

## BEITRÄGE ZUR PATHOLOGIE DER MIKROLITHIASIS ALVEOLARIS MILIARIS PULMONUM

L. BARLA-SZABÓ und GY. PETRÁNYI

(Eingegangen am 9. März 1955)

Unter der Benennung „Mikrolithiasis alveolaris pulmonum“ beschrieb PUHR (23) im Jahre 1933 auf Grund eines seziierten Falles eine Lungenerkrankung, bei der in beiden Lungen diffus in den Alveolen mikroskopische Steinchen, Mikrolithen, entstanden. Diese Lungenerkrankung ist mit den anderartigen, sogenannten tuberosen, oder verästelten Knochenbildungen der Lunge (Pneumopathia osteoplastica) nicht zu verwechseln. In Puhrs Falle waren die Lungen infolge der Mikrolithen sandsackartig körnig, und beim Aufschneiden knirschten sie. Ein Jahr früher hatte SCHILDKNECHT (26) einen ähnlichen Fall mitgeteilt. Ausser diesen beiden haben wir in der Literatur weitere sieben ähnliche, durch Sektion erkannte Fälle feststellen können. MARINI und Mitarbeiter (20) erwähnen noch vier Autoren (s. Literatur). Im Lebenden gelang die Diagnose der Krankheit, und zwar auf Grund einer aus anderer Ursache vorgenommenen Lungenpunktion, bisher nur LINDIG (17) im Jahre 1951. In den Abhandlungen werden im allgemeinen die Sektionsbefunde nur von Erwachsenen mitgeteilt. Im Kindesalter und gleichzeitig am lebenden Kind wurde die Diagnose der Mikrolithiasis zuerst von PETRÁNYI (1952) aufgestellt und der Fall nach längerer vorheriger Beobachtung an Hand des bioptischen Befundes von chronischer Miliartuberkulose differenziert. Die Frühdiagnose dieses Falles ermöglichte zum erstenmal die eingehende klinische Untersuchung des Kranken vom Gesichtspunkt der Mikrolithiasis. Über diesen einzig dastehenden Fall haben in röntgenologischer Hinsicht PETRÁNYI und ZSEBÓK (22) schon berichtet. Wesentlich sind aber auch die Angaben, die im Laufe der von uns durchgeführten Laboratoriums- und bioptisch-pathologischen Untersuchung des Falles festgestellt werden konnten. Die Pathogenese der Mikrolithiasis ist durchaus noch nicht als geklärt zu betrachten, so dass die Mitteilung unserer einschlägigen Beobachtungen wohl auf Interesse rechnen darf.

**Krankheitsverlauf:** Der Kranke wurde am 15. II. 1939 geboren und zeigte bis zum Alter von 6 Monaten eine normale Entwicklung. Zu diesem Zeitpunkt trat Keuchhusten auf, dem bis zum Alter von 1–1½ Jahren wiederholte Bronchitisanfälle folgten. Im Alter von 1½ Jahren bekam das Kind eine 3 Monate währende Lungenentzündung, die sich im Alter von 2 Jahren in leichterer, kürzerer Form wiederholte. Hiernach folgten Mittelohrentzündung, Schafpocken und Masern. Im Alter von 3 Jahren trat erneut eine Lungenent-

zündung auf. Zu dieser Zeit wurde sehr viel schleimig-eitriges Sputum entleert. Seither hatte das Kind keine Lungenentzündung mehr, blieb aber in der Entwicklung zurück und hatte zeitweise Husten und Temperaturerhöhung. Mit 7 Jahren kam Patient mit Parotitis zum

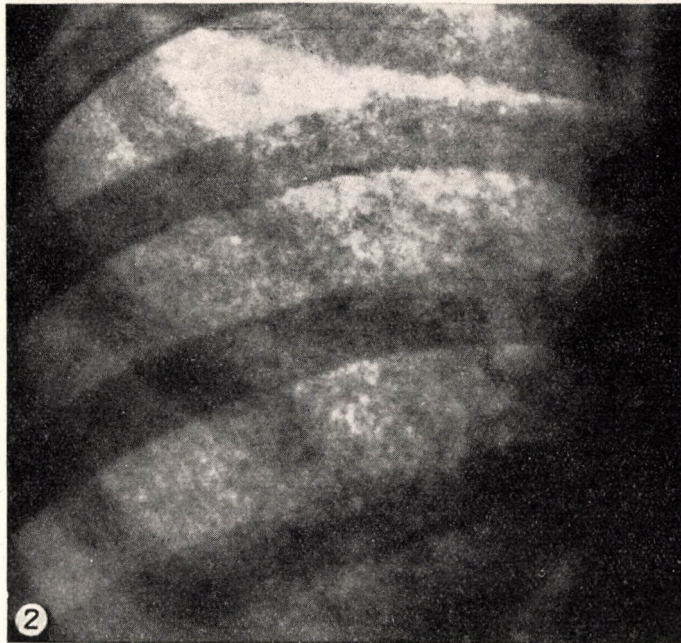
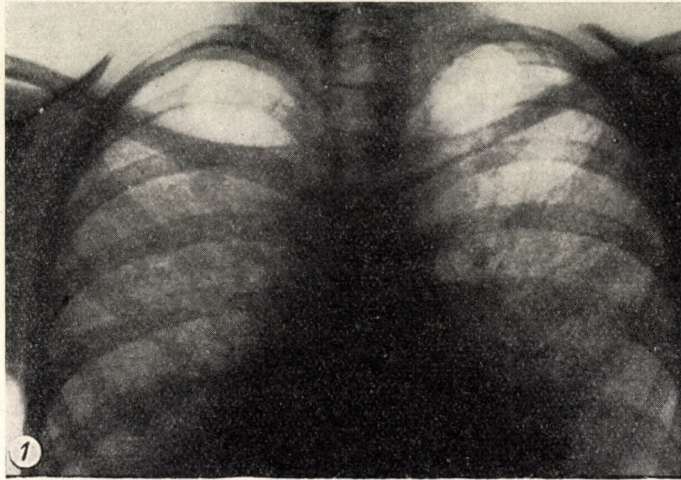
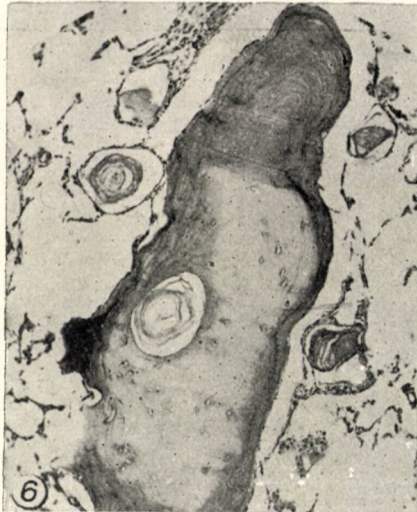
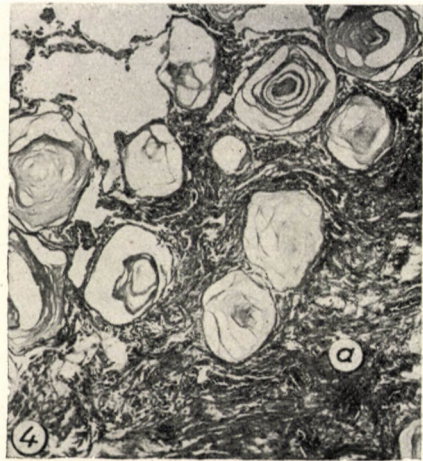
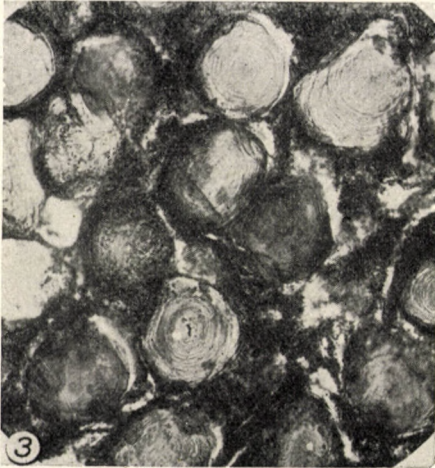


Abb. 1. Ventrodorsales Summations-Röntgenbild

Abb. 2. Kontaktkopie vom ventrodorsalen Bild. Die Mikrolithen sind gut zu erkennen

erstermal ins Krankenhaus, und auf Grund des damaligen Lungenröntgenbefundes wurde er im Mai 1947 mit der Diagnose „chronische Miliartuberkulose“ in das Sanatorium für tuberkulöse Kinder auf dem Szabadság-Berg eingewiesen. Auf Grund der hier durchgeführten Beobachtungen (Dr. PETRÁNYI) wurde der Fall zu dieser Zeit für eine ungewöhnliche

Erscheinungsform der chronischen Miliartuberkulose gehalten. Der Kranke erhielt die übliche Sanatoriumsbehandlung. Für die merkwürdige, symptomarme und langsame Krankheitsform konnte während der Beobachtungszeit keine entsprechende Erklärung gegeben werden. Der Kranke verschwand dann für längere Zeit, kam aber im Oktober 1952 mit der



- Abb. 3. Mikrolithen ohne Entkalkung. 100×, Hämatoxylin-Eosinfärbung  
 Abb. 4. Mikrolithen im entkalkten Material. 100×, Hämatoxylin-Eosinfärbung. a = Fibrose  
 Abb. 5. Wachsender, grösserer Mikrolith aus dem entkalkten Material, mit gut erkennbarer konzentrischer Struktur und zentralem Kern. An der Peripherie des Gebildes ist die Auflagerung desquamierter Deckzellen zu sehen. 500×, Hämatoxylin-Eosinfärbung  
 Abb. 6. Intraalveoläres Knochengebilde, das einen Mikrolithen von schichtiger Struktur umschliesst. 100×, Hämatoxylin-Eosinfärbung

Diagnose Nieren- und Miliartuberkulose im Kinder-Tuberkuloseheim zu Ujpest erneut in unsere Beobachtung. Allgemeinzustand und Röntgenbefund zeigten im Vergleich zu den Befunden im Jahre 1947 keine wesentliche Abweichung. Für das Röntgenbild war kennzeichnend (Abb. 1 und 2), dass in beiden Lungenfeldern sandkornartige, miliar gelagerte, inten-

siven Schatten gebende, harte, kleinherdige, kalkige Veränderungen zu sehen waren, die in der Umgebung des Herzens, vor allem an der Basis, einen zusammenfließenden homogenen Schatten ergaben. Neben diesen punktierten Schatten waren vom Hilus ausgehend, stellenweise den Bronchiolen- bzw. Azinuswänden entsprechend, streifige Verschattung und interlobäre Streifen sichtbar.

**Laboratoriumsuntersuchungen.** Die morphologische, serologische und biochemische Untersuchung des Blutes wies keine Abweichung vom Normalen auf. Auch der Serumphosphor- und Kalziumhaushalt waren als normal zu betrachten. Die Kongorot-Probe zeugte nicht für Amyloidosis. Der Harnbefund war normal. Im Zeitpunkt der biochemischen Untersuchungen (1. IX. 1952) deutete auch die Clearance-Untersuchung auf eine normale Nierenfunktion. Eine myokardiale Läsion, ein Vitium liess sich weder physikalisch noch durch EKG nachweisen. Die Vitalkapazität der Lunge war nur wenig vermindert, eine Differenz laut KNIPPING war nicht vorhanden (Dr. G. VARGA, Lungenklinik). Im Knochensystem des Kranken war eine gesteigerte Resorption der Kalksalze, die bei einem umfangreicheren Niederschlag von Kalksalzen in der Lunge vielleicht zu erwarten gewesen wäre, nicht zu beobachten. Der jetzt 15 Jahre alte Kranke steht seit 1952 unter unserer ständigen Kontrolle. Nach Untersuchung des Patienten wurde zwecks Entscheidung über die weiteren Massnahmen und das Schicksal des Kranken auf Empfehlung von Prof. Dr. F. KOVÁTS eine Biopsie aus der Lunge vorgenommen (Oberarzt Dr. K. JÓŠ, Abteilung für Lungenchirurgie im János-Krankenhaus).

**Ergebnis der bioptisch-histologischen Untersuchung.** Der bioptische Lungenteil war ein 22 mm langes und 10 mm breites, also etwa pflaumenkerngrosses Gewebstück, das eine eigentümlich reibpapierartig rauhe Schnittfläche aufwies. Die Fixierung erfolgte in 10%igem Formalin. Die histologische Untersuchung geschah mit und ohne Entkalkung. Ohne Entkalkung sind intraalveolär gelagerte Körperchen von schichtiger Struktur zu sehen, in deren Inneren ein zentral gelegener Kern beobachtet werden kann (Abb. 3). Die durchschnittliche Grösse der Körperchen beträgt 0,5 mm. Einwandfreie Bilder konnten nur durch Entkalkung gewonnen werden (5%ige Salpetersäure) (Abb. 4 und 5), doch entstanden in diesen Präparaten an den Stellen der abgelösten anorganischen Salze, zwischen den Konkrement-schichten oder an den Rändern Spalten und Lücken verschiedener Grösse. In einem Präparat ist in einer stark erweiterten Alveole eine intraalveolär gelegene Knochenplatte zu sehen, die ein charakteristisch geschichtetes Konkrement umschliesst (Abb. 6). Interstitielle und subpleurale Knochengebilde, die LEICHER (15) erwähnt, haben wir in unserem bioptischen Material nicht beobachtet. Das Interstitium der Lunge ist stellenweise zu narbigen Bündeln vermehrt (Abb. 4). Im narbigen Bindegewebe ist nur eine mässige entzündliche Infiltration wahrnehmbar. Nicht jede Alveole enthält Konkrement. Zahlreiche Alveolen sind leer, doch weisen sie ein stark erweitertes Lumen auf. An den von Narbengewebe freien Stellen ist die Alveolenwand dünner. Besonders wichtig ist die Beobachtung, dass im Biopsiematerial Ödem nicht beobachtet werden konnte. Verstreut fanden wir auch Alveolen, in denen eine Desquamation der Deckzellen zu sehen ist. Die Deckzellenauskleidung dieser Alveolen ist dabei meist auffallend geschwollen. Es muss jedoch nachdrücklich hervorgehoben werden, dass der hier beobachtete Desquamationsprozess sich von dem Bild der sog. desquamativen Pneumonie wesentlich unterscheidet, das bei den üblichen chronischen Entzündungen der Lunge wahrzunehmen ist, da in unserem Falle die Desquamation nur in einigen verstreuten Alveolen anzutreffen ist und die abgelösten Zellen ein auffallend dunkel gefärbtes homogenes Plasma aufweisen (Abb. 7). SHARP und DANINO (28), die in ihrem Fall ähnliche Gewebsveränderungen beobachtet hatten, sprechen — unserer Ansicht nach unberechtigterweise — von Monozyten, obwohl auch LEICHER (15) die Desquamation des alveolären Epithels und die hieraus entstandenen Riesenzellen mit homogenem eosinophilen Plasma hervorhebt. Die abgelösten Zellen enthalten feine Staub- oder Russkörnchen. Die in das Lumen der Alveolen gelangten Zellen ballen sich sofort zusammen. Die Konturen der zusammengeballten Zellen verschwinden und die bläuliche Färbung des Zellkonglomerates sowie ihre feinschaumige, poröse Struktur zeigt in entkalkten Präparaten den Beginn der Verkalkung an (Abb. 8). An den Rändern sind jedoch die Zellkerne noch gut zu erkennen. Mit dem Fortschreiten der Verkalkung nimmt in den entkalkten Präparaten die den Platz der abgelösten Kalksalze anzeigende poröse Struktur noch zu (Abb. 9). Das weitere Wachstum dieser Gebilde wird von abgelösten alveolären Deckzellen hervorgerufen, die sich auf den zentralen kalkigen Klumpen auflagern (Abb. 5 und 9). Die abgelösten Deckzellen bilden stellenweise riesenzellenförmige Formationen (Abb. 10). Zweifellos können die intraalveolär gelagerten schichtigen Körperchen auch infolge der allmählichen Verkalkung dieser mehrkernigen Riesenzellen wachsen. Die Riesenzellen kann man nicht einfach als Fremdkörper-Riesenzellen betrachten, da sie meist gerade in der Umgebung der entwickelten Konkreme-te fehlen.

An dem zur Verfügung stehenden geringen Biopsiematerial konnten wir keine chemische Analyse vornehmen, so dass wir uns auf die nach SCHILDKNECHT (26) durchgeführten mikrochemischen und Färbungsuntersuchungen beschränken mussten. Die Körperchen weisen ohne Entkalkung nach Behandlung mit Lugol-Lösung eine blassgelbe Farbe auf. Nach Behandlung mit Schwefelsäure verändert sich diese Farbe nicht, aber es entstehen nadel-förmige Kristalle. Methylviolett färbt die Körperchen hellviolett. Mit Kongorot färben sich

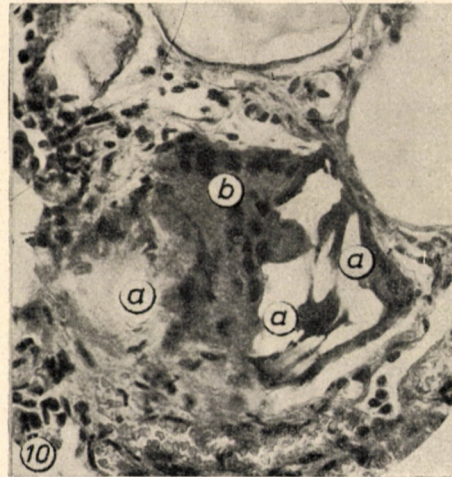
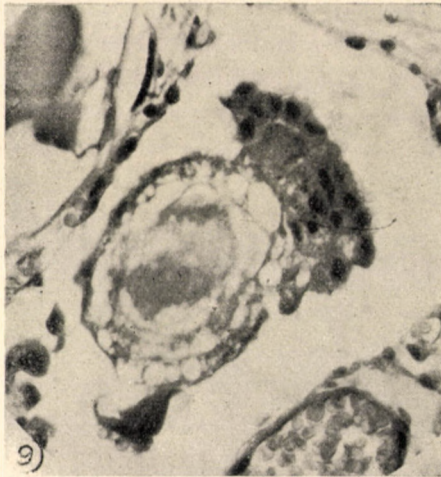
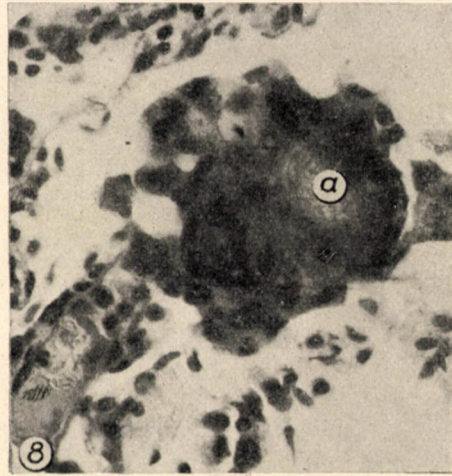
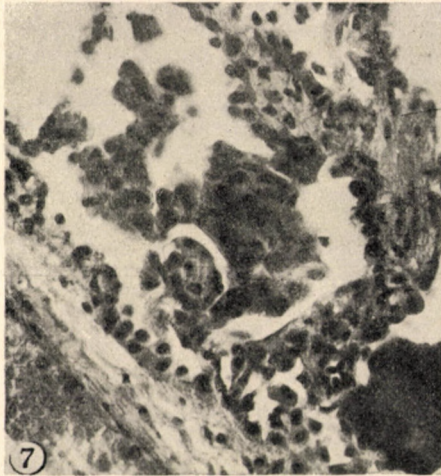


Abb. 7. Die alveolären Deckzellen desquamieren und ballen sich zusammen. Die Deckzellenauskleidung der Alveolen besteht aus geschwollenen Zellen. 500×. Hämatoxylin-Eosinfärbung

Abb. 8. Beginnende Verkalkung in aus zusammengeballten Deckzellen entstandenem Zellkonglomerat. (a). An den Rändern sind die Zellkerne noch gut zu erkennen. 500×, Hämatoxylin-Eosinfärbung

Abb. 9. An der Peripherie des entstehenden, infolge Entkalkung porös gewordenen Mikrolithen lagern sich zusammengeballte alveoläre Deckzellen ab. In dem sich entwickelnden Mikrolithen bildet sich eine konzentrische Struktur. 500×, Hämatoxylin-Eosinfärbung

Abb. 10. Im entkalkten Präparat nehmen den Platz der ausgelösten Kalksalze fugenartige Spalten und Löcher ein (a), in deren Umgebung eine aus zusammengeballten Deckzellen bestehende riesenzellenartige Formation sichtbar ist (b)

die Konkremeente ebenso blassrot wie das umgebende Lungengewebe. Mit polychromem Methylenblau kommt ebenso wie im Lungengewebe blassblaue Färbung zustande. Entkalkte Schnitte weisen im wesentlichen dieselben Farben auf, nur dass bei Behandlung mit Schwefelsäure nach Lugol-Lösung keine Kristalle entstehen und mit Methylviolett eine schwächere Färbung in Erscheinung tritt. Eine für Amyloid entsprechende submikroskopische Struktur laut ROMHÁNYI (24) haben wir nicht beobachtet. Fibrin lässt sich in entkalkten Schnitten nicht nachweisen. Mit Alizarin-Färbung nach CAMERON (3) färbten sich auch in unserem Falle die Konkremeente ohne Entkalkung schön rot, und auch die Kossasche Reaktion ergab eine lebhaft schwarze Färbung. Ohne Entkalkung entstanden bei der Behandlung der Körperchen mit Salzsäure und Salpetersäure Gasbläschen. Behandlung mit Oxalsäure führte zur Bildung von briefumschlagförmigen, Behandlung mit Schwefelsäure zur Entstehung von nadelförmigen Kristallen. Bei der Turnbull- und Berlinerblaureaktion trat ohne Entkalkung in den meisten Körperchen Blaufärbung auf. Nach Entkalkung kam diese Farbe nicht zustande. Elastische Fasern vermochten wir in den Konkrementen nicht nachzuweisen.

Aus all diesen Untersuchungen geht hervor, dass die Körperchen kein Amyloid enthalten, sondern überwiegend aus Ca-Salzen bestehen. Ferner ergeben die Eisenreaktionen, dass die Konkremeente auch Eisen enthalten.

### Besprechung

Die histomorphologischen und histochemischen Befunde zusammenfassend, können wir feststellen, dass wir es in unserem Falle mit echten mikroskopischen Steinen, d. h. Mikrolithen, zu tun haben, die intraalveolär gelagert sind. Deshalb sind wir berechtigt, den Fall in die bisher mitgeteilten Fälle von alveolärer Lungenmikrolithiasis einzureihen. Die eine miliare Veränderung nachahmende Lokalisation der Mikrolithen, ihre grosse Zahl und Form berechtigt in unserem Falle ausserdem auch zum Gebrauch der Bezeichnung miliar, wie dies in der röntgenologischen Mitteilung von PETRÁNYI und ZSEBÓK (22) geschah. Auf Grund des Ergebnisses der histologischen Untersuchung erblicken wir das Wesentliche bei der Mikrolithentstehung im Abstossen des Alveolarepithels und in ihrer während der Entstehung mehrkerniger Riesenzellen erfolgenden Verkalkung. Es bleibt noch die Frage offen, wie wir diesen Befund mit den bisherigen Hypothesen über die Entstehung der Mikrolithen in Übereinstimmung bringen können?

Mit der Entstehung der Mikrolithen haben sich sämtliche zitierte Autoren mehr oder minder eingehend beschäftigt. Die aufgeworfenen Probleme lassen sich nach MANZ (19) in zwei grosse Gruppen, die Fragen der formalen und kausalen Genese, einteilen.

In bezug auf die formale Genese erscheint als wichtigste Frage, ob zwischen den Lungenmikrolithen und den sog. Corpora amylacea irgend eine Ähnlichkeit oder Beziehung besteht? Diese Frage wurde zuerst von SCHILDKNECHT (26) gestellt. Obwohl die Mikrolithen in seinem Falle nicht die charakteristische Färbung des Amyloids aufweisen, entschied er sich doch dafür, dass unter Berücksichtigung ihrer Struktur, aus rein morphologischen Gründen von Corpora amylacea gesprochen werden kann.

Die Corpora amylacea, amyloiden Körperchen der Lunge sind ähnliche Körperchen wie die Gebilde von schichtiger Struktur gleichen Namens, die

in der Prostata usw. anzutreffen sind. Die Amyloidkörperchen der Prostata sind etwa 15—20 Mikron grosse Körperchen von konzentrischer Struktur, die meist aus eingedicktem eiweissreichen Sekret entstehen und sich bei der Färbung ähnlich verhalten wie Gewebamyloid. In der Lunge haben FRIEDREICH (6 und 7), CEELEN (4), LUBARSCH und PLENGE (18), KRÜCKMANN (12), STUMPF (31), KOHN (11), BRÜTT (2), ZAHN (33), SIEGERT (29), LANGHANS (14), von russischen Autoren HUSSEINOFF (9) Corpora amylacea beobachtet. Die Auffassung dieser Autoren über die Entstehung der Körperchen weicht voneinander ab. Die meisten messen den desquamierenden alveolären Deckzellen Bedeutung bei, während einzelne die Wichtigkeit der aus den desquamierten und zusammengeballten Deckzellen entstandenen Riesenzellen betonen. Andere, so LUBARSCH und PLENGE, schreiben den Riesenzellen nur eine Rolle als Fremdkörper-Riesenzellen zu.

LEICHER (15) erklärt die Lungenmikrolithen mit der Verkalkung präformierter Amyloidkörperchen. Im Gegensatz zur Auffassung von BRÜTT (2) und STUMPF (31) schreibt er bei der Entstehung der Amyloidkörperchen den aus dem desquamierten alveolären Epithel entstehenden Riesenzellen keine Bedeutung zu. Im allgemeinen lenkt LEICHER die Behandlung der ganzen Frage einseitig auf die physiko-chemische Linie und gelangt dadurch unserer Ansicht nach zu falschen Schlussfolgerungen. Seiner Auffassung nach ist bei der Entstehung der Mikrolithen die kolloidchemische Reaktion das Primäre; zu ihrem Zustandekommen sei das Ödem unentbehrlich. Demgegenüber bezieht sich unser im Lebenden beobachteter Fall, der nach dem klinischen Bild bisher im wesentlichen frei von ernsthafteren Kreislaufstörungen war, auf ein junges Individuum. In den Schnitten des bioptischen Materials vermochten wir kein Ödem festzustellen. Wir teilen also nicht jenen Teil der Auffassungen LEICHERS (15), wonach zur Entstehung der Mikrolithen ein durch Kreislaufstörung entstandenes Ödem unbedingt erforderlich sei, aber auch den nicht, dass der Verkalkung der Gebilde den Corpora amylacea entsprechende, aus Eiweiss bestehende Körperchen schichtiger Struktur vorangehen. Von seinen Überlegungen scheint jedoch treffend die Betonung der Tatsache, dass Kalkniederschläge vorzugsweise in solchen nekrotischen (unserer Ansicht nach richtiger: nekrobiotischen) Geweben zustande kommen, die noch einen gewissen Stoffwechsel besitzen. Dieses Phänomen, das HUECK (8) auch in desquamiertem alveolärem Epithel beobachtete, kann man als Kalkhunger der nekrotischen (oder richtiger: nekrobiotischen) Gewebe bezeichnen. Bei der Untersuchung unserer Schnitte können wir feststellen, dass — von der Verkalkung abgesehen — die Mikrolithbildung im wesentlichen ähnlich vor sich geht wie bei den die Entwicklung der Corpora amylacea betreffenden Beobachtungen von ZAHN (33), LANGHANS (14), CEELEN (4), KRÜCKMANN (12), STUMPF (31), BRÜTT (2) und KOHN (11). Diese Autoren leiten die Corpora amylacea der Lunge aus dem desquamierten alveolären Epithel bzw. aus den daraus entstandenen Riesen-

zellen ab. Es kann angenommen werden, dass diejenigen Mikrolithen, die im SHARPS und DANINOS (28) Falle im Lymphgewebe vorgefunden waren, sekundär mit Lymphzellen umgewuchert wären. Übrigens in ihrer Abb. 13., kann man auch eine mit Lymphgewebe umgeschlossene, durch geschwollene Epithelien ausgekleidete Alveole sehen. In der Literatur der Lungenmikrolithiasis misst hauptsächlich SCHILDKNECHT (26) dem desquamierenden alveolären Epithel in der Entstehung und im Wachstum der Mikrolithen Bedeutung bei. Auf Grund der zwischen den beiden Gebilden bestehenden morphologischen Ehnlichkeit halten auch wir die Mikrolithen für Gebilde, die den Corpora amylacea der Lunge in hohem Masse ähnlich sind, mit der Einschränkung, dass im Gegensatz zu LEICHER (15) nicht präformierte Corpora amylacea verkalken, sondern der Kalkniederschlag schon im Anfangsstadium der Entstehung auftritt.

Kurz müssen wir noch auf die in einem Präparat beobachtete intraalveoläre Knochenplatte eingehen, deren fensterartige Spalte einen Mikrolithen von schichtiger Struktur umschliesst (Abb. 6). Ähnliche intraalveoläre Knochenplatten werden von SHARP und DANINO (28) erwähnt. Nach Ansicht dieser Autoren kommen solche Knochengebilde in der Weise zustande, dass sich an der Peripherie der Mikrolithen im Laufe des Wachstums an stelle kalkiger Substanz Knochen auflagern. Es erscheint als wahrscheinlich, dass es sich auch in unserem Falle um eine ähnliche Knochenbildung handelt.

Im Zusammenhang mit der kausalen Pathogenese der Steinchen kommen mehrere Möglichkeiten in Frage.

SCHILDKNECHT (26) nimmt im Zusammenhang mit der Entstehung der Mikrolithen die Möglichkeit einer Kalkstoffwechselstörung an und zieht sodann den Schluss, dass sog. „Kalkmetastasen“ nicht als wahrscheinlich zu betrachten sind. PUHR (23) setzt in dem von ihm mitgeteilten Fall voraus, dass die Ca-Ausscheidung infolge dysenterieartiger Darmveränderungen und Nierenentzündung behindert war, was im Organismus das Zustandekommen einer Kalkblockade herbeiführte. Die Annahme einer Störung im Kalkstoffwechsel wird jedoch von den mitgeteilten Fällen und auch von unserer Beobachtung nicht bestätigt.

MANZ (19) glaubte in seinem Fall verkalkte Pilzfäden nachweisen zu können. In der Literatur findet sich jedoch nirgends ein ähnlicher Befund, und auch in unseren Schnitten haben wir keine Pilzfäden gefunden. Ferner lenkt MANZ die Aufmerksamkeit auf den hohen Aluminium- und Magnesiumgehalt der Mikrolithen, der seiner Ansicht nach nur dadurch zu erklären ist, dass bei der Entstehung der Konkreme exogene Stoffe mitwirken. Auf die eventuelle Rolle von exogen in die Lunge gelangten Kalksalzen machen auch BÉNÁRD und Mitarbeiter (1) sowie MARINI und Mitarbeiter (20) aufmerksam.

In einem Teil der Mitteilungen ist von wiederholter Lungenentzündung, langwierigem Bronchialkatarrh oder Erkältungskrankheiten die Rede. PUHR (23) erwähnt eine siebenmal wiederkehrende Lungenentzündung. Die Bedeutung



des chronischen Bronchialkatarrhs wird auch von SCHILDKNECHT (26) betont. Der Patient von MANZ (19) wohnte in der Kindheit in einer feuchten und nicht heizbaren Bretterbude, war mehrfach krank und hustete viel. In JONAS Fall (10) lesen wir von rezidivierendem fieberhaftem Rheumatismus, während MUNK (21) einen 15 Jahre dauernden Fall von fiebrigem Rheumatismus erwähnt. Übrigens Munks Fall, soweit es aus seiner Abhandlung beurteilt werden kann, vom Gesichtspunkte der Mikrolithiasis kann nicht als typischer Fall angesehen werden. SHARP und DANINO (28) lenken die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der rheumatischen Pneumonitis. Da jedoch im grössten Teil der in der Literatur mitgeteilten Fälle kein akuter Rheumatismus Erwähnung findet, muss ihrer Meinung nach angenommen werden, dass Knochengebilde und Mikrolithen auch Resultate verschiedener Typen der Pneumonitis sein können.

In der Anamnese unseres Falles kommen neben Keuchhusten wiederholte Bronchitis und Lungenentzündung vor. Doch gibt es auch Mitteilungen, in denen derartige Angaben nicht anzutreffen sind (LEICHER, 15, SHARP und DANINO, 28). Die im Fall von SHARP und DANINO vorkommende Pleuritis kann mit der Mikrolithiasis nicht in Zusammenhang gebracht werden, da es nicht wahrscheinlich ist, dass die im Röntgenbild sichtbare ausgebreitete und später kaum progredierende Veränderung im Laufe von 12 Monaten zustande kam. Es ist demnach anzunehmen, dass die Mikrolithiasis in einem Teil der Fälle ohne Röntgenbeobachtung und ohne auffallende Antezedenzen latent zur Entwicklung kam. Im Zustandekommen der Mikrolithiasis schreiben auch wir den chronisch-entzündlich bedingten Veränderungen der Lunge eine wichtige Rolle zu. Nachdem sich jedoch in den bisher mitgeteilten Fällen und auch in unserem Fall, wie es durch das Röntgenbild nachweisbar ist, die Konkrementbildung und die damit zusammenhängenden interstitiell-desquamativen Veränderungen diffus auf beide Lungen erstrecken und sich nicht — wie die Pneumonien — auf einzelne Lungengebiete beschränken, scheint es uns richtiger, vom entzündlich bedingten Umbau des Lungengewebes und nicht unmittelbar von einer entzündlichen Veränderung zu sprechen. In gewissen Fällen ist scheinbar der in den Lungen zum Ablauf kommende Entzündungsprozess, vielleicht durch Beeinflussung des Blut- oder Lymphkreislaufes im ganzen Lungenkomplex, imstande, einen mit Zwischengewebevermehrung und Epithel-desquamation verbundenen, progredierenden Prozess in Gang zu setzen, der die Entstehung der den Corpora amylacea ähnlichen Mikrolithen und Knochenplatten ermöglicht.

Gegenüber den theoretischen Erwägungen LEICHERS (15) halten wir auf Grund unserer Beobachtungen am Lebenden und des Falles von MANZ (19) die Mikrolithiasis für eine Krankheit mit ausserordentlich langwierigem Verlauf. Fassen wir die pathologischen Daten und klinischen Beobachtungen zusammen, lassen sich im Ablauf der Mikrolithiasis grundsätzlich zwei Phasen unterscheiden. Die erste Phase umfasst die in den Lungen vor sich gehende

chronische interstitielle Veränderung, mit Epitheldesquamation und Bildung der aus der Verkalkung der desquamierten Epithelzellen entstehenden Mikrolithen. Diese Phase beginnt wahrscheinlich schon im Kindes- bzw. Jugendalter. In der zweiten Phase lösen die zunehmende Lungenfibrose, das kompensatorische Emphysem der mikrolithiasisfreien Gebiete, und die langsame Abnahme der Atmungsfläche kardiale Dekompensation aus. Die beiden Phasen gehen natürlich allmählich ineinander über, da aus unseren Untersuchungen hervorgeht, dass die interstitiell-desquamative Veränderung und die damit zusammenhängende Konkrementbildung nicht zu einem gewissen Zeitpunkt zum Abschluss kommt, sondern langsam progredierend zur kardialen Dekompensation führt. Bei unserem Patienten lag die erste Phase der Erkrankung bereits im 7. Lebensjahr vor, und eine kardiale Dekompensation ist auch im Alter von 15 Jahren noch nicht zu beobachten. Während der achtjährigen Beobachtungszeit wies die Fibrose nur eine sehr geringe Zunahme auf, die auch von der Entwicklung der Lunge des Kindes verdeckt wurde. Damit lässt sich erklären, dass bei der in zweijährigen Abständen durchgeführten spirometrischen Untersuchung eine Verschlechterung der Atmungsfunktionen nicht nachgewiesen werden konnte (Dr. G. VARGA). Der sezierte Fall von MANZ (19) war 37 Jahre alt, doch stand der Kranke schon 1925, im Alter von 12 Jahren, unter Beobachtung, auch ist dieser Fall im Handbuch von SIMON—REDEKER (30) als Bronchiolektasie angeführt worden. Vergleichen wir das im Buch veröffentlichte Röntgenbild mit dem gegenwärtigen Röntgenbild unseres Kranken, kann eine vollkommene Ähnlichkeit festgestellt und daher rückwirkend mit Sicherheit angenommen werden, dass der Kranke von MANZ (19) schon damals an alveolärer Lungenmikrolithiasis litt. In diesem Fall bedurfte es also 25—30 Jahre, damit der Krankheitsprozess — langsam progredierend — eine letal ausgehende kardiale Dekompensation zustande bringt. Die Mikrolithiasis der Lunge ist also eine langdauernde, im Grunde genommen nicht bösartige Erkrankung, die aber doch früher oder später zu fatalen Folgen führt. Die bisher mitgeteilten sezierten Fälle kamen nur deshalb im Erwachsenenalter zur Beobachtung, weil sie im Leben, mit falscher Diagnose, als Miliartuberkulose, Pneumonokoniose oder Pneumopathie behandelt wurden oder der ungewöhnliche Röntgenbefund bis zur Obduktion des Falles überhaupt problematisch blieb. Der noch lebende, arbeitsunfähige Mikrolithiasisfall LINDIGS wird z. B. als Pneumonokoniosis entschädigt (persönliche Mitteilung LINDIGS).

## Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Laboratoriums- und biopsisch-pathologischen Untersuchungen eines von PETRÁNYI im Kindesalter und gleichzeitig im Lebenden zuerst diagnostizierten und untersuchten Falles jugendlicher alveolärer Lungenmikrolithiasis werden mitgeteilt. In Zusammenfassung der Resultate wird festgestellt, dass Lungenmikrolithiasis nicht durch Kreislaufinsuffizienz verursacht wird, sondern dass im Gegenteil die zunehmende Progression der mit der Krankheit verbundenen und von Knochenbildung begleiteten pulmonalen Zirrhose, die fortschreitende Konkrementbildung und die auf diese Weise geringer werdende Atmungsfläche gemeinsam die Kreislaufinsuffizienz und schliesslich als deren Folge die Dekompensation und auch den Tod herbeiführen.

## LITERATUR

1. BENARD, H., RAMBERT, P., PÉQUIGNOT, H., TISSIER, Mlle. et GALISTIN, P.: (1950) Microlithiase alvéolaire diffuse. Bull. Soc. méd. Hop. Paris, 66, 482–485. — 2. BRÜTT, H.: (1912) Über die Entstehung der Corpora amyloacea in der Lunge. Virchow's Arch., 207, 412–429. — 3. CAMERON: (1930) Zit. nach SCHILDKNECHT, J. of Path. 33. — 4. CELEEN, W.: (1931) Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie u. Histologie, III, 3, 190. J. Springer, Berlin. — 5. ELKELES u. GLYNN: (1946) Disseminated parenchymatous ossification in the lungs in association with mitral stenosis. J. Path. Bact. 58, 517–523. — 6. FRIEDREICH, N.: (1856) Corpora amyloacea in der Lunge. Virchow's Arch., 9, 613–618. — 7. FRIEDREICH, N.: (1856) Zur Entwicklungsgeschichte der Corpora amyloacea in den Lungen. Virchow's Arch., 10, 507–510. — 8. HUECK, W.: (1913) Ueber Verkalkung von Alveolarepithelien. Zbl. allg. Path. Anat. XXIV, 148–156. — 9. HUSSEINOFF, D.: (1928) Über einen Fall von „Corpora arenacea“ in der Lunge. Zentralbl. Allg. Path. Path. Anat. 43, 481–483. — 10. JONA, G.: (1933) zit. nach SHARP, M. E. und DANINO, E. A., II it. Policlin. XI, 1679 (Sez. prat.). — 11. KOHN, H.: (1895) Zur Entwicklung der Corpora amyloacea in der Lunge. Dtsch. Arch. Klin. Med. 55, 453–464. — 12. KRÜCKMANN, E.: (1895) Über Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen. Virchow's Arch. Suppl. 138, 118–191. — 13. LANDES, G. und LEICHER, F.: (1948) zit. nach MANZ, Arztl. Wschr. 692. — 14. LANGHANS, TH.: (1867) Über Krebs und Cancroid der Lunge nebst einem Anhang über Corpora amyloacea in der Lunge. Virchow's Arch. 38, 497–543. — 15. LEICHER, F.: (1949) Über eine generalisierte Lungenerkrankung mit Konkrementbildung (Mikrolithiasis alveolaris pulmonum) Zentralbl. allg. Path. Path. Anat. 85, 49–62. — 16. LICHTWITZ: (1929) Prinzipien der Konkrementbildung in Abderhalden: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. IV. Springer, Berlin. — 17. LINDIG, W.: (1951) Ein klinisch-röntgenologischer Beitrag zum Krankheitsbild der „Mikrolithiasis alveolaris pulmonum“, Fortschr. Gebiet Rtgstrahl, 75, 658. — 18. LUBARSCHE, O. und PLENGE, K.: (1931) Henke und Lubarsch' Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie u. Histologie. III, 3. Julius Springer, Berlin, pp. 617–627. — 19. MANZ, A.: (1954) Mikrolithiasis der Lungen mit Pilzbefall. Beitr. Klin. Tuberk. III, 598–606. — 20. MARINI, B., MONTANINI, N. u. TORELLI, G.: (1947) zit. nach BÉNARD, H. u. Mitarbeiter. Ann. Ist. „Carlo Forlanini“ 10, 179–199; Ibidem HLAVA (1882), STADE (1900), SURBEK (1917), HARBITZ (1917). — 21. MUNK, E.: (1939) Calcifications multiples disseminées dans les poumons dans la maladie mitrale. J. Radiol. et d'Electrol 23, 58–62. — 22. PETRÁNYI, GY. und ZSEBÓK, Z.: (1954) Mikrolithiasis alveolaris miliaris pulmonum. Radiologia clin. 23, No. 4. — 23. PUHR, L.: (1933) Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. Virchow's Arch. 290, 156–160. — 24. ROMHÁNYI, GY.: (1942) Über die submikroskopische Struktur des Amyloids. Verh. d. Gesellsch. Ung. Pathol. XI. Tagung 179. — 25. SALTJKOW, G.: (1898) Beitrag zur Kenntniss der hyalinen Körper in Magenpolypen und anderen Geweben. Virchow's Arch., 153, 207–220. — 26. SCHILDKNECHT, O.: (1932) Zur Pathogenese verkalkter Schichtungskugeln, sog. „Corpora amyloacea“ in der Lunge. Virchow's Arch. 285, 466–480. — 27. SCHINZ, H. R., BAENSCH, W. E., FRIEDL, E. und UEHLINGER, E.: (1952) Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 6. Lief. Georg Thieme Stuttgart. — 28. SHARP, M. E. und DANINO, E. K.: (1953) An unusual form of pulmonary calcification: „Mikrolithiasis alveolaris pulmonum.“ J. Path. Bact. 65/2, Illus 17, 388–399. — 29. SIEGERT, F.: (1892) Untersuchungen über die „Corpora amyloacea sive amyloidea“. Virchow's Arch. 129, 513–547. — 30. SIMON, G. und REDEKER, F.: (1930) Praktisches Lehrbuch der Kindertuberkulose. 2. Aufl., Curt Kabisch, Leipzig. — 31. STUMPF, R.: (1910) Über „Corpora amyloacea“ der Lungen mit Riesenzellen. Virchow's Arch. 202, 134–144. — 32. WICHMANN, G.: (1896) Die Amyloidenerkrankung. Beitr. path. allg. Path. 13, 486–628. — 33. ZAHN, W.: (1878) Über Corpora amyloidea der Lungen, Virchow's Arch., 72, 119–129.

## ДАННЫЕ К ПАТОЛОГИИ MICROLITHIASIS ALVEOLARIS MILIARIS PULMONUM

Л. БАРЛА-САБО и ДЬ. ПЕТРАНЬИ

В данной статье авторы излагают результаты основанной на биоптическом и лабораторном исследовании патологической обработки случая *microlithiasis alveolaris miliaris pulmonum* в молодом возрасте, о котором впервые ставил диагноз в детском возрасте *Петраньи*, и о котором он сообщил с рентгенологической точки зрения вместе с *Жебёком*. До 13 летнего возраста больного в анамнезе имели место повторные бронхиты и воспаления легких и в 8 летнем возрасте альвеолярный микролитиаз развился уже в такой мере, что результат рентгеновского исследования подражал картине хронического милиарного туберкулеза. Возможность диагноза *microlithiasis alveolaris miliaris pulmonum* возникла в 13 летнем возрасте больного и вскоре нашла свое подкрепление биоптическим исследованием. Распространявшиеся и на обмен Са лабораторные исследования не предоставляли значительных характерных данных. Биоптическое гистологическое исследование выявляло те же характерные изменения, обнаруженные уже в вскрытых до сих пор случаях. Образование микролитов авторы объясняют сдвигиванием альвеолярного эпителия и обызвествлением слущенных клеток или возникших из последних гигантских клеток. В описанном авторами случае гистологическими способами не удалось выявить отека. В связи с формальным генезом микролитов можно установить, что они с генетической и морфологической точек зрения являются в большой степени подобными образованиями как амилоидное тело легких, но в противоположность мнению *Лейхера* (15), относительно преформированного генеза можно установить, что в данном заболевании нарушение обмена Са не играет роли. Тем более значительную роль следует приписывать повторно происходящими или хроническими воспалительными процессами в легких. *Шарп* и *Данино* (27) обращают внимание на значение ревматического пневмонита. Описанные *Манцом* (19) обызвествленные гифы в остальных сообщениях не упоминаются. Упомянутая *Манцом* роль экзогенных веществ — оспорима. Ввиду того, что камнеобразование и сопутствующие интерстициальные-десквамативные изменения распространяются в случаях альвеолярного микролитиаза диффузно на оба легких, то по мнению авторов правильнее было бы говорить о перестройке (*Umbau*) легочной ткани вследствие воспаления, и не о непосредственных воспалительных изменениях. Повторные воспаления, по всей вероятности, посредством воздействия на кровообращение и лимфообращение легочного комплекса, дают толчок к диффузному и прогрессирующему циррозо-подобному изменению, которое сопровождается образованием костей и камней. Микролитиаз является затяжным заболеванием, в ходе которого можно различать две фазы. В первой фазе имеет место хроническое интерстициальное изменение, происходящее в легких, с десквамацией эпителия, образованием костей и камней. Во второй фазе появляется при повышающемся фиброзе декомпенсация сердца. Между двумя фазами не имеется резкой границы. Развитие кардиальной декомпенсации, как правило, происходит в взрослом возрасте. Итак, микролитиаз легких не является следствием недостаточности кровообращения, а наоборот — постепенно прогрессирующее изменение легких обуславливает недостаточность кровообращения и смертельный исход болезни.

## A CONTRIBUTION TO THE PATHOLOGY OF THE MICROLITHIASIS ALVEOLARIS MILIARIS PULMONUM

L. BARLA-SZABÓ and GY. PETRÁNYI

PETRÁNYI has been the first to diagnose and study alveolar pulmonary microlithiasis in a living child. The X-ray findings of the case have been published by PETRÁNYI and ZSEBÓK (22). In the present paper the results of the pathological finding in the same case will be reported on the basis of biopsy and laboratory examinations.

History included repeated bronchitis and pneumonia between the patient's first and third years of life; alveolar microlithiasis became so pronounced by the time the child had reached the eighth year that the X-ray pictures made at that time resembled chronic military tuberculosis. The possibility of microlithiasis alveolaris miliaris pulmonum had first been suspected at the age of thirteen years and was soon confirmed by biopsy. No data of interest were obtained from laboratory examinations, extended also to Ca-metabolism. Histological examination of the biopsy specimen of the lung revealed the same characteristic lesions

which are usually found post mortem. It is suggested that the microliths originate from desquamated alveolar epithelium; this, or the giant cells arising from it then undergo calcification. Oedema could not be demonstrated by histological methods in this case. Genetically and morphologically the microliths are very similar to the amyloid bodies of the lung; in contrast to LEICHER's (15) theory that it is these pre-formed bodies which become calcified, the authors are of the opinion that calcium is already precipitated in the initial stage of the formation of the microliths. As regards causal pathogenesis, it may be stated that disturbance in calcium metabolism has no part in the disease, whereas repeated or chronic inflammatory processes in the lung are considered important pathogenetical factors. SHARP and DANINO (28) pointed to the significance of rheumatic pneumonitis. The calcified hyphae, described by MANZ (19) have not been mentioned by other authors. It is doubtful whether MANZ was right in attributing importance to exogenous substances. Considering that in alveolar pulmonary microlithiasis the formation of microliths and the consentior interstitial-desquamative changes extend over both lungs, it is thought more correct to speak, instead of direct inflammatory lesions, of a reorganization („Umbau") of the pulmonary tissue induced by inflammation. It seems that, by influencing pulmonary blood- and lymph circulation, repeated inflammations diffuse and progressing changes to develop in the lungs. The changes are then accompanied by formation of bones and calculi.

Microlithiasis is a prolonged disease in which two phases can be distinguished. The first is that of chronic interstitial lesions in the lungs, associated with epithelial desquamation and the development of calculi and osseous tissue. The second phase is characterized by increasing fibrosis and cardiac decompensation. There is no sharp boundary between the two phases. As a rule, cardiac decompensation does not occur before the patient has reached adult age. Pulmonary microlithiasis is, accordingly not due to circulatory insufficiency. On the contrary, it is the gradually progressing pulmonary lesion which leads to circulatory insufficiency, thus to become fatal to the patient.

Dr. László BARLA-SZABÓ, Budapest, XI., Fadrusz utca 4. Ungarn.

Dr. Győző PETRÁNYI, Budapest, II., Csévi út 7. Ungarn.