

(Aus der staatlichen Forschungsabteilung für Gewerbehygiene beim hygienischen  
Institut der westfälischen Wilhelms-Universität in Münster i. Westfalen.  
(Direktor: Professor Dr. K. W. Jötten.)

## Die Reaktion von Kaninchenlungen auf die Einatmung von Kieselgurstaub.

Von

Dr. med. Erich Beintker,

Regierungs- und Gewerbemedizinalrat, beauftragter Dozent der Universität Münster i. W.

Mit 14 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Dezember 1934.)

Es erscheint auffallend, daß in der so unendlich großen Literatur über Staublunge und Staublungenerkrankungen die Frage nach dem Verhalten des Kieselsäurestaubes kurz nach der Einatmung und sein weiteres Verhalten im Körper nur sehr wenig zu finden ist. Die Kenntnisse, die wir darüber besitzen, beruhen noch immer auf den Arbeiten von *Arnold*<sup>12</sup>, der die Reaktion des lebenden Lungengewebes auf den Kohlenstaub und andere Staubarten beschrieben hat. In dem Handbuch der pathologischen Anatomie von *Lubarsch-Henke*<sup>1</sup> ist nur das Verhalten der Lungen gegen den Kohlenstaub geschildert. Beim Kohlenstaub liegen die Verhältnisse am klarsten, weil er durch seine Farbe und seine Unlöslichkeit im Gewebe leicht zu erkennen ist. Er wird von epithelähnlichen großen Staubzellen, die keine Blutzellen, sondern dem örtlichen Gewebe entstammende „*Histiocyten*“ sind, und von lymphoiden Zellen aufgenommen.

Für die Entstehung der Staublungenveränderungen haben diese Feststellungen nur einen geringen Wert, weil Kohlenstaub gegenüber dem Lungengewebe als indifferent angesehen werden kann, wenn auch nicht verkannt werden soll, daß er, wie jeder Staub, Schädigungen der tieferen Luftwege verursachen kann. Aber typische Staublungenveränderungen werden nach der bisher herrschenden Ansicht nur von freier quarziger, d. h. krystalliner  $SiO_2$  hervorgerufen, wenn sie nicht, wie *Jones*<sup>15</sup> behauptet, auf der Wirkung von Sericit beruhen. Diese Ansicht ist aber bisher noch nicht bestätigt. Der Staub der quarzigen Kieselsäure ist bisher nur von dem Gesichtspunkt aus geprüft worden, welche chronischen Lungenveränderungen durch ihn hervorgerufen werden und wie er den Ablauf der gleichzeitig bestehenden Tuberkulose beeinflußt, kaum aber in der Hinsicht, wie das Lungengewebe auf seine Einwirkung antwortet und welche Zellreaktionen er hervorruft. Dieser Versuch stößt insofern auf Schwierigkeiten, als der Staub nur durch seine Lichtbrechung, nicht aber durch eine ihm eigene Form zu erkennen ist.

Als Verfasser seine Untersuchungen über Asbestosis<sup>16</sup> anstellte, hielt er die bei dieser Krankheit gefundenen eigenartigen Körper zunächst für Diatomeen und faßte daher den Entschluß, nun im Tierversuch nachzuprüfen, wie sich Tiere auf die Einatmung von Diatomeen verhielten. Es erschien dabei wichtig, daß die Kieselgur fast reine Kieselsäure ist und daß die einzelnen Teilchen durch Form und Zeichnung leicht zu erkennen sind. 10 Kaninchen wurden in der von *Jötten-Arnoldi*<sup>2</sup> beschriebenen Apparatur dem Staube von Kieselgur ausgesetzt. Verwandt wurden zwei Sorten, die als Kieselgur technisch und Kieselgur rein bezeichnet waren. (Über ihre chemische Zusammensetzung und ihre Beschaffenheit s. weiter unten.)

Die Beatmung begann mit 5 Min., die Dauer wurde nach je 1 Woche um je 5 Min. bis zur Dauer von 1 Stunde ausgedehnt. Bei Auftreten von Krankheitsscheinungen wurde die Beatmung unterbrochen und später von neuem wieder mit 5 Min. begonnen. Eine Bestimmung der Staubdichten und der eingeatmeten Staubmengen sind nicht gemacht, weil nicht die krankheitserzeugende Dosis festgestellt werden sollte, sondern weil versucht werden sollte, die eingeatmeten Diatomeen in der Lunge der Tiere wiederzufinden und ihr örtliches Verhalten festzustellen. Insbesondere kam es darauf an, zu erkennen, welche Kräfte das Eindringen der einzelnen Teilchen in das Gewebe und ihre Fortbewegung darin bewirken.

Kieselgur ist bekanntlich ein feines Pulver, das unter dem Mikroskop bei stärkeren Vergrößerungen eine eigenartige Form und Zeichnung seiner Einzelteilchen zeigt. Die Formen sind sehr mannigfaltig, so daß man über 2000 Arten unterscheidet. Die Kieselgur kommt in Deutschland in verschiedenen Orten und Formationen vor, tertiäre Formationen sind im Vogelsberg und in der Lausitz, diluviale im Fläming und in der Lüneburger Heide gefunden. Die einzelnen Fundorte sind nach den in ihnen vorkommenden Arten sehr deutlich unterschieden, nach den Formen scheint es sich bei dem Versuchsmaterial um aus der Gegend von Unterlüß in der Lüneburger Heide stammende Gur zu handeln.

Die deutsche Gur stammt aus dem Süßwasser, die in Dänemark am Lympfjord gefundene Gur enthält keine pflanzlichen Diatomeen, sondern tierische Radiolarien und stammt aus dem Meere. Die Diatomeen sind lebend chlorophyllhaltige Algen, die aus dem Wasser Kieselsäure niederschlagen und sich mit einer Kieselsäureschale umgeben. Die Kieselgur besteht natürlich nur aus den Schalen fossiler Diatomeen. Diese Schalen tragen eine sehr feine Zeichnung, die als Testobjekte für Mikroskope geeignet ist. Die Schale besteht zunächst aus Opal, d. h. aus amorpher Kieselsäure, einem Kieselsäuregel, das etwa 8 Mol Wasser gebunden enthält. Nach *Lehmann*<sup>5</sup>, soll sie jedoch den Wassergehalt verlieren und sich von selbst in Krystobalit umwandeln, eine Annahme, der *Stolle* (bei *Philippi*<sup>6</sup>) nicht zustimmt.

Die Gur wird entweder als weiße oder graue Gur nur geschlämmt und in Kreuzschlagmühlen gemahlen oder sie wird, als grüne Gur erst einem Brennprozeß unterworfen. Dazu wird sie mit Holz auf Haufen geschichtet und entzündet, sie brennt durch den Gehalt an organischen Stoffen langsam weiter, bis der ganze Haufen durchgebrannt ist. Bezuglich weiterer Einzelheiten verweise ich auf *Philippi*<sup>6</sup>. Bei diesem Prozeß werden nur Temperaturen bis 500° erreicht, das mechanisch gebundene Wasser verdampft, das gebundene Wasser bleibt erhalten. Zur weiteren Reinigung für bestimmte chemische Zwecke erfolgt noch ein weiteres Reinigen durch Behandlung mit Säuren und Glühen.

Die von mir angewandten Gurarten waren als Gur technisch und Gur rein bezeichnet. Die erste war ein feines, sich an der Luft etwas ballendes Pulver, die Ballungen waren aber nicht so stark, daß sie das Verstäuben behinderten. Die reine Gur war ein sich nicht ballendes feines Pulver von rötlicher Farbe. Mikroskopisch war zwischen den beiden Arten und ihren Formen, sowie bei der Polarisation in ihrem Lichtbrechungsvermögen kein deutlicher Unterschied festzustellen; dagegen ergab die röntgenographische Untersuchung, für deren Vornahme ich Herrn Dr. Brinkmann vom Chemischen Institut der Universität in Münster zu größtem Danke verpflichtet bin, bei der Aufnahme in der Apparatur nach *de Beyer* weitgehende Unterschiede.

Technische Kieselgur zeigt auf dem Film einen verwaschenen Ring, der auf die amorphe, opale Beschaffenheit dieser Gur hinweist, während bei reine Gur sehr scharf abgesetzte Ringe auftreten, die beweisen, daß bereits Umwandlungen in der Struktur der Moleküle in der Richtung auf krystalline Struktur vorgekommen sind. Einzelne Lichter außerhalb des geschlossenen Ringes deuten auf Quarzbestandteile hin, doch ist nicht sicher, ob diese Quarzbrechungen nicht auf in der Gur enthaltene Sandreste zurückzuführen sind. Dies Verhalten ist insofern von Wichtigkeit, als nur krystalline SiO<sub>2</sub> Schädigungen hervorrufen soll, während amorphe Kieselzsäure nicht schädlich ist (*Mavrogordato*<sup>11</sup>).

Nach meinen Erhebungen und den Mitteilungen der für die Kieselgurbezirke der Lüneburger Heide zuständigen Medizinalbeamten, sowie der Landesversicherungsanstalt Hannover sind bisher bei den Kieselgurarbeitern Staublungenerkrankungen nicht beobachtet. Dank der Freundschaft der Landesversicherungsanstalt Hannover konnte ich die Lungenaufnahme eines Mannes einsehen, der lange Jahre in Gurwerken gearbeitet hatte. Der Film zeigte nur eine Tuberkulose, aber keine Veränderungen im Sinne einer Silicose. Auch sonstige Erhebungen an Arbeitern, die durch ihre Arbeit dem Gurstaub ausgesetzt sind, ließen im Röntgenbild keine Lungenveränderung erkennen.

Die öfter erwähnte besondere Form und feine Zeichnung machen die Diatomeen zu einem ausgezeichneten Objekt für ihre Verfolgung im Lungengewebe. Ferner mußte vermutet werden, daß bei Lösungsvorgängen in den Zellen oder im lebenden Gewebe zuerst die feine Zeichnung angegriffen wird. So war zu hoffen, daß die Tierversuche uns auch

Aufschlüsse über die Löslichkeit der reinen  $\text{SiO}_2$  im tierischen Körper geben.

Die Reaktion lebenden Gewebes auf Kieselgur ist zuerst von *Podwyssowski*<sup>7</sup> untersucht worden. Nach Einspritzung eines Diatomeenbreies in das Bauchfell von Kaninchen und Meerschweinchen fand er geschwulstartige Bildungen, die aus kolossal großen plasmodien- oder syncytienartigen Riesenzellen mit auffallendem Kernreichtum bestanden. Er nahm eine echte Geschwulstbildung an, eine Auffassung, die von Nachuntersuchern (*Detor*<sup>8</sup> und *Pickhan*<sup>9</sup>) abgelehnt wird. *Be-necke*<sup>10</sup> konnte feststellen, daß gleiche geschwulstähnliche Bildungen auch entstanden, wenn kieselssäurehaltiger Gesteinsstaub eingespritzt wurde. Es handelt sich bei diesen Bildungen also um Siliciumoxyd- und nicht um spezifische Kieselgurwirkung.

In Lungenschnitten lassen sich die einzelnen Diatomeen am besten durch die Betrachtung im Dunkelfeld auffinden; man ist erstaunt, wenn man im gefärbten Präparat die Diatomeen erst nach längerem Suchen spärlich findet, wie zahlreich sie sich durch ihr Aufleuchten im Dunkelfeld verraten. Die Dunkelfeldaufnahmen sind aber für photographische Wiedergabe schlecht geeignet, weil sie durch die von ihnen ausgehende Lichtbrechung nur dann scharfe Bilder geben, wenn die Diatomeen genau in der Bildebene des Objektivs liegen, die geringste Schräglage, die das menschliche Auge übersieht, gibt bereits starke Unklarheiten. Auch läßt die Betrachtung im Dunkelfeld keine Schlüsse auf das Verhalten des sie umgebenden Gewebes zu. Da die Diatomeen nicht doppeltbrechend sind, gibt die Betrachtung im polarisierten Licht keine Aufschlüsse.

Die Befunde bei den beatmeten Tieren lassen sich in 3 Gruppen einteilen, je nach der Dauer der Beatmung bis zum Tode.

Bei einem Teil der Tiere erfolgte, wie es sich häufig bei derartigen Versuchen zeigt, der Tod sehr schnell. Nach 14tägiger Beatmung starben bereits 5 Tiere, von denen 3 untersucht werden konnten, es sind dies die Tiere 1024, 1025 und a, nach mittlerer Beatmungsdauer starben 2 weitere (1058 und 1059), die 3 letzten Tiere (1060, X und 1063) starben 15, 18 und 24 Monate nach Beginn der Beatmung. Leider war es aus technischen Rücksichten nicht möglich, die von mir erhobenen Befunde, die in insgesamt 165 Mikraufnahmen festgelegt sind, in größerem Umfange zu bringen. Nur die allerwichtigsten Befunde können durch Abbildung belegt werden.

#### A. Die Befunde an den schnell verstorbenen Tieren.

Tier 1024 ist nach 14tägiger Beatmung mit technischer Gur eingegangen. Makroskopisch und bei Lupenbetrachtung des Schnittes zeigen die Lungen keine deutlichen Veränderungen. Die Zwischenwände der Alveolen erscheinen dort, wo 3 oder mehr Alveolen zusammenstoßen, knotig verdickt. Diese anscheinende Knotenbildung erfolgt durch strotzende Füllung der Capillaren und Schlängelung. Eine Zellvermehrung ist nicht vorhanden. Das Bindegewebe ist nicht vermehrt. Das Epithel der Luftröhre und Bronchen zeigt keine Veränderung, das Flimmerepithel ist gut erhalten. In einzelnen Bronchen sind Blutergüsse sichtbar. In

einem Bronchus findet sich eine Zellanhäufung um mehrere Diatomeen, die Beschaffenheit der Zellen lässt sich nicht erkennen, die Kerne sind schlecht gefärbt, das Protoplasma zeigt diffuse Eosinfärbung. In Hilusnähe findet sich ein verdichteter Herd, die Alveolen sind durch Blutüberfüllung der Wände zusammengedrückt, in den Alveolen sind keine Ergüsse. In diesem Herd sind keine Diatomeen vorhanden. Sonst sind bei der Betrachtung im Dunkelfeld die Diatomeen ziemlich gleichmäßig über die ganze Lunge verteilt, dabei sind die Alveolen meist leer.

In einzelnen Alveolen finden sich große epitheloide Zellen mit Diatomeeneinschlüssen. Stellenweise sind in den knötchenartigen Gebilden des Zwischen gewebes Anhäufungen von Diatomeen sichtbar, die in epitheloide Zellen mit diffus

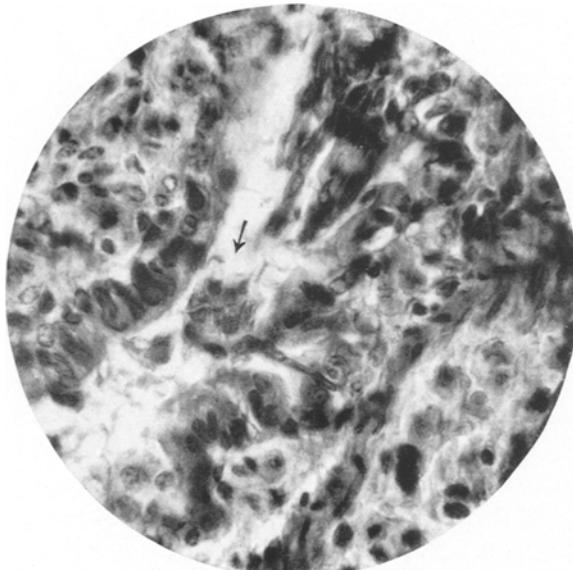


Abb. 1. Tier A, Bild 151. Polypenartige Riesenzellbildung aus Bronchialepithel um Diatomeen. Leitz Apochr. Ölimm.  $\frac{1}{12}$ , Ok. 5mal.

eosingefärbtem Plasma eingeschlossen sind. Stellenweise finden sich auch Diatomeen im Gewebe ohne deutliche Zellreaktion. Eine Diatomee von  $20 : 4 \mu$  Größe dringt von der Alveole aus in das Gewebe ein. Die elastischen Fasern zeigen keine Veränderung. Im lymphoiden Gewebe an der Trachea sind Zellkonglomerate eingeschlossen, deren Inhalt aus Diatomeen und Staub besteht. Im Lymphgewebe an einem kleinen Bronchus finden sich Staub und Diatomeen ohne Zellreaktion eingeschlossen. Das Lymphgewebe ist sehr stark entwickelt. Die Lunge zeigt keine Eisenreaktion. In der zerstörten Milz finden sich keine Diatomeen.

*Tier a.* Nach 14tägiger Beatmung mit reiner Gur gestorben. Die Lunge ist stark bluthaltig, sie zeigt makroskopisch einige luftleere Stellen, aber keine deutlichen Entzündungsherde. Die Atelektasen sind verursacht durch eine starke Blutüberfüllung, die das Lumen der Alveolen und Bronchiolen zusammendrückt. Stellenweise finden sich auch pneumonische Herde mit Ergüssen in die Alveolen. In diesen Ergüssen finden sich Diatomeen ohne Zellreaktion. Sonst sind die Diatomeen meist in Zellen eingeschlossen.

In einem zusammengedrückten Bronchus finden sich Diatomeen in einem Winkel der Schleimhaut, an diesen Stellen ist das Epithel zerstört, die fehlenden

Zellen schließen die Diatomeen ein und fließen zu einer Zelle zusammen. In einem anderen Bronchus liegt im Lumen ein Häufchen von 4—5 Diatomeen. Die diese einschließenden Zellen entsprechen nach Form und Größe den Zellen des Bronchial-epithels, aus dem etwa die gleiche Anzahl Zellen fehlt. Das Gebilde steht durch eine Art Strang mit der Bronchialschleimhaut in Verbindung. In diesen Strang setzt sich eine langgezogene Zelle des Epithels fort. Das Gebilde ragt wie ein Polyp aus der Wandung (Abb. 1). Sonst zeigen die Bronchen im allgemeinen keine Veränderungen. Einzelne Diatomeen sind in den Bronchen in Schleim eingebettet.

Bei der Betrachtung im Dunkelfeld finden sich in der Nähe der Bronchen und Gefäße im allgemeinen keine Diatomeen, auch in den Alveolen nicht, sie liegen fast ausschließlich im Bindegewebe zwischen den Alveolen.

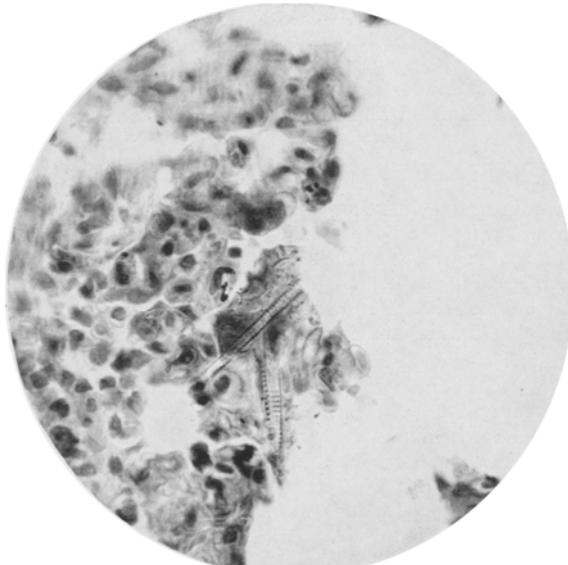


Abb. 2. Bild 147. Tier A. Zwei Diatomeen in Alveolarwandung, von Epithelzellen eingeschlossen. Leitz Apochr. Ölimm.  $\frac{1}{12}$ . Ok 5mal.

Die im Gewebe liegenden Diatomeen sind meist von Zellen eingeschlossen, die aus dem Alveolargewebe stammen. In einer Alveole liegen zwei Diatomeen von  $29$  und  $35 \mu$  Länge; sie liegen an der Wandung, 2 Alveolarepithelzellen haben sich um dieselbe herumgelegt (Abb. 2). Stellenweise sind die Zellen zu Riesen-zellen zusammengeflossen. Die Zellen sind durch den noch sichtbaren Spalt in die Alveolarwand eingedrungen. Das elastische Gewebe zeigt keine Veränderung. Das Lymphgewebe zeigt keine deutliche Vermehrung, es enthält einzelne Staub-teilchen und ganz vereinzelt Diatomeen ohne deutliche Reaktion.

In den Hilusdrüsen sind keine Diatomeen. Die Gefäße zeigen keine Veränderung. Auffällig erscheint die starke Durchsetzung des Gewebes mit eosinophil gekörnten Zellen, diese schließen gelegentlich auch Diatomeen ein. In der zerstörten Milz werden keine Diatomeen gefunden.

*Tier 1025* wurde mit technischer Kieselgur 14 Tage beatmet, dann ging es ein. Der äußere Befund ist der gleiche wie bei Tier 1024. Das Lungengewebe zeigt an den Rändern stark gedehnte Alveolen, im Inneren der Lunge zeigen sich Atelektasen durch starke Blutüberfüllung, vereinzelt auch seröser Erguß in den Lungen.

Die Zwischenwände zwischen den Alveolen zeigen Knötchenbildung durch Blutüberfüllung, namentlich an den Stellen, an denen die Alveolen zusammenstoßen, an diesen Stellen liegen auch die Diatomeen dichter, sie sind in epitheloide Zellen eingelagert. Das Lungengewebe ist stark mit eosinophil gekörnten Zellen durchsetzt.

Ein kleiner Bronchus zeigt völligen Verlust des Epithels, in ihm liegen einige Zellen mit Diatomeeninhalt. In einer Alveole ist eine ziemlich lange Diatomee von 2 Zellen ungeschlossen, ihre Enden ragen über die Zellen hinaus. Die Zellen sind im Begriff, sich zu verschmelzen (beginnende Riesenzellenbildung).

Das Lymphgewebe ist an der Luftröhre stark entwickelt, in ihm liegen Diatomeenhaufen, die nicht von Zellen eingeschlossen sind, sondern frei im Gewebe liegen. Auch an einem Hauptbronchus ist das Lymphgewebe vermehrt, in dasselbe sind Diatomeen eingelagert. Die Zellen, die diese einschließen, sind nicht deutlich erkennbar, sie beginnen zu einer Riesenzelle zu verschmelzen. Dem Anschein nach sind es epitheloide Zellen. Die Gefäße, das elastische Gewebe zeigen keine Veränderungen. In der zerstörten Milz sind keine Diatomeen enthalten.

### B. Tiere mit mittlerer Beatmungsdauer.

*Tier 1058* wurde mit technischer Gur 4 Wochen bis zur Dauer von 20 Min. beatmet. Dann setzte starke Abmagerung ein, die Beatmung wurde 4 Wochen ausgesetzt, dann Beginn wieder mit 5 Min. 6 Wochen lang, zuletzt 30 Min. Dann trat eine Geschwürbildung am Halse auf, der Abscess wurde geöffnet, im Eiter fanden sich Staphylokokken. Die Beatmung wurde ausgesetzt. 10 Tage später erfolgte der Tod. Die Dauer der Beatmung war 10 Wochen.

Die Lunge zeigte starke Blutüberfüllung. Das Rippenfell ist stellenweise verdickt, unter den verdickten Stellen liegen pneumonische Herde, in denen keine Diatomeen gefunden werden. Stellenweise scheint sich in der Nähe der pneumonischen Herde in den verdickten Alveolarwänden Bindegewebe neu zu bilden. Die Diatomeen finden sich zum allergrößten Teil im Gewebe, namentlich ist das Gewebe in der Nähe der Luftröhre mit Diatomeen förmlich vollgestopft, dort findet sich keine deutliche Zellreaktion. In den Alveolen finden sich vereinzelt Diatomeen, diese sind der Wand angelagert, die Wandzellen umgeben sie und bilden eine Riesenzelle, die etwa die halbe Alveole einnimmt. Die Diatomeen sind etwa  $14\text{ }\mu$  lang. In der nicht von der Riesenzellenbildung eingenommenen Ecke der Alveole scheinen einige Diatomeen ohne Zellmitwirkung in das Gewebe einzuwandern (Abb. 3). Die meisten Diatomeen haben sich in der Nähe der großen Bronchen abgelagert, ferner finden sich Anhäufungen dort, wo die Alveolen aneinanderstoßen.

In dem vermehrten Lymphgewebe in der Nähe von Bronchen finden sich Diatomeenhaufen. Die Zellkerne des Lymphgewebes verlieren ihre rundliche Form und ziehen sich in die Länge, es scheint sich eine bindegewebige Umwandlung einzuleiten.

Im Drüsengewebe in der Nähe des Hilus finden sich Diatomeen in Riesenzellen und frei in das Gewebe eingelagert. Eine Diatomee zeigt dort  $24\text{ }\mu$  Länge. In der Lunge selbst liegen die kleineren Diatomeen meist in Riesenzellen, die sich aus epitheloiden Zellen aufbauen, die größeren meist frei im Gewebe. Gemessen werden Längen von 12, 16, 18,  $32\text{ }\mu$  bei einer Breite von  $3-4\text{ }\mu$ . Eine Diatomee von etwa Halbkreisform liegt ohne deutliche Zellreaktion im Lungengewebe, ihr Halbmesser beträgt  $17\text{ }\mu$ , ihre Basisbreite  $30\text{ }\mu$ .

*Tier 1059* wurde 4 Wochen mit technischer Gur steigend beatmet, zuletzt 20 Min., dann wurde wegen Abmagerung die Beatmung eingestellt, nach 4 Wochen von 5 Min. steigend wieder mit der Beatmung begonnen, nach weiteren 12 Wochen wurde es morgens plötzlich tot im Käfig aufgefunden. Der Magen war stark

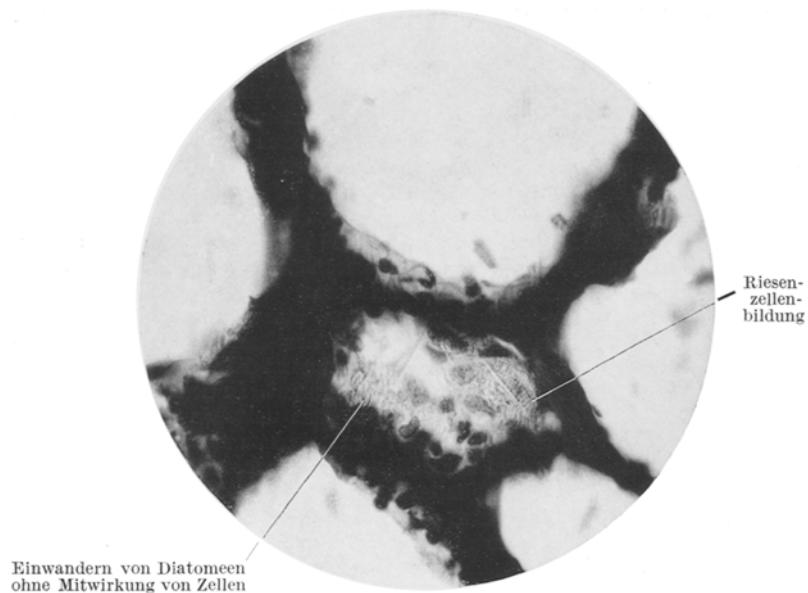


Abb. 3. Bild 165. Tier 1058. Alveole mit Diatomeen und Riesenzenlenbildung aus Wandzellen. Leitz. Ölilm. Apochr.  $\frac{1}{12}$ , Ok. 5mal.

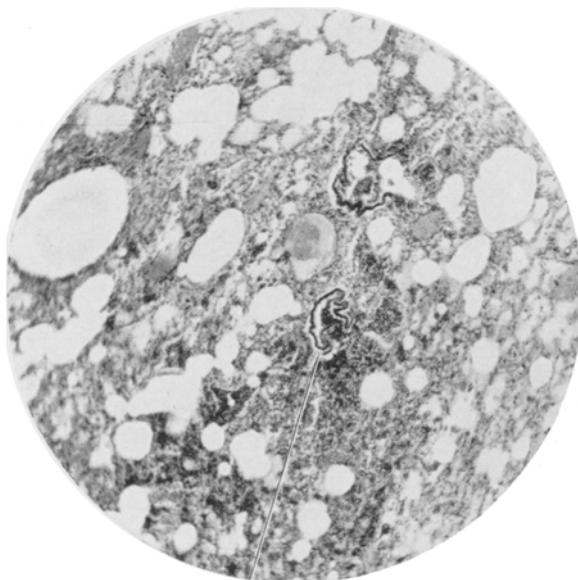


Abb. 4. Bild 116. Tier 1059. Einwachsen von Granulationsgewebe in kleinen Bronchus. Übersichtsbild. Leitz Obj. 3. Ok. 5mal.

gebläht und anscheinend eingerissen. Die Gesamtdauer der Beatmung betrug 4, die Zeit vom Beginn der Beatmung bis zum Tode 5 Monate.

Die Lunge ist hellrot, sie zeigt im linken Unterlappen luftleere Stellen, die sich weich anfühlen, die Oberlappen sind hell und gebläht. Das Gewebe zeigt hier im Schnitt starke Vergrößerung der Lungenbläschen, eine deutliche Knotenbildung besteht nicht. Die luftleeren Stellen sind durch starke Blutüberfüllung bedingt, ein deutlicher Erguß in die Alveolen besteht nicht. Im Gewebe zeigt sich Riesenzellenbildung aus Rundzellen, die sich um ein Diatomeenhäufchen gelagert haben und randständig zu verschmelzen beginnen. Stellenweise zeigt sich auch eine beginnende Knötchenbildung. Das Knötchen hat eine Größe von  $420 : 140 \mu$ , es besteht aus Lymphgewebe, in das ein Diatomeenhäufchen eingelagert ist. Die Diatomeen sind in epitheloiden Zellen eingeschlossen.

In der Luftröhre ist das Epithel gut erhalten, zwischen den Knorpelringen zeigen sich Anhäufungen lymphatischen Gewebes, das keine deutlichen Einlagerungen von Diatomeen zeigt. In einem Hauptbronchus ist die Wand von lymphatischem Gewebe erfüllt, die Epithelschicht ist dort zerstört. In dem Infiltrat finden sich Diatomeenhäufchen, die von Rundzellensträngen umgeben sind. An einem anderen Hauptbronchus ist die Wand von lymphatischem Gewebe dicht durchsetzt. In dem Gewebe selbst sind keine Diatomeeneinschlüsse, doch liegen ihm Riesenzellen epithelialer Natur mit Diatomeeneinschlüssen und schlecht gefärbten Kernen an. Stellenweise liegen auch Riesenzellen im lymphatischen Gewebe. An anderen Stellen finden sich auch freiliegende Diatomeen eingelagert.

In einem kleinen Bronchus bricht rundzelliges Gewebe unter Zerstörung der Wand und des Epithels geschwulstartig ein, an der Einbruchstelle sitzen diatomeenhaltige epithelioide Zellen (Abb. 4). An anderen Stellen werden die Bronchen durch das vermehrte Lymphgewebe nur zusammengedrückt. Die Gefäße zeigen keine Veränderungen, auch kann das Eindringen von lymphatischem Gewebe in Gefäßwandungen nicht festgestellt werden, selbst wenn dies Gewebe dem Gefäß unmittelbar anliegt.

Unter der Pleura ist das Gewebe verdickt, die Alveolen sind zum Teil mit diatomeenhaltigen, epitheloiden Zellen erfüllt.

Stellenweise finden wir im Gewebe Anhäufungen von mit Diatomeen gefüllten epitheloiden Zellen, die in Häufchen zusammenliegen. Das unveränderte elastische Gewebe durchdringt diese Häufchen, diese Häufchen sind im Gewebe entstanden. An anderen Stellen liegen derartige Häufchen in den Maschen des Gewebes, es handelt sich dann um ausgefüllte Alveolen. Stellenweise scheint auch beginnende Bindegewebsneubildung aufzutreten.

In der zerstörten Milz finden sich keine Diatomeen.

### C. Tiere mit lange dauernder Behandlung.

*Tier 1060* wurde mit reiner Gur beatmet 4 Wochen, bis 20 Min., dann wurde die Beatmung wegen starker Abmagerung ausgesetzt, nach einer Pause von 6 Wochen von neuem begonnen weiter in der Zeittdauer bis zu 1 Stunde steigend. Insgesamt wurde das Tier 15 Monate bis zum Tage vor dem Tode beatmet. Zuletzt bestand plötzlich starke Kurzatmigkeit, am nächsten Morgen war es tot. Die Lunge zeigt kleine, grau verfarbte Einlagerungen von etwa Hirsekorngröße, die nicht besonders fest sind. An den oberen Rändern des Unterlappens befinden sich fleischfarbene luftleere, im linken Unterlappen dunkelrote luftleere Herde.

Bei Lupenvergrößerung ist die Lunge ziemlich dicht mit pneumonischen Herden durchsetzt. Die einzelnen Herde sind klein, sie stehen teils mehr, teils weniger dicht. Stellenweise sind die Alveolen erweitert, das Zwischengewebe ist stark bluthaltig und zeigt deutliche Knotenbildung. Die Knotenbildung entsteht zum Teil aus lymphatischem Gewebe mit eingelagerten diatomeenhaltigen epitheloiden

Zellen, stellenweise erscheint sie auch durch dichte Anhäufung von Diatomeen im Gewebe erzeugt, um die wenige Rundzellen gelagert sind, eine deutliche Riesen-zellenbildung macht sich nicht bemerkbar. Stellenweise sind auch dichte Massen von Diatomeen im Gewebe sichtbar, als wenn dieselben an die Stellen geringsten Widerstand es durch eine von den Alveolen einwirkende Kraft eingepreßt wären. Einzelne Alveolen sind mit Diatomeen dicht vollgestopft, andere sind ganz frei. In einzelnen Alveolen scheinen die Diatomeen selbständig in das Gewebe einzudringen. Stellenweise zeigt sich auch das Eindringen langer Diatomeen in das Gewebe. Das zwischen emphysematösen Stellen liegende Gewebe ist mit Ergüssen

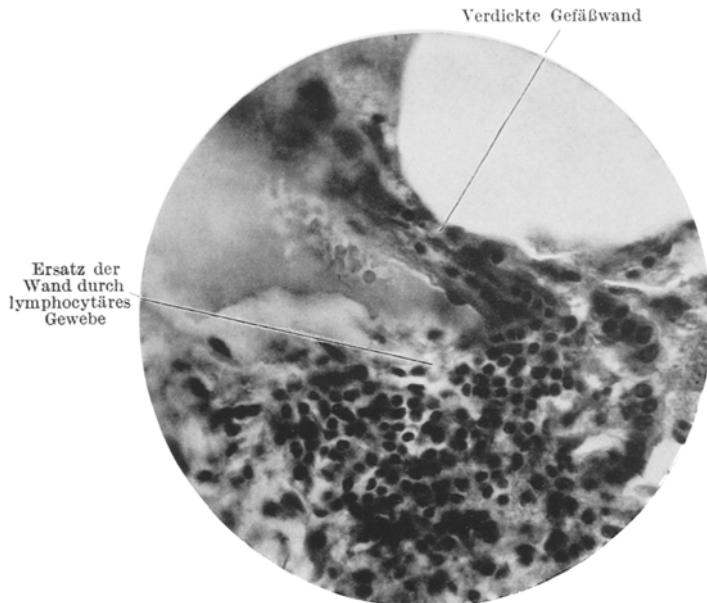


Abb. 5. Bild 166. Tier 1060. Lymphgewebe ist an eine Vene angelagert und durchsetzt die Haut, die sich auffasert. Diatomeenhaltige Zellen sind dem Knötchen angelagert. Leitz Apochr. Olimm.  $\frac{1}{12}$ . Ok. 5mal.

durchsetzt, die mit Eosin röthlich gefärbt sind und keine Einlagerungen von Zellen oder Diatomeen zeigen.

Die Bronchen enthalten eiteriges Sekret ohne Diatomeen. Die Gefäße zeigen Verdickungen der Wand. Stellenweise ist an sie vermehrtes Lymphgewebe angelagert, das die Wand durchsetzt und zum Verschwinden gebracht hat (Abb. 5). Die Haut ist aufgefasert, das aufgefaserte elastische Gewebe sendet Stränge in das Lymphgewebe.

In den pneumonischen Herden finden sich keine Diatomeen, auch zeigen die Herde keinen Zusammenhang mit Diatomeenanhäufungen, diese liegen vielmehr zwischen den Herden.

In den Hilusdrüsen finden sich epitheloide Riesenzellen und Diatomeenhaufen, die durch Ergüsse verbunden sind. Ferner finden sich dort epitheloide Zellen, die anscheinend mit Zerfallsprodukten gefüllt sind. Vielleicht handelt es sich auch um Staub, der mit den Diatomeen eingearmet ist.

Das elastische Gewebe zeigt im ganzen keine Veränderung, die Haufen von Diatomeen liegen innerhalb der Maschen des Netzes.

Die in den Riesenzellen eingebetteten Diatomeen zeigen keinerlei Veränderung ihrer Zeichnung, selbst bei stärkster Vergrößerung nicht, die Riesenzelle ist epitheloider Natur und zeigt nur schwache Kernfärbung.

In der zerstörten Milz fand sich im Bodensatz des Zentrifugates eine Diatomee.

Tier X wurde ohne Unterbrechung 18 Monate mit reiner Gur beatmet, zu-letzt täglich 1 Stunde. Infolge Auftretens von Atemnot wurde die Beatmung abgebrochen, das Tier wurde 3 Monate nach Beendigung der Beatmung tot im Käfig gefunden.

Die rechte Lunge war klein, wenig lufthaltig und zeigte weißlich gefärbte, luftleere Herde von 1—2 mm Durchmesser, die nicht besonders fest waren. Die

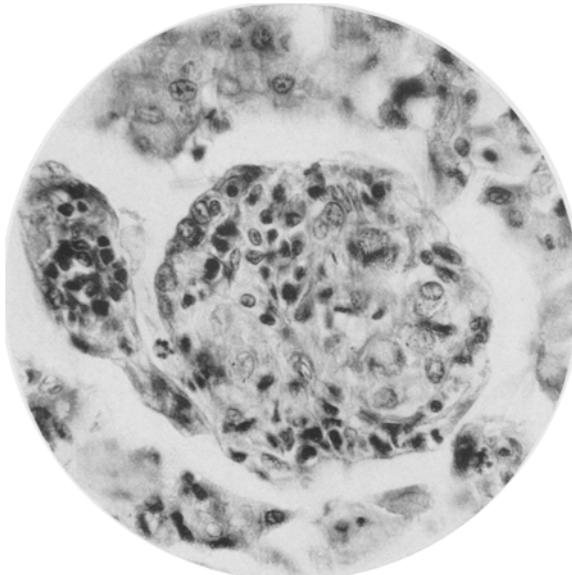


Abb. 6. Bild 102. Tier X. Einzelknötchen in einer Alveole. Das Knötchen ist im Grund nur eine vergrößerte Riesenzelle, um einen Diatomeenhaufen haben sich Zellen herum-gelagert, die verschmelzen und zum Teil beginnende bindegewebige Umwandlung zeigen.  
Leitz Apochr. Ölimm.  $\frac{1}{12}$ . Ok. 5mal.

linke Lunge zeigte einen reichlichen Blut- und guten Luftgehalt ohne deutliche Herde.

In den oberen Teilen beider Unterlappen zeigen sich stellenweise unter der Pleura rundliche Knötchen, die einen Durchmesser bis zu 0,3 mm haben und mit der Lupe deutlich zu erkennen sind. Sie liegen anscheinend in Alveolen (Abb. 6). Um ein Häufchen von epitheloiden Zellen, die mit Diatomeen erfüllt sind, haben sich Rundzellen gelagert, die eine Art einzellige Deckschicht bilden und auch in das Innere des Knötchens eingedrungen sind. Diese Rundzellen wandeln sich in Bindegewebe. Es entsteht eine Bindegewebskapsel (Abb. 7) und auch Stränge von Bindegewebe im Inneren der Knötchen. Die Bindegewebsstränge sind nach *Mallory* gefärbt von blauer Farbe. An anderen Schnitten scheinen diese Knötchen im Bindegewebe entstanden zu sein und sich polypenartig in die Alveolen einzudrängen. Das Knötchen zeigt eine Art Hilus, von dem aus Stränge aus Rundzellen und Bindegewebe in das Innere eintreten (Abb. 8). Es ist möglich, daß bei den anscheinend frei in der Alveole liegenden Knötchen der Hilus nicht in den Schnitt

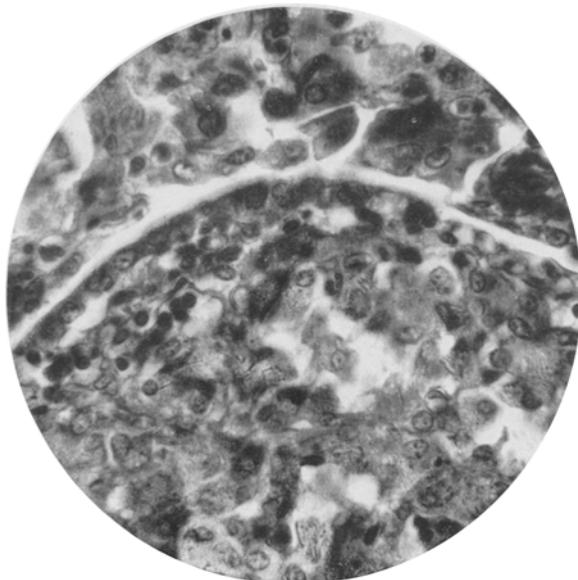


Abb. 7. Bild 107. Tier X. Knötchen in Alveole, beginnende Umwandlung der Membran in Bindegewebe. Leitz Apochr. Ölimm.  $\frac{1}{12}$ . Ok. 5mal.

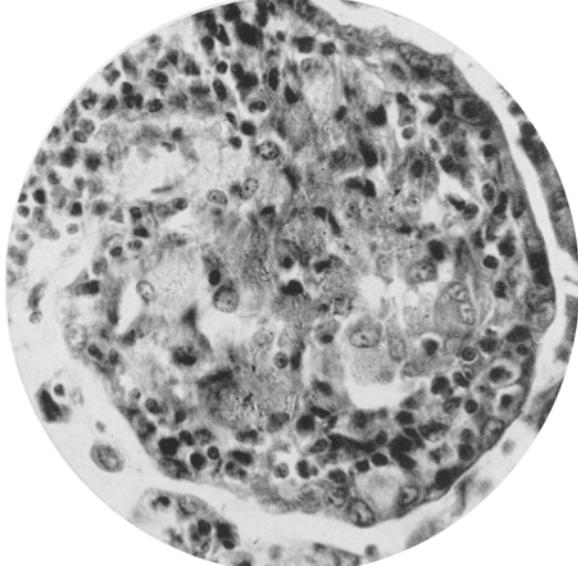


Abb. 8. Bild 104. Tier X. Knötchenbildung in Alveole. Polypartiges Einwachsen aus dem Zwischengewebe in die Alveole. Leitz Apochr. Ölimm.  $\frac{1}{12}$  Ok. 5mal.

gefallen ist, jedenfalls zeigen beide Arten Knötchen die gleiche Struktur. Auch im Gewebe selbst bilden sich ähnliche Knötchen aus Gewebszellen. An einer Stelle dringt eine derartige Bildung unter Gewebszerstörung in den Bronchus ein.

Die Knötchen entstehen aus dem Zusammentreten zahlreicher Zellen, stellenweise findet man Gebilde, die auf der Grenze zwischen Knötchen und kolossal großen Riesenzellen stehen (Abb. 9). In der Mitte liegt der Diatomeenhaufen, rund herum Rundzellen, die sich verschmelzen und weiterhin erfolgt die Anlagerung weiterer Rundzellen. Der Unterschied zwischen Riesenzellen lymphatischer Natur und Knötchen ist anscheinend kein wesentlicher, sondern nur ein gradmäßiger.

Die Knötchen liegen in den Maschen des elastischen Gewebes ohne Beteiligung desselben. Infolge ihres Diatomeengehaltes zeigen sie im Dunkelfeld sehr starkes Aufleuchten. In den Alveolen sieht man zahlreiche epitheloide Zellen, die den von *Podwyssowski* gefundenen Zellen entsprechen, und Riesenzellen, die zum

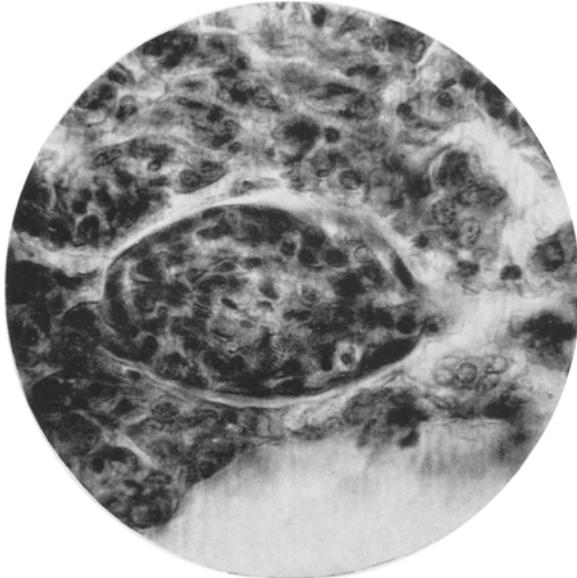


Abb. 9. Bild 108. Tier X. Beginnende Knötchenbildung in einer Alveole. Leitz Apochr. Ölimm.  $\frac{1}{12}$ . Ok. 5mal.

Platzen mit Diatomeen gefüllt sind. Die Riesenzellen bauen sich meist aus Rundzellen auf, man findet aber auch Riesenzellen, die aus epitheloiden Zellen entstanden sind. Stellenweise finden sich auch freiliegende Diatomeen im Gewebe. Eine andere Art von Knötchen besteht aus miliaren pneumonischen Herden, in ihnen liegen keine Diatomeen, dagegen in ihrer Nähe reichlich diatomeenhaltige epitheloide Zellen.

In den pneumonischen Herden finden sich in den Alveolen wie auch im Zwischen- gewebe homogene Ergüsse, die sich mit Eosin diffus rosa, mit Malloryfärbung hellblau färben, sie enthalten keine Diatomeen.

In den Bronchen finden sich Blutergüsse und eitriges Sekret, ohne oder mit Diatomeeneinschlüssen, die Wand der kleinen Bronchen scheint verdickt. Ihr Epithel, abgesehen von dem oben geschilderten Eindringen, ist nicht deutlich verändert und schließt keine Diatomeen ein.

Stellenweise unter der Pleura finden sich auch Alveolen, die mit Diatomeen vollgestopft sind. Diese sind anscheinend durch seröse Ergüsse miteinander verbunden, in ihnen finden sich nur ganz spärliche Rundzellen.

Das lymphatische Gewebe ist an den großen Bronchen nicht besonders stark ausgeprägt, in dem Lymphgewebe am Hilus finden sich nur in den Ausläufern Anhäufungen von epitheloiden, diatomeenhaltigen Zellen, in den Drüsen selbst sind keine derartigen Zellen und kein vermehrtes Bindegewebe. Das elastische Gewebe ist nicht deutlich verändert. Die Gefäße zeigen keine deutliche Veränderung, auch das von ihnen ausgehende elastische Gewebe nicht. Die Knötchen zeigen keinen deutlichen Zusammenhang mit den Gefäßen. Wo sich an die Gefäße lymphatisches Gewebe anlagert, besteht keine Einwirkung auf die Gefäßhaut.

Die zerstörte Milz enthält keine Diatomeen. Die im Gewebe befindlichen Diatomeen zeigen keine Veränderungen ihrer Form und Zeichnung. Nach Zerstören eines Teiles der Lunge in  $\text{HNO}_3$  bleiben Diatomeen übrig, die sich von der

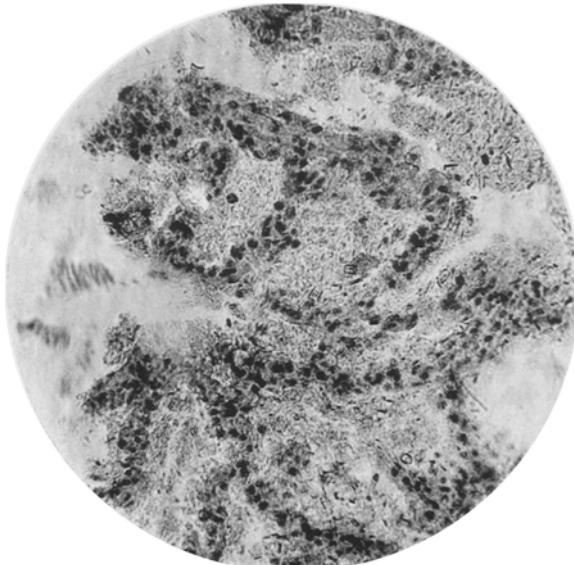


Abb. 10. Bild 41. Tier 1063. Alveolen, mit Diatomeen vollgestopft, ohne Gewebsreaktion.  
Leitz Obj. 6a, Ok. 5mal.

ursprünglichen Gur nur dadurch unterscheiden, daß die größeren Formen fehlen. Die Zeichnung ist völlig erhalten, Auflösungserscheinungen fehlen. Auch das Verhalten im polarisierten Licht zeigt keine Abweichungen, insbesondere ist das Verhalten der Beckéschen Linie bei den in Kanadabalsum eingebetteten Diatomeen das gleiche wie bei der ursprünglichen Gur.

*Tier 1063* wurde fortlaufend mit reiner Gur 20 Monate beatmet, zuletzt täglich 1 Stunde, dann wurde die Beatmung ausgesetzt, das Tier überlebte  $4\frac{1}{2}$  Monate, der Tod erfolgte spontan.

In der nicht besonders bluthaltigen Lunge fanden sich zahlreiche luftleere Herde von weißgelblicher Farbe, die an tuberkulöse Herde erinnern. Sie waren ziemlich weich.

Bei Lupenvergrößerung zeigte der gefärbte Schnitt an den luftleeren Stellen keine deutliche Färbung, es bestanden daneben einzelne kleine pneumonische Herde.

Ein Abklatschpräparat von der frischen Schnittfläche zeigte neben zahlreichen roten Blutkörperchen epitheloiden Zellen mit Diatomeeninhalt, sehr zahlreiche runde Zellen mit eosinophiler Körnung des Protoplasmas und einzelne Riesenzellen,

die ebenso wie in einem Teil der epitheloiden Zellen Diatomeen einschlossen. Daneben fanden sich zahlreiche freiliegende Diatomeen von zum Teil beträchtlicher Größe.

Die weißen Verdichtungen bestehen aus Anhäufungen von Diatomeen, die zum Teil frei in den Alveolen liegen, zum Teil durch seröse Ergüsse ohne Zellgehalt verbunden sind. Die Diatomeen scheinen mit Gewalt in die Alveolen gepreßt zu sein, so eng liegen sie aneinander, sie haben zum Teil auch die Alveolen gedehnt. Das Zwischengewebe erscheint nicht deutlich verändert (Abb. 10). In den Diatomeenhaufen finden sich nur sehr wenig Zellen, zum Teil epitheloid mit eosinophiler Körnung, zum Teil Rundzellen.

In anderen Alveolen finden sich epitheloiden Zellen mit eosinophiler Körnung und Diatomeeneinschlüssen freiliegend. In anderen Alveolen finden sich Riesen-

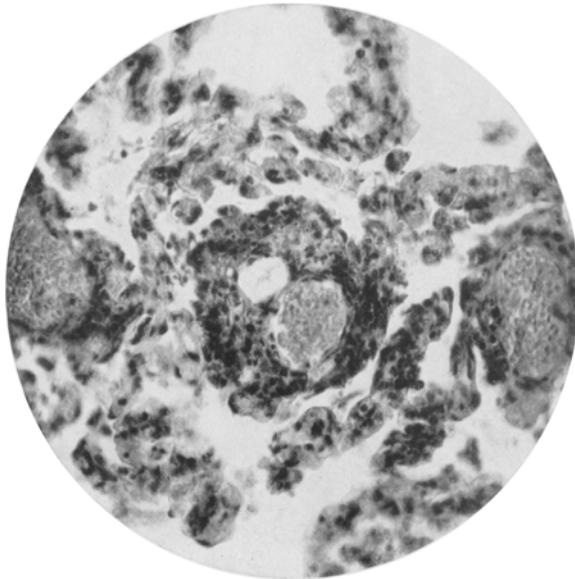


Abb. 11. Bild 122. Tier 1063. Infiltration von Gefäßwand. Leitz. Obj. 6a, Ok. 5mal.

zellen, die anscheinend aus lymphoiden Zellen entstanden sind und Diatomeenhaufen einschließen. An den lufthaltigen Stellen ist das intraalveolare Gewebe verdickt mit Bindegewebsneubildung und Diatomeeneinlagerung.

An der Luftröhre findet sich an dem oberen Rande eines Knorpels eine Granulombildung aus lymphatischen Zellen, die sich um mit Diatomeen beladene epitheloiden Zellen anhäufen.

Die Gefäße zeigen eine starke Verdickung ihrer Wandungen (Abb. 11). Die Verdickung beschränkt sich auf die Muskelschicht. Stellenweise zeigt sich in ihrer Umgebung die Bildung *typischer pneumokoniotischer Knötchen*. Sie stimmen ganz mit dem Bau der Knötchen bei menschlicher Silicose überein (Abb. 12). Sie bestehen aus Bindegewebssträngen, in deren Maschen sich zahlreiche freiliegende Diatomeen eingelagert haben (Abb. 13). Wo derartige Knötchen an Bronchen stoßen, ist der Bronchus zusammengedrückt, sein Epithel ist aber nicht geschädigt. Die elastische Haut des Gefäßes ist nicht geschädigt, doch ziehen sich elastische Fasern von Gefäß aus durch das Knötchen (Abb. 14). An manchen Stellen ziehen von der verdickten Gefäßwand ausgehende Bindegewebsstränge in das Lungengewebe.

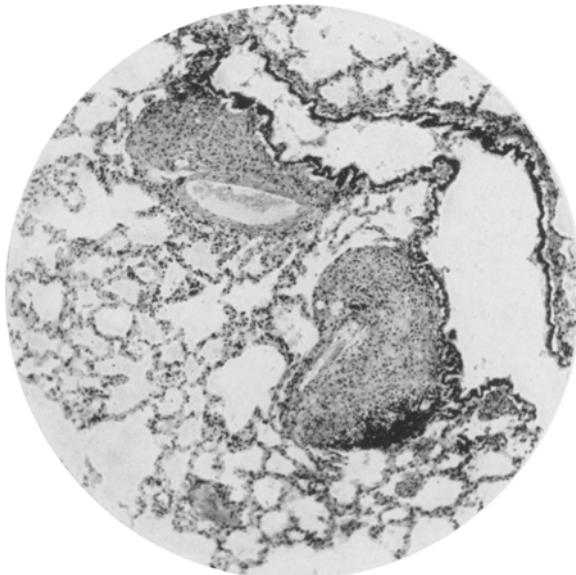


Abb. 12. Bild 157. Tier 1063. Typische pneumokoniotische Knötchen im Lungengewebe von Gefäßen ausgehend. Bronchus etwas zusammengedrückt, kein Eindringen in das Epithel. Leitz. Obj. 3. Ok. 5mal.

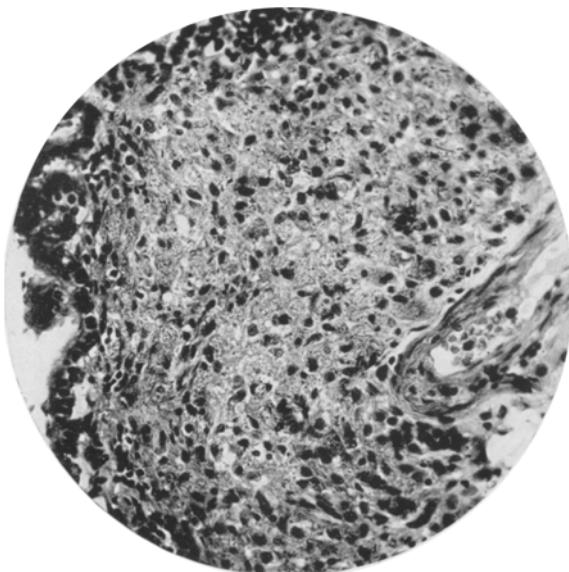


Abb. 13. Bild 158. Tier 1063. Pneumokoniotisches Knötchen. Zwischen das diatomeen-erfüllte Gewebe ziehen sich vom Gefäß ausgehend Bindegewebsstränge. Das Bronchial-epithel ist nicht verändert. Leitz Obj. 6a, Ok. 5mal.

An einzelnen Stellen ist die Entstehung solcher Knötchen aus lymphatischem Gewebe festzustellen. Die Gefäßwand ist mit Diatomeen und Rundzellen durchsetzt, die Kerne des lymphatischen Gewebes ziehen sich in die Länge, das lymphatische Gewebe wandelt sich in Bindegewebe.

Eine andere Art von Knötchenbildung, die hier aber zurücktritt, zeigt sich in einzelnen Alveolen. Diese Knötchenbildung geht von den Riesenzellen aus, die sich durch weitere Anlagerung lymphatischer Zellen vergrößern, diese Zellen verschmelzen miteinander, in ihrem Inneren bilden sich Bindegewebsstränge.

In der zerstörten Milz finden sich keine Diatomeen.

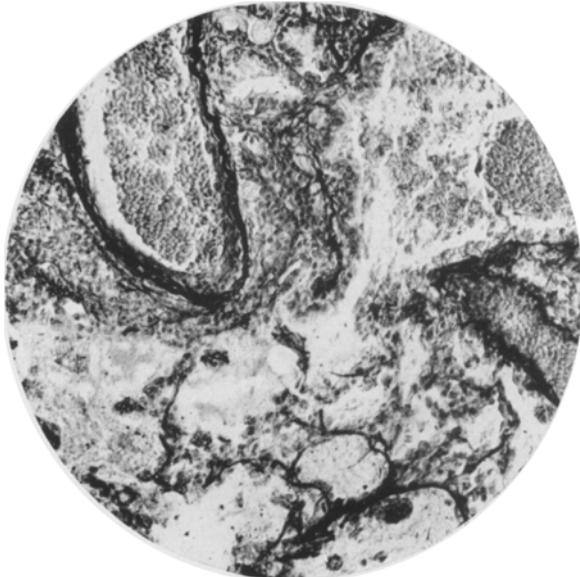


Abb. 14. Bild 123. Tier 1063. Elastische Fasern am Gefäß mit Knötchenbildung. Leitz. Obj. 3. Photook. Homal I.

Die Todesursache bei den eingegangenen Tieren waren in keinem Falle die durch die Staubeinatmung gesetzten spezifischen Lungenveränderungen, sondern fast immer pneumonische Veränderungen, die überall gefunden wurden. Diese pneumonischen Veränderungen erfordern die meisten Opfer bei den Staubeinatmungsversuchen und zeigen keinen für die Staubart spezifischen Charakter. Ebenso ist die mit der Pneumonie verbundene Blutfülle der Gefäße nicht als spezifisch anzusehen. Durch diese Blutfülle werden die Capillaren gedehnt und geschlängelt, so daß der Anschein einer beginnenden Knötchenbildung erweckt wird. Bei der Entstehung der Pneumonien spielt wahrscheinlich der Kieselsäuregehalt des eingeatmeten Staubes, vielleicht aber auch die chemisch-physikalische Molstruktur der Garkieselsäure eine gewisse Rolle.

Auffällig ist aber bei den pneumonischen Veränderungen, daß in ihnen die Diatomeen, die sonst in der Lunge und im Lungengewebe

verstreut und namentlich im Dunkelfeld gut zu erkennen sind, fehlen. Dies gilt nicht nur für die früh eingegangenen Tiere, auch die pneumonischen Herde bei den später verstorbenen Tieren zeigen nur ganz geringe Mengen oder fast gar keine Diatomeen. Es scheint, als ob durch die Abwehrvorgänge, die mit der Entzündung verbunden sind, auch eine Reinigung des Lungengewebes von eingedrungenen Fremdkörpern erfolgt. Während man bei den früh verstorbenen Tieren vielleicht annehmen kann, daß eine im Beginn einsetzende Pneumonie bestimmte Lungenteile von der Aufnahme des Staubes durch die Atmung ausschaltete, so ist diese Vermutung bei den später gestorbenen Tieren nicht zutreffend, und auch hier kann man feststellen, daß die Pneumonieherde nicht in, sondern neben den Diatomeenhaufen liegen und daß die pneumonischen Teile, die an sich ursprünglich ebenso mit Diatomeen durchsetzt waren, wie die übrige Lunge, nach Eintritt der Entzündung kaum mehr Diatomeen enthalten. Es müssen besondere Vorgänge sich abspielen, die die Fremdkörper aus den befallenen Gebieten entfernen.

Auch die Reaktionen des Lungengewebes auf den Staub zeigen zunächst nichts Charakteristisches. Wie anderer Staub werden die Diatomeen durch bestimmte Zellen abgefangen und eingehüllt. Diese Aufgabe erfüllen zunächst epitheloide Zellen, wahrscheinlich Alveolar-epithelien, die die Diatomeen aufnehmen. Wenn die einzelne Diatomee für diese Aufgabe zu groß ist, so legen sich mehrere Zellen an diese an und umklammern sie, es tritt dabei ein Zusammenfließen der Zellen ein. Ob allerdings diese Zellen tatsächlich Alveolarepithelien sind, will ich nicht mit Sicherheit behaupten, sie zeigen epitheloiden Charakter. Sie bestehen aus einem ziemlich großen Protoplasmaleib und einem schwach gefärbten Kern. Von diesen Zellen werden die Diatomeen eingeschlossen und anscheinend durch Lücken in der Alveolarwand in das Zwischen-gewebe abtransportiert. Diese Zellen zeigen aber gegenüber den Diatomeen ein eigenartiges Verhalten, das in dieser Form gegenüber quarziger Kieselsäure bisher noch nicht beobachtet ist. Sie verschmelzen und bilden Riesenzellen mit randständigen Kernen. Allerdings hat *Podwysowski* bei seinen Einspritzungsversuchen Riesenzellenbildung in ähnlicher Form, wie sie in den Lungen auftreten, beobachtet. Man kann also wohl annehmen, daß es sich hier um einen Reiz, der der Gurkieselsäure eigentlich ist, handelt. Jedenfalls ist das Auftreten von Riesenzellen bei der menschlichen Staublunge nicht bekannt. Ebenso ist diese Veränderung auch bei den zahlreichen Versuchen der Beatmung von Tieren mit kieselsäurehaltigem Staub nie beobachtet. Dagegen sind Riesenzellenbildungen nach intratrachealer Einspritzung, reizender Substanzen, sowie bei Pneumonien wiederholt festgestellt (vgl. *Rau*<sup>17</sup>, S. 289, *Lauscher*<sup>18</sup> u. a. m.). Es ist ausgeschlossen, daß die Riesenzellenbildung auf tuberkulöser Einwirkung beruht, denn einerseits trat sie regelmäßig bei allen mit Gurstaub beatmeten Tieren auf, andererseits zeigten die

Tiere nie sonstige tuberkulöse Veränderungen und schließlich waren die Riesenzellen mit Diatomeen angefüllt. Eine zweite Art der Riesenzellenbildung ist weiter unten beschrieben.

Die erste Abwehr der Zellen geschieht aber nicht nur durch die epithelioiden Zellen aus den Alveolen, auch Bronchialepithelien sind zur Abwehr und Aufnahme des Staubes imstande. In 2 Fällen konnten im Schnitt Stellen beobachtet werden, in denen die Diatomeen zweifellos von Zellen des Bronchialepithels aufgenommen sind (Tier A Abb. 2). Hierbei können sich polypenartige Zellhaufen bilden, die mit einem Stiel mit ihrem Mutterboden in Verbindung stehen. In diesem Stiel war auch ein lang ausgezogener Kern einer Epithelzelle sichtbar.

Daneben können aber die Diatomeen auch selbständig, ohne Mithilfe von Zellen, in das Gewebe eindringen. Das zeigt die direkte Beobachtung. Es handelt sich nicht um Kunstprodukte, die durch das Umkippen einer Diatomee beim Schneiden entstanden ist, sondern das unmittelbare Eindringen der Diatomeen durch die Alveolenwandung konnte öfters beobachtet werden, nur eigneten sich diese Stellen meist nicht zur photographischen Wiedergabe, da die Diatomeen nicht genau parallel zu der Bildebene lagen und ihr Verlauf durch Bewegung des Tubus verfolgt werden mußte.

Das häufige Auftreten von Diatomeen, die frei im Gewebe lagen und nicht von Zellen eingeschlossen waren, ist wohl nur durch direktes Einwandern ohne Zellmitwirkung zu erklären. Das Einwandern und auch das Weiterwandern der Diatomeen in dem Gewebe ist sowohl für die in Zellen eingeschlossenen, wie namentlich für die freien Diatomeen rein mechanisch zu erklären, es steht im Zusammenhang mit den Atembewegungen der Lunge. Die freien Diatomeen werden in die Wand der Alveolen eingedrückt. Dagegen scheinen die Zellen die Diatomeen durch eigene Tätigkeit, durch Spaltbildungen in den Alveolarwänden abzutransportieren. Auffällig ist, daß in den Frühstadien, auch wenn die Tiere bis zu ihrem Tode mit Diatomeen beatmet waren, die Alveolen so gut wie völlig frei sind, die Diatomeen findet man nur dann in Alveolen, wenn in diesen Ergüsse sind, was nicht sehr häufig der Fall ist. Die Ergüsse stehen aber in keinem Zusammenhang mit den Diatomeen, sondern gehören zu dem Bild der Pneumonie. Sehr viele Ergüsse enthalten auch keine Diatomeen. Dieses Verhalten ist rein mechanisch erklärlich. In den lufthaltigen Alveolen üben die Diatomeen durch ihr Gewicht einen Reiz auf die Alveolarzellwand aus, der eine Reaktion der Zellen hervorruft, so daß der Fremdkörper in das Zwischengewebe abtransportiert wird; bei der in einer Flüssigkeit schwimmenden Diatomee fällt die Reizung fort.

Das Verhalten der Diatomeen im Gewebe selbst ist zum großen Teil durch mechanische Momente bedingt, die Diatomeen häufen sich an den

Stellen der geringsten Bewegung an, sie weichen den Bewegungen des Lungengewebes aus und sammeln sich dort, wo mehrere Alveolen zusammenstoßen. Hier besteht bei der Atmung die geringste Verschiebung der Alveolarbläschen gegeneinander, während sonst die Alveolen gegeneinander verschoben und dadurch die in der Wand zwischen ihnen liegenden Körperchen bewegt werden. Ob auch die Selbstreinigung der Alveolarbläschen ohne Zellmitwirkung allein durch die Bewegungen des Lungengewebes erfolgen kann, möchte ich dahingestellt sein lassen. Man könnte sich das Eindringen so vorstellen, daß beim Zusammenfallen der Alveolen sich die Diatomeen an die Wand anlegen und bei der Ausdehnung durch eindringende Luft eingepreßt werden. Diese Reinigungsfähigkeit der Alveolen hört später auf, bei lange dauernder Beatmung sind die Alveolen mit Diatomeen vollgestopft, ohne daß das Zwischengewebe wesentliche Veränderung zeigt.

Die Diatomeen sind auch schon nach kurzer Beatmung sehr zahlreich in der Lunge vorhanden. Auffällig ist die Größe. Wenn auch die Hauptmenge der Diatomeen, die im Gewebe gefunden werden, unter der Größe von  $10\text{ }\mu$  bleibt, so sind doch andererseits Diatomeen von einer Länge von  $30\text{--}20\text{ }\mu$  keine Seltenheit. Ihre schmale, schlanke Beschaffenheit macht das Eindringen in die Alveolen möglich, es werden aber auch Diatomeen von runder Form mit einem Halbmesser von  $17\text{ }\mu$  im Gewebe gefunden.

Schon bei den früh eingegangenen Tieren zeigt das lymphatische Gewebe eine deutliche Reaktion. Es erscheint vermehrt, in ihm sind Diatomeen frei oder in Zellen liegend aufgespeichert. Diese Reaktion tritt bei den länger überlebenden Tieren noch deutlicher hervor. Auch hier zeigt sich Riesenzellenbildung, aber in anderer Weise, als bisher beschrieben ist. Die epitheloiden Zellen haben die Diatomeen in sich aufgenommen, sie fließen zusammen, die Kerne, die durch ihre schlechte Färbbarkeit immer deutlich zu erkennen sind, werden randständig. Die Lymphzellen dagegen umgeben die Diatomeenhaufen oder Haufen diatomeenhaltiger Zellen randständig wie mit einer Kapsel und verschmelzen dann miteinander. Sie lagern dann immer weitere Zellen an und wachsen so. Man muß also Riesenzellen aus epitheloiden und aus Lymphzellen unterscheiden.

Diese Reaktion des Lymphgewebes erscheint für die spätere Entwicklung von Knötchen von ausschlaggebender Bedeutung. Die Bildung von bindegewebigen Knötchen erfolgt anscheinend bei der Kaninchenlunge in 2 Formen, die in dem Befund bei Tier X einerseits, bei Tier 1063 andererseits in Erscheinung treten. Bei beiden Formen ist die Beteiligung des lymphatischen Gewebes von ausschlaggebender Bedeutung, der Unterschied besteht anscheinend darin, daß bei der einen Form die Gefäße mitbeteiligt sind, während bei der anderen Form dieselbe fehlt.

Das lymphatische Gewebe zeigt schon bei den mittellang beatmeten Tieren eine starke Reaktion, es ist deutlich gewuchert und zeigt sogar zerstörende Eigenschaften. Es dringt z. B. stellenweise unter Zerstörung der Wand und des Epithels geschwulstartig in kleine Bronchen ein. Für diese Eigenart des lymphatischen Gewebes ist es gleichgültig, ob die Diatomeen frei oder in epitheloiden Zellen im Gewebe liegen. Auch die in Riesenzellen eingeschlossenen Diatomeen reizen in gleicher Weise. Die Reaktion des lymphatischen Gewebes vollzieht sich in Stufen. Die erste Form ist die Riesenzellenbildung, die im Gewebe vor sich geht. An diese lagern sich weiter Lymphzellen an. Bei der weiteren Entwicklung kommt es nun auf die Beteiligung der Gefäße an. Bei dem Tier X besteht keine deutliche Einwirkung auf die Gefäßwände, dieselben sind nicht verändert. Hier findet man auch nicht die Anhäufung von Lymphzellen um die Diatomeenhaufen in dem Maße wie bei den anderen Tieren. Die diatomeentragenden Zellen bzw. die freien Diatomeen sind in das Gewebe eingebettet, um sie lagert sich eine Schicht von Lymphzellen, einzelne Stränge von Lymphzellen ziehen sich auch durch das Gebilde hindurch, das Knötchen wächst polypenartig in die Alveole ein. Die einzellige Oberschicht der Lymphzellen entartet bindegewebig, es bildet sich eine bindegewebige Kapsel, ferner ziehen von der Wurzel des Knötchens aus Bindegewebsstränge in das Knötchen hinein. Diese Form bildet sich anscheinend an Stellen aus, wo die Blutversorgung gering ist, sie finden sich bei dem Versuchstier an den Lungenrändern unter der Pleura. Diese Knötchenbildung ist entweder durch die Kaninchelunge oder durch die Einwirkung der Garkieselsäure bedingt, wahrscheinlich durch beides. Derartige Formen sind bisher weder bei der menschlichen Staublunge, noch im Tierexperiment beobachtet.

Daneben zeigt sich noch eine andere Form von Knötchenbildung, die in der Lunge vom Tier 1060 gefunden wurde. Hier sind die Diatomeen anscheinend wie mit Gewalt in das Gewebe zwischen den Alveolen eingepreßt und erfüllen es mit ihrer Substanz bis zum Platzen. Da zwischen liegen nur einige Rundzellen, die an der Bildung des Knötchens nicht wesentlich beteiligt sind. Bindegewebsbildung fehlt hier. Derartige Knötchen sind offenbar rein mechanisch entstanden, die Diatomeen sind durch einen Lymphstrom eingeschwemmt und gleich wie in einem Filter steckengeblieben oder sie sind selbsttätig in das Gewebe eingedrungen und am Weiterwandern verhindert.

Die Entstehung von Knötchen, die denen der menschlichen Staublunge weitgehend ähneln, erfolgt unter ausschlaggebender Mitwirkung der Gefäße. Diese Form tritt bei den Tieren 1060 und 1063 in Erscheinung, bei dem ersten in ihren Ursprüngen, bei dem zweiten in typischer Ausprägung. An Gefäße (Venen und Arterien) lagert sich lymphatisches Gewebe an. Es dringt zugleich mit Diatomeen in die Wand ein und kann diese sogar ersetzen. Zwischen die Zellen des lymphatischen Gewebes

drängen sich Diatomeen in großen Massen ein, diese sind teils in Zellen, teils freiliegend. Zwischen den Diatomeenhaufen ziehen sich Stränge von Lymphzellen hin. Unter dem Druck der Diatomeen, die in großen Mengen zwischen die Maschen eingebettet sind, ja förmlich eingepreßt erscheinen, scheinen sich die Lymphzellkerne in die Länge zu strecken, die Zelle wird zu einer Bindegewebszelle. Die Umwandlung zu Bindegewebe geht vor sich. Man sieht Knötchen, die zum Teil noch aus Lymphgewebe bestehen, aber zum Teil schon bindegewebig umgewandelt sind, bis schließlich das typische Bindegewebsknötchen der Silicose entstanden ist. Es entsteht also das silikotische Knötchen aus lymphatischem Gewebe, es ist eine Art Narbenbildung. Man hat den Eindruck, als wenn ausschließlich mechanische Momente, nämlich Druck und Reibung der im Gewebe aufgehäuften Diatomeen die Umwandlung bewirkten.

Für einen Abbau der Diatomeen im Gewebe sind keine sicheren Anhaltspunkte gefunden, selbst eine geringe Löslichkeit der Kiesel säure, für die bei der großen Oberfläche der Diatomeen die denkbar günstigsten Bedingungen vorliegen, müßte sich in einem Unschärfe- werden der Zeichnung oder in einer Veränderung der Lichtbrechung äußern. Auch bei den Tieren, die nach Aufhören der Beatmung noch länger überlebten, deren Zellen und Gewebsflüssigkeiten noch länger auf die Diatomeen einwirkten, habe ich derartige Abbauerscheinungen nicht nachweisen können. Allerdings habe ich in den Hilusdrüsen eines Tieres keine Diatomeen, sondern nur feinen Kiesel säurestaub gefunden; derselbe kann aber wohl aus der eingetauschten Gur stammen, die neben den typischen Formen auch reichlich feinen Staub aufwies. Daß dieser feine Staub nicht die Ursache der Lungenveränderung ist, geht daraus hervor, daß die Lungenveränderungen in engem Zusammenhang mit gut erhaltenen Diatomeen standen. Bei dem Vorliegen von Abbauvorgängen hätten an den nach Auflösung der Lunge zurückgebliebenen Diatomeen sich Korrosionserscheinungen finden müssen. So scheint, wenigstens bei den Diatomeen, die Bildung von Bindegewebsknötchen auf rein mechanische Momente zurückzuführen sein.

Die erst kürzlich veröffentlichten Untersuchungen von *Kisse*<sup>14</sup> finden über die Beteiligung des lymphatischen Gewebes bei der Entstehung der Silicose in meinen Untersuchungen eine besondere Stütze.

Die Selbstreinigung der Alveolen, die zuerst deutlich vorhanden ist, versagt bei längerer Beatmung völlig. Bei dem letzten Tier waren nach 20 monatiger Beatmung noch 4 Monate später die Alveolen in einem derartigen Maße mit Diatomeen gefüllt, daß große Lungenbezirke völlig luftleer und nur mit Diatomeen angefüllt waren. An diesen Stellen zeigte das Zwischengewebe keine Reaktion mehr, es schien völlig unverändert. Daneben war aber auch eine Reaktion des Gewebes durch Aufnahme der Diatomeen in Epithelzellen vorhanden, diese Zellen lagen massenhaft in den Alveolen.

Es ist auffällig, daß die überlebenden Tiere mit reiner Gur, also mit bereits in krystallinischer Umwandlung befindlicher Kieselsäure beatmet waren, während die letzten Tiere, die mit technischer Gur beatmet wurden, früher eingingen. Bei der geringen Anzahl der Versuchstiere möchte ich aber auf diese Tatsache keinen entscheidenden Wert legen. Die vorhandenen Veränderungen aber, die sich nur in ihrer Entwicklungsstufe, nicht aber ihrem Wesen nach von den später eingegangenen Tieren unterscheiden, zeigen, daß auch amorphe Kieselsäure gleichartige Lungenveränderungen hervorrufen kann. Diese Feststellung steht im Gegensatz zu *Mavrogordato*<sup>11</sup>, der die amorphe Kieselsäure für unschädlich hält. Ich möchte die Wirkung der Diatomeen, die schnell erhebliche Gewebsreaktionen hervorrufen, nicht allein auf die Molstruktur, sondern auch auf die Form zurückführen. Jede einzelne Diatomee wirkt durch ihre Rippung wie eine Art Reibeisen, ich halte daher auch die Gestalt der einzelnen Teilchen nicht für bedeutungslos, wenn man auch die entstehenden Veränderungen bei der menschlichen Staublunge nicht restlos durch diese mechanischen Momente erklären kann.

Überhaupt möchte ich hervorheben, daß sich meine Befunde nur auf die Veränderungen von Kaninchenlungen durch Kieselgurstaub beziehen, die Ausblicke auf die menschliche Silicose sind nur Vermutungen. Ich will noch hinzufügen, daß Sericitnadeln in der Gur nicht vorhanden waren.

Es können also im Tierversuch Veränderungen, die den Knötchen bei der menschlichen Silicose weitgehend ähneln, durch die Einwirkung reinen kieselsäurehaltigen Staubes auch ohne Mitwirkung von Tuberkulose hervorgerufen werden.

#### Zusammenfassung.

1. Die erste Reaktion auf die Einatmung von Gurstaub ist das Auftreten von Abwehrzellen, die anscheinend aus dem Alveolarepithel stammen. Es können aber auch Bronchialepithelzellen diese Funktion übernehmen.

2. Der Abtransport aus den Alveolen, der schnell vor sich geht, erfolgt durch den Abtransport mit Zellen und durch direktes Eindringen der Diatomeen in das Zwischengewebe.

3. Die Fortbewegung der Fremdkörper erfolgt im Zwischengewebe teils mechanisch durch die Atembewegungen der Lunge, teils auch durch den Lymphstrom.

4. Die Diatomeenwirkung in der Lunge äußert sich zunächst in der Bildung von Riesenzellen, die entweder epithelialen oder lymphatischen Ursprungs sind.

5. Durch die Diatomeenwirkung erfolgt Wucherung des lymphatischen Gewebes. Es ist dabei gleichgültig, ob die Diatomeen in epithelialen Zellen oder frei im Gewebe liegen.

6. Aus dem Lymphgewebe entsteht Bindegewebe.
7. Bei der Beteiligung von Gefäßen entstehen Knötchen, die den Staublungenknötchen der menschlichen Silicose ähneln.
8. Diese Knötchen beruhen rein auf Wirkung von Gurkieselsäure ohne Mitwirkung von Sericit. Tuberkulöse Veränderungen sind an ihrer Entstehung nicht beteiligt.
9. Ein Abbau der Diatomeen im Gewebe konnte nicht festgestellt werden.
10. Die vorstehenden Ergebnisse haben nur Geltung für die Einwirkung von Diatomeen auf Kaninchenlungen. Schlüsse auf die Verhältnisse bei der menschlichen Staublunge sind nur mit Vorbehalt zu machen. Bei den Menschen ist bisher eine Staublunge durch Einatmung von Kieselgur nicht beobachtet.

---

#### Schrifttum.

- <sup>1</sup> *Schmidtmann*: Stauberkrankungen der Lunge. Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie von *Lubarsch-Henke*. — <sup>2</sup> *Jötten-Arnoldi*: Gewerbestaub und Lungentuberkulose. I. 1927. — <sup>3</sup> *Jötten-Kortmann*: Gewerbestaub und Lungentuberkulose. II. 1929. — <sup>4</sup> *Jötten*: Gewerbestaub und Lungentuberkulose. III. Berlin: Julius Springer 1932. — <sup>5</sup> *Lehmann*: Grundlagen der Geologie, Bd. 1, S. 46. 1927. — <sup>6</sup> *Philippi*: Die deutschen Kieselgurwerke Hannover 1925. — <sup>7</sup> *Podwysowski*: Beitr. path. Anat. **479**, 276. — <sup>8</sup> *Deton*: Z. Krebsforsch. **10**, 228 (1916). — <sup>9</sup> *Pickhan*: Z. Krebsforsch. **23**, 496 (1926). — <sup>10</sup> *Benecke*: Beitr. path. Anat. **91** (1933). — <sup>11</sup> *Mavrogordato*: Zit. nach *Jötten-Arnoldi*, S. 14. — <sup>12</sup> *Arnold*: Zit. nach *Jötten-Arnoldi*, S. 14. — <sup>13</sup> *Gerstel*: Veränderungen der Lungenblutgefäße bei Staublungenkranken. Jena: Gustav Fischer 1933. — <sup>14</sup> *Kisse*: Arch. Gewerbeopath. **1933**, H. 2, 229. — <sup>15</sup> *Jones*: J. ind. Hyg. **1934**. — <sup>16</sup> *Beintker*: Arch. Gewerbeopath. **2**, 345 (1931). — <sup>17</sup> *Rau*: Vorkommen, Bedeutung und Entstehung von Riesenzellen. Erg. Path. **26**, 229—355 (1932). — <sup>18</sup> *Lauscher*: Pneumonien. *Arshoff-Henke*, Bd. 3, I, S. 701 f. S. 793).
-