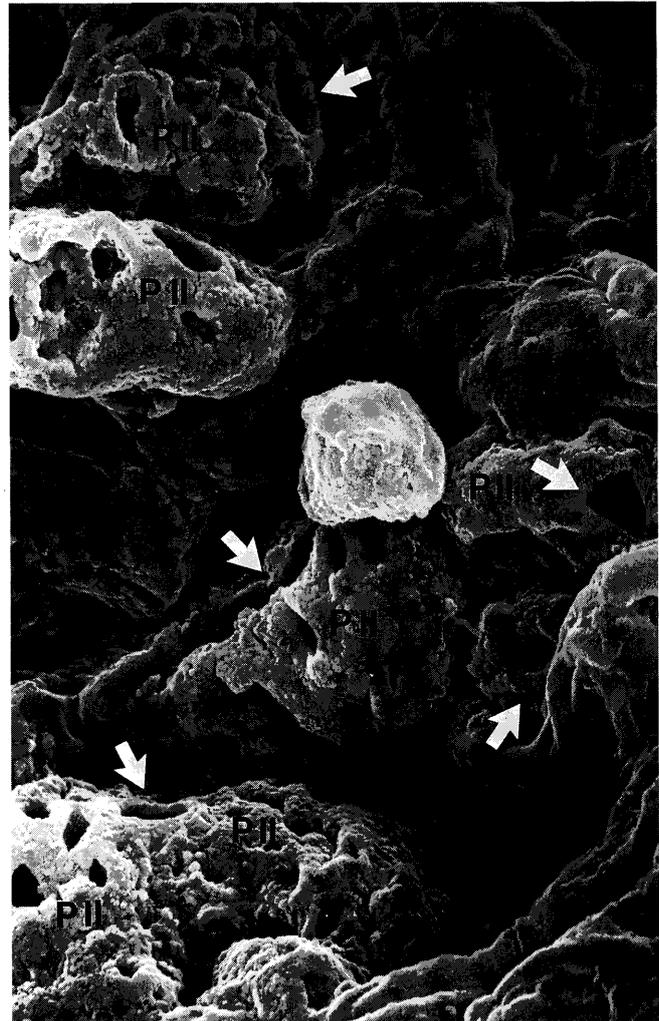


Abb. 5: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Alveolen mit kubischer Epitheltransformation bei klinisch hochgradiger COB. Die Alveolaroberfläche ist vollständig durch die stark proliferierten kubischen Alveolarepithelzellen vom Typ II ausgekleidet (vgl. Abb. 3), deren Oberfläche durch die gesteigerte Ausschleusung von Lamellarkörperchen (vgl. Abb. 4) kraterförmige Öffnungen zeigt (Pfeile). Die Mikrovilli der Typ-II-Zellen sind stummelartig verkürzt (5500x).

Form eines Granulaverlustes bei gleichzeitiger Zunahme ihres glatten endoplasmatischen Retikulums. Mit zunehmendem klinischem Erkrankungsgrad wurden am Epithel Fehldifferenzierungen (Zellen mit lamellären Einschlüssen), Metaplasien (Becherzellen) und Degenerationserscheinungen (vakuoläre Degeneration, Verfettung) sowie Hyperplasien beobachtet (Abb. 1), die nur zum Teil mit einer Entzündungszellinfiltration verbunden waren. Bei einzelnen Pferden lag eine gering- bis mittelgradige intraepitheliale Ansammlung von Mastzellen vor. In Korrelation zum klinischen Status konnte ferner eine Peribronchiolitis nonpurulenta diagnostiziert werden.

Alveolarbereich

Ausstrahlend von derartig alterierten Bronchioli zeigte sich mit fortschreitender klinischer Symptomatik eine Mitbeteiligung des angrenzenden Alveolarbereichs. Lichtmikroskopisch wurden bei einem Teil der gesunden, aber bei fast allen erkrankten Tieren herdförmig mittel- bis hochgradige alveoläre Emphyse mit herdförmigen Atelektasen festgestellt. Die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung der emphysematösen Bereiche ergab eine hochgradige Dilatation der Alveolen mit Vermehrung der Kohnschen Poren. Peribronchiolär bzw. perivaskulär zeigte sich bereits lichtmikroskopisch eine herdförmige Verbreiterung der Alveolarsepten durch proteinreiche Ödeme, kollagene und elastische Fasern sowie durch Bindegewebszellen (Abb. 2 und 3). Grad und Ausdehnung der Alveolarwandfibrose wies eine deutliche Korrelation zum klinischen Status auf, wobei es sich stets aber nur um herdförmige Prozesse handelte, die aufgrund der begrenzten Probenanzahl

nicht immer erfaßt wurden. Am Alveolarepithel zeigten sich mit zunehmendem Erkrankungsgrad Degenerationen und Nekrosen der Typ-I-Zellen sowie Vergrößerungen und Vermehrungen der Lamellarkörperchen der Typ-II-Zellen in Verbindung mit einer vermehrten Extrusion (Abb. 4) und intraalveolären Anschoppung dieser Strukturen.

Bei einem der hochgradig erkrankten Tiere lagen zusätzlich eine generalisierte hochgradige Verfettung sowie zahlreiche Nekrobiosen und Nekrosen des Alveolarepithels vor. Größe und Form der Fettkugeln variierten sehr stark. Oftmals bestand ein deutlicher Übergang zwischen Fettvakuolen und lamellären Strukturen.

Ausgehend von alterierten Bronchioli, zeigte sich in den peribronchiolär angrenzenden Alveolen neben einer Septenfibröse eine Proliferation bronchiolärer und alveolärer Epithelzellen, wobei Typ-II-Zellen am häufigsten vertreten waren. Im ausgeprägten Stadium der Veränderung waren die fibrosierten Alveolarsepten vollständig mit einem kubischen Epithel ausgekleidet (kubische Epitheltransformation), was mit einer hochgradigen Verbreiterung der respiratorischen Membran einherging (Abb. 3 und 5). Die Lamellarkörperchen dieser Epithelzellen waren hochgradig vermehrt und vergrößert. Die Alveolarlumina enthielten zahlreiche Lamellärstrukturen sowie damit beladene Makrophagen. Insgesamt trat die kubische Epitheltransformation in den peribronchiolären Alveolen vorwiegend bei klinisch mittel- bis hochgradig erkrankten Tieren auf. Auch hier handelte es sich stets um herdförmige Prozesse. In Verbindung mit der kubischen Epitheltransformation konnten peribronchiolär bei einem Drittel der Tiere Zysten mit lamellärem Inhalt beobachtet werden (Abb. 6 und 7). Betroffen waren 2 klinisch gesunde sowie 1 geringgradig, 3 mittelgradig und 4 hochgradig erkrankte Pferde. Der Durchmesser der Zysten variierte von 10 bis 640 μm , wobei Größe und Anzahl dieser bisher noch nicht beschriebenen Strukturen großenteils mit dem klinischen Status sowie dem Grad der alveolären Alterationen korrelierten. Ultrastrukturell handelte es sich um von Alveolarepithel ausgekleidete Hohlräume, deren Lumina zahlreiche Lamellärstrukturen, ähnlich den Lamellarkörperchen der Typ-II-Zellen, sowie nekrotische Alveolarepithelzellen enthielten. Bei der epithelialen Auskleidung handelte es sich vorwiegend um einer Basalmembran aufsitzende und über „tight junctions“ verbundene Alveolarepithelzellen vom Typ II.

Diskussion

Auffälliger Befund bei den an COB erkrankten Pferden war eine herdförmige Verteilung alveolärer und bronchiolärer Veränderungen. Aufgrund der begrenzten Probenanzahl konnten diese herdförmigen Alterationen nicht immer erfaßt werden, so daß Grad und Ausmaß der pathomorphologischen Prozesse mitunter nicht mit dem klinischen Status korrelierten und bei klinisch hochgradiger COB vereinzelt nur mäßige bzw. bei klinisch geringgradiger COB fokal sogar hochgradige Veränderungen festge-

stellt werden konnten. Aus diesem Grunde wird die Lungenbiopsie zwecks Diagnosestellung besonders in der Frühphase der COB als nicht sicher angesehen.

Insgesamt zeigte sich jedoch, daß Pferde mit klinisch ausgeprägter COB in der Regel häufiger Herde mit starken Veränderungen aufwiesen. Undeutlicher wurde der Zusammenhang zwischen Klinik und Pathologie bei klinisch gering- und zum Teil auch mittelgradig erkrankten Tieren. Weiterhin fiel auf, daß vor allem die peribronchiolär gelegenen Alveolen betroffen waren. Während der herdförmige Ablauf der histopathologischen Prozesse ein bei chronischen Lungenerkrankungen des Menschen und der Tiere häufig beobachtetes Phänomen ist (Bowden und Wyatt, 1970; Gebbers et al., 1977; Kaup et al., 1985 und 1986a; Drommer et al., 1986), existieren keine Angaben über die genaue Verteilung der alveolären Veränderungen. Für die Pathogenese der equinen COB scheint diese Frage jedoch von Bedeutung zu sein. So deuten die bisher erhobenen Befunde darauf hin, daß die alterativen Prozesse im Verlaufe der COB von den Bronchioli ihren Ausgang nehmen und erst im folgenden auf die Alveolen ausstrahlen (Iregui, 1985; Kaup et al., 1985 sowie 1986 a und b; Drommer et al., 1986 und 1987). Neben den von diesen Autoren beschriebenen Veränderungen des Anfangsstadiums (Verlust der Clara-Zellgranula, Degenerationen des Epithels) sowie des fortgeschrittenen Stadiums (epitheliale Meta- und Hyperplasien, Transformationen von Clara-Zellen zu Alveolarepithelzellen vom Typ II) zeigten sich im eigenen Material zusätzliche Formen epithelialer Fehldifferenzierungen. So konnten in Becherzellgranula ähnliche lamelläre Einschlüsse wie in Alveolarepithelzellen vom Typ II beobachtet werden. Baskerville et al. (1974) gehen diesbezüglich von einer embryonalen Wachstums- und Proliferationskapazität der terminalen Bronchioli aus, die durch alterative Prozesse derart stimuliert werden kann, daß es zur Umwandlung in Bronchiolar- bzw. Alveolarepithelzellen kommt. Die Befunde an den Becherzellen deuten dabei auf eine Umwandlung von Becherzellen zu surfactantsynthetisierenden Alveolarepithelzellen hin. Die neugebildete Surfactantsubstanz scheint sich jedoch in ihrer Zusammensetzung von der gesunder Pferde zu unterscheiden, so daß die Lungenfunktion zusätzlich gestört ist.

Ausgehend von bronchiolären Veränderungen, konnte mit zunehmendem Erkrankungsgrad eine Mitbeteiligung des angrenzenden Alveolarbereichs festgestellt werden, wobei proliferative und degenerative Prozesse sich wechselseitig beeinflussten. Zusätzlich kam es in den den veränderten Bronchioli nachgeschalteten Alveolen aufgrund bronchialer Obstruktionen und Kompressionen, die auch funktionell bedingt sein können (Deegen et al., 1987), zur Ausbildung von Emphysemen. Wie bei experimentell induzierten Alveolarfibrosen und bei chronischen Lungenerkrankungen des Menschen beschrieben (Coalson, 1982; Kissler, 1983), zeigten sich als Frühveränderungen bei allen gering- und mittel- sowie einem Teil der hochgradig erkrankten Pferde neben einer Ödematisierung der Alveolarsepten vor allem Degenerationen der Alveolarepithelzellen vom Typ I. Als Ausdruck reparativer und regenerativer Pro-

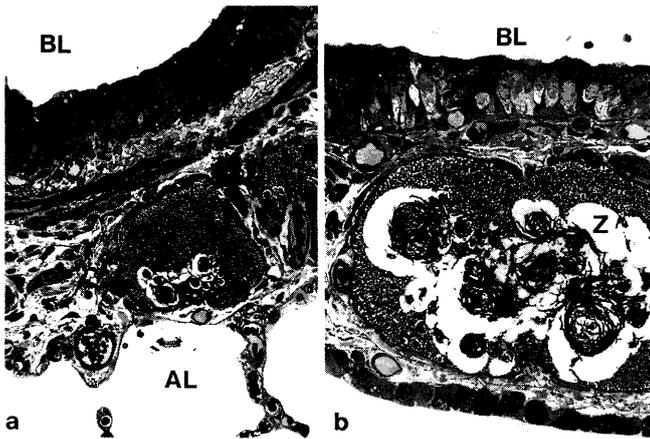


Abb. 6: Peribronchioläre Zysten. In Korrelation zum klinischen Status werden Zysten (Z) mit lamellärem Inhalt in steigender Anzahl und Größe (a und b) beobachtet, wobei es sich aufgrund der Morphologie um zystisch degenerierte Alveolen handelt, die als Folgestadium der Schädigung und Proliferation der Typ-II-Zellen sowie der exzessiven Synthese von Surfactantbestandteilen zu interpretieren sind (a und b). AL = Alveolarlumen, BL = bronchioläres Lumen, Ep = bronchioläres Epithel (560x).

zesse kam es zur Proliferation der Alveolarepithelzellen vom Typ II, die sich in der Frühphase der COB offensichtlich noch in Typ-I-Zellen umwandeln, wodurch ein ungestörter Gasaustausch wieder gewährleistet ist.

Das fortgeschrittene Stadium der COB war gekennzeichnet durch Fibrosierung der Alveolarsepten, wobei die Alveolen vollständig durch ein kubisches Epithel ausgekleidet waren. Dieser Prozeß hat eine Verbreiterung der Blut-Luft-Schranke (respiratorische Membran) und damit eine Verminderung des Gasaustausches zur Folge. Hinsichtlich der Reepithelisierung geschädigter Alveolen werden grundsätzlich zwei Möglichkeiten diskutiert: durch Proliferation präexistenter Alveolarepithelzellen oder durch in die Alveolen hineinwachsende bronchioläre Epithelzellen, die dann zu alveolären Epithelzellen umgewandelt werden (Baskerville et al., 1974). Bei den proliferierten Epithelzellen im eigenen Material handelte es sich großenteils um Alveolarepithelzellen vom Typ II, teilweise aber auch um bronchioläre Epithelzellen, was keine der beiden genannten Möglichkeiten ausschließt.

Ein weiterer, bereits lichtmikroskopisch auffälliger Befund der mittel- und hochgradig erkrankten Pferde bestand ferner in einer extremen Vergrößerung und Vermehrung der Lamellarkörperchen der Typ-II-Zellen. Gleichartige Befunde sind vereinzelt bei Pferden mit COB (Iregui, 1985), recht häufig aber bei chronischen Alveolitiden des Menschen und experimentell induzierten Lungenfibrosen beschrieben (Bowden und Wyatt, 1970; Breeze und Carlson, 1982). Da die Lamellarkörperchen intakter Typ-II-Zellen das morphologische Korrelat einer intrazellulären Surfactantlipidspeicherung darstellen, deutet die Vermehrung dieser Organellen auf eine gesteigerte Surfactantsynthese bei der COB des Pferdes hin. Der hohe Anstieg der Surfactantphospholipide bzw. der Lamellarkörperchen wird dabei als ein Reparatursversuch gewertet, wieder funktionsfähiges Surfactant herzustellen, da es im Verlaufe chronischer Pneumopathien durch die dabei auftretenden pul-

monalen Ödeme zu einer negativen Beeinflussung der physikalischen Eigenschaften des Surfactant kommt (Gross und Smith, 1981). Unklar ist hierbei allerdings, warum die Reparation nicht gelingt und es statt dessen zu einer massiven Akkumulation von Lamellarkörperchen in den Alveolarlumina und Typ-II-Zellen mit nachfolgender Nekrose dieser Zellen kommt. Aus der Humanpathologie ist diesbezüglich bekannt, daß es bei interstitiellen Lungenerkrankungen zu einer Schädigung der Typ-II-Zellen und zur Störung der die Surfactantsynthese regulierenden homöostatischen Kontrollmechanismen kommt, woraus schließlich eine fehlerhafte Synthese des Surfactant mit intra- und extrazellulärer Ablagerung der fehlgebildeten Substanzen resultiert. Daß ähnliche Vorgänge auch bei der equinen COB von Bedeutung sein können, ergibt sich aus Untersuchungen von Jahn und Deegen (1985), die Veränderungen der Surfactantphospholipid-Zusammensetzung im Tracheobronchialsekret chronisch lungenkranker Pferde fest-

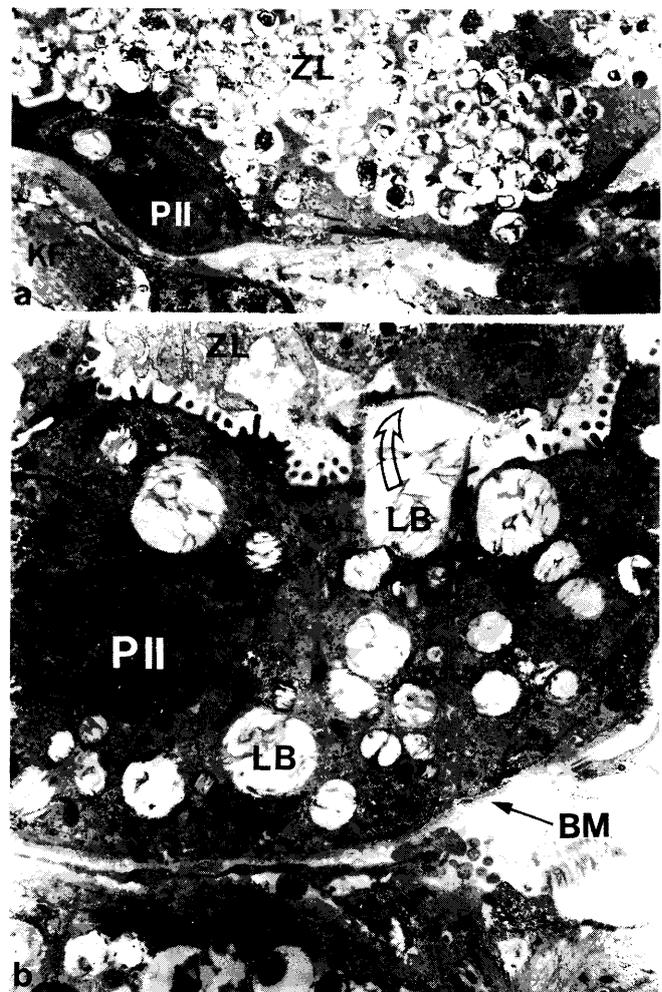


Abb. 7: Peribronchioläre Zysten bei klinisch hochgradiger COB. Die auskleidende Epithelzelle zeigt die typische Ultrastruktur einer Alveolarepithelzelle vom Typ II (P II): apikaler Mikrovillisaum, intrazytoplasmatische Lamellarbodies (LB), Tight junctions (Abb. b) sowie eine Basalmembran (BM). Eine Ursache für die intraluminale Ansammlung des lamellären Materials ist die gesteigerte Synthese und Ausschleusung (b, gebogener Pfeil) von Lamellarbodies (LB), die aufgrund bronchiolärer Obstruktionen nicht abtransportiert werden können. KF = kollagene Fasern, ZL = Zystenlumen (a: 4000x; b: 10240x).

stellten. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Hypothese von *Wilsber et al.* (1988), daß Imbalancen in den Proportionen der immunregulatorischen Komponenten des pulmonalen Surfactant eine mögliche Ursache für die bei Lungenfibrosen bestehende kontinuierliche Alveolitis darstellen. Die Änderung der Surfactant-Zusammensetzung stellt damit neben der Einwirkung exogener Noxen eine weitere mögliche Ursache für den chronisch fortschreitenden Verlauf der COB dar.

In Verbindung mit derartigen Befunden konnte bei einem hochgradig erkrankten Tier eine generalisierte hochgradige Verfettung der Alveolarepithelzellen vom Typ II festgestellt werden, was bislang im Rahmen der equinen COB noch nicht beobachtet worden ist. Die einzigen, insgesamt seltenen Beschreibungen stammen aus experimentellen Arbeiten zur Lungenfibrose (*Valdivia et al.*, 1966; *Rosenbaum et al.*, 1969), wobei sich zum Teil eine deutliche Korrelation zwischen Ausmaß der Verfettung und Schweregrad der erzeugten Hypoxie zeigte. Nach *Valdivia et al.* (1966) stellen diese Lipide möglicherweise Vorstufen von Surfactant dar, die im Zuge einer Surfactantalteration an Stelle der „normalen“ Lamellarkörperchen vermehrt im Zytoplasma auftreten. Die eigenen Untersuchungsbefunde deuten vorwiegend auf eine gestörte Surfactantsynthese mit intrazytoplasmatischer Speicherung der fehlsynthetisierten Lipide hin, weil insbesondere innerhalb der Lamellarkörperchen Fettablagerungen beobachtet wurden. Aufgrund der unterschiedlichen Größe und der unregelmäßigen Begrenzung der einzelnen Fettvakuolen sowie der teilweise fehlenden Assoziierung zu Lamellarkörperchen besteht ferner die Möglichkeit, daß es sich um eine unabhängig von der Surfactantsynthese entstandene, degenera-

tive Verfettung handelt, die in Verbindung mit hypoxischen Prozessen auch bei anderen Zellen vorkommt.

In Korrelation zur kubischen Epitheltransformation in den peribronchiolären Alveolen konnten in Abhängigkeit vom Krankheitsgrad bisher noch nicht beschriebene Zysten mit lamellärem Inhalt beobachtet werden. Ultrastrukturell handelte es sich um Hohlräume, die innen von typischen Alveolarepithelzellen, vorwiegend vom Typ II, ausgekleidet waren und die in ihren Lumina zahlreiche Lamellarkörperchen sowie nekrotische Epithelzellen enthielten (*Damsch*, 1988). Aufgrund unserer Befunde sind die Zysten als degeneratives Folgestadium der exzessiven Epithelproliferation sowie der Phospholipidproduktion zu interpretieren. Die Ursache für den nicht erfolgenden Abtransport der Lamellarkörperchen und des Zelldetritus ist wahrscheinlich in einer durch bronchioläre Alterationen und Obstruktionen gestörten alveolären Clearance sowie in einer überstürzten Proliferation von Alveolarepithelzellen vom Typ II zu suchen. Die Ausbildung der peribronchiolären Zysten hat eine Einengung der Bronchioli zur Folge, was wiederum die alveoläre Clearance beeinträchtigt und schließlich in einen Circulus vitiosus mündet. Ferner unterstützt die Bildung dieser Zysten die Entstehung alveolärer Emphyseme, da die eingeatmete Luft nicht mehr durch die komprimierten Bronchioli entweichen kann. Zusammenfassend zeigen die Befunde, daß es bei der equinen COB – ausgehend von herdförmigen bronchiolären Initialveränderungen – im angrenzenden Alveolarbereich zu ausgeprägten Alterationen kommt, die für Manifestation und Verlauf der Erkrankung von erheblicher Bedeutung sind (Abb. 8). Die alveolären Prozesse breiten sich vom peribronchiolären Bereich immer stärker in die Peri-

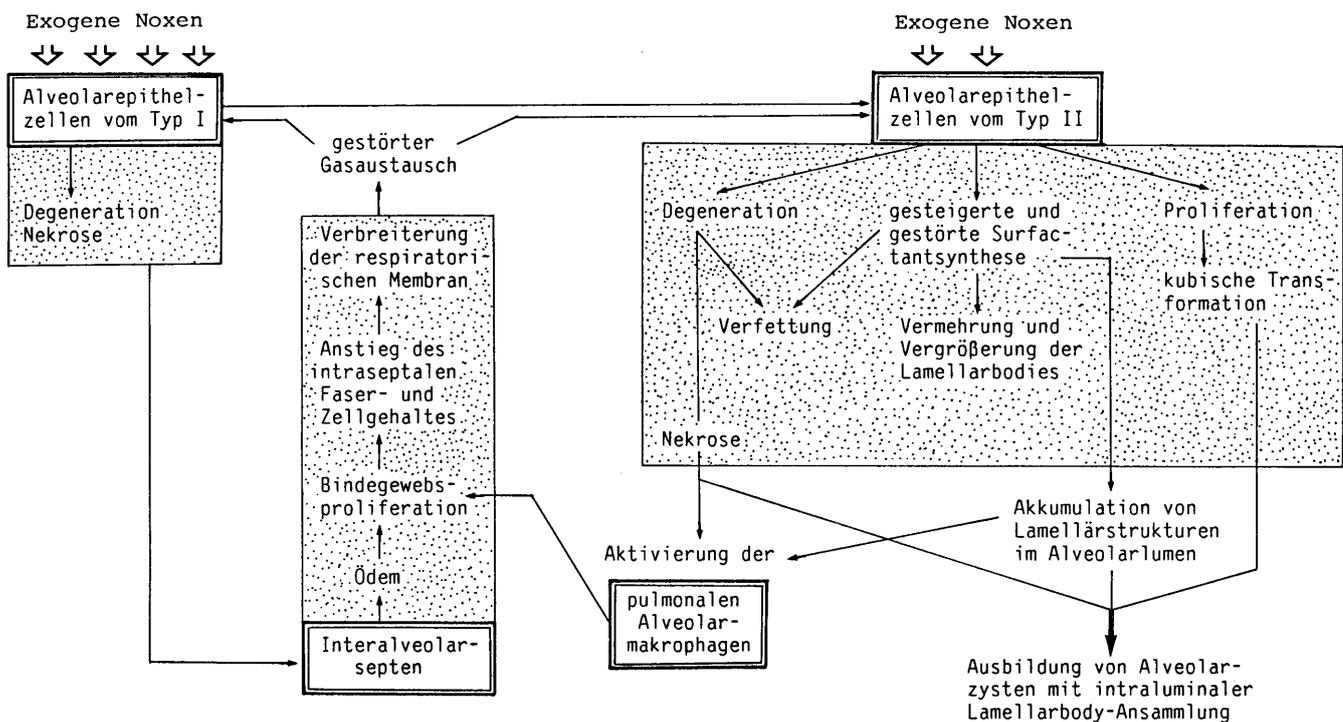


Abb. 8: Pathogenese der alveolären Alterationen bei der COPD des Pferdes

pherie aus, so daß der Gasaustausch immer stärker herabgesetzt wird. Im Vordergrund stehen dabei die Alterationsprozesse an den Alveolarepithelzellen vom Typ II, die mit einer Steigerung und Störung der Surfactantsynthese einhergehen. So kommt es einerseits zum Mangel an funktionsfähigem Surfactant sowie andererseits zur massiven intraalveolären Ansammlung von fehlsynthetisierten Surfactantbestandteilen, Makrophagen und nekrotischen Epithelzellen, welches aufgrund gestörter alveolärer Clearance zur Ausbildung zystisch degenerierter Alveolen führt. Anzahl und Ausmaß dieser Herdveränderungen steigt mit zunehmendem klinischem Erkrankungsgrad, wodurch es zu einer erheblichen Reduzierung der respiratorischen Oberfläche und Störung des Gasaustausches kommt. Grad und Ausmaß der Schädigungen ermöglicht dabei eine Aussage bezüglich der Irreversibilität der Erkrankung. Aufgrund des herdförmigen Verteilungsmusters der histopathologischen Prozesse kann in Einzelfällen eine Korrelation zum klinischen Status jedoch auch fehlen, da bei der Untersuchung nur weniger Gewebeproben die veränderten Herde nicht immer erfaßt werden. Für die Beurteilung von Lungenbiopsaten ergibt sich daraus, daß eine Diagnosestellung hinsichtlich des Erkrankungsgrades an COB allein aufgrund histologischer Befunde nicht möglich ist. Die morphologischen Veränderungen haben nur hinweisenden Charakter und müssen stets in Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung betrachtet werden.

- Iregui, C.* (1985): Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Lungenparenchym des Pferdes unter besonderer Berücksichtigung der chronisch obstruktiven Bronchitis. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- Jahn, W., und Deegen, E.* (1985): Veränderungen der Surfactantphospholipidzusammensetzung im Tracheobronchialsekret chronisch lungenkranker Pferde. *Pferdeheilkunde* 1, 155–158.
- Kaup, F.-J., Drommer, W., Iregui, C., und Deegen, E.* (1986 a): Morphological alterations of the alveolar region in horses with chronic obstructive pulmonary disease. In *Deegen, E., und Beadle, R. E. (Hrsg.): Lung function and respiratory diseases in the horse.* Hippatrika Verlagsgesellschaft, Calw, 20–22.
- Kaup, F.-J., Drommer, W., Iregui, C., Deegen, E., und Schoon, H. A.* (1985): Licht- und elektronenmikroskopische Befunde bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis. In: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft – Fachgruppe Pferdekrankheiten. 9. Arbeitstagung, 29. 5. bis 1. 6. 1985, Münster, 113–125.
- Kaup, F.-J., Drommer, W., Iregui, C., Deegen, E., und Schoon, H. A.* (1986 b): Alterationen am Epithel der luftleitenden Wege und der respiratorischen Membran bei chronisch obstruktiver Bronchitis des Pferdes. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 99, 33–34 (Abstr.)
- Kissler, W.* (1983): Formal genesis of pulmonary fibrosis – Experimental investigation. In *Müller, K. M. (Hrsg.): Pulmonary Diseases. Clinico-pathological correlation.* Springer-Verlag, Berlin, 20–331.
- Rosenbaum, R. M., Wittner, M., und Lenger, M.* (1969): Mitochondrial and other ultrastructural changes in great alveolar cells of oxygen-adapted and poisoned rats. *Lab. Invest.* 20, 516–528.
- Valdivia, E., Sonnad, J., und D'Amato, J.* (1966): Fatty change of the granular pneumocyte. *Science* 151, 213–214.
- Wilsber, M. L., Hughes, D. A., und Haslam, P. L.* (1988): Immunoregulatory properties of pulmonary surfactant – Effect of lung lining fluid on proliferation of human blood lymphocytes. *Thorax* 43, 354–359.

Dr. S. Damsch
Institut für Pathologie
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bünteweg 17
D-3000 Hannover 71

Literatur

- Baskerville, A., Thomas, G., Wood, M., und Harris, W. J.* (1974): Histology and ultrastructure of metaplasia of alveolar epithelium following infection of mice and hamsters with influenza virus. *Br. J. Exp. Pathol.* 55, 130–137.
- Bowden, D. H., und Wyatt, J. P.* (1970): Lung injury and repair – A contemporary view. *Pathol. Ann.* 5, 279–307.
- Breeze, R. G., und Carlson, J. R.* (1982): Chemical-induced lung injury in domestic animals. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.* 26, 201–231.
- Coalsen, J. J.* (1982): The ultrastructure of human fibrosing alveolitis. *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)* 395, 181–199.
- Damsch, S.* (1988): Alterationen an den terminalen Atemwegen und der respiratorischen Membran im Verlauf der equinen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Licht- und elektronenmikroskopische Befunde. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- Deegen, E., Drommer, W., Klein, H. J., und Kaup, F.-J.* (1987): Zur Pathogenese der chronisch obstruktiven Bronchitis beim Pferd – Klinische und funktionelle Parameter sowie licht- und elektronenmikroskopische Befunde. In: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft – Bericht des 17. Kongresses, 1. bis 4. 4. 1987, Bad Nauheim, 242–255.
- Drommer, W., Kaup, F.-J., Iregui, C., und Deegen, E.* (1986): Transmission and scanning electron microscopic findings in the tracheobronchial tree of horses with chronic obstructive pulmonary disease. In *Deegen, E., und Beadle, R. E.: Lung function and respiratory diseases in the horse.* Hippatrika Verlagsgesellschaft, Calw, 16–19.
- Drommer, W., Kaup, F.-J., Klein, O., und Deegen, E.* (1987): Ultrastrukturelle Alterationen an den Clara-Zellen bei Pferden mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 94, 63–67.
- Gebbers, J. O., Seifert, G., und Riesner, K.* (1977): Die fibrosierende Alveolitis. Ein Beitrag zur Ultrastruktur und Pathogenese interstitieller Lungenerkrankungen. *Röntgen-Bl.* 30, 539–550.
- Gross, N. J., und Smith, D. M.* (1981): Impaired surfactant phospholipid metabolism in hyperoxic mouse lungs. *J. Appl. Physiol.* 51, 1198–1203.