

(Allukrainisches Institut für Arbeitspathologie und Arbeitshygiene, Charkow
[Direktion: Prof. Z. D. Gorkin und Prof. emer. E. M. Kagan].)

Die Pathologie des Staubes.

IV. Mitteilung.

Staubausscheidung und Lymphzirkulation.

Von

Prof. I. M. Peissahowitsch und Prof. M. M. Scheinin.

(Eingegangen am 19. Februar 1935.)

In der Entstehung der Pneumokoniose spielen die Eigenschaften der Staubteilchen, ihre chemischen und physikalischen Eigentümlichkeiten, durch die ihr Verhalten bestimmt wird, sowie ihre aggressive Wirkung und die davon abhängende Reaktion seitens des Lungengewebes eine Rolle von großer Bedeutung. Durch zahlreiche Arbeiten ist die Frage nach der Rolle der „Staubzellen“, nach ihrem Ursprung beleuchtet worden und durch Anwendung verschiedener Verfahren (Inhalation, intratracheale Einführung, Einführung von Staub in Kollodiumsäckchen) wurde auch die relative Phagocytose verschiedener Staubarten *in vivo* erwiesen und mit einer mehr oder minder großen Genauigkeit die Bedeutung des Alveolarepithels hierfür erkannt und für die eigenartige Verteilung der „Staubzellen“ eine Erklärung gefunden.

Trotz alledem bleibt bis jetzt die Frage offen, inwieweit die Entstehung der Koniosen vom Zustande jener Hauptbahn mitbedingt wird, wohin die Staubkörnchen vor allem gelangen, um von dort in die Lunge verteilt zu werden (und sogar — wie mehrere Forscher meinen — über den ganzen Organismus verbreitet zu werden), wobei an den Orten der Ablagerung jene eigenartige Reaktion des Lungengewebes in Form von Fibrose, Sklerose zustande kommt, die im wesentlichen den Hintergrund des Pneumokoniosebildes ausmachen.

Tatsächlich gelangen außer den nach außen beförderten Staubkörnchen, die überhaupt in tiefer liegende Teile, vor allem in die Submucosa nie vordringen, die übrigen Staubteilchen in ihrer Mehrzahl zuerst in die Lymphbahnen und Geflechte. Nur von den Lymphbahnen aus können die Staubkörnchen in das interstitielle Lungengewebe kommen. Auf diesem langen Wege sammeln sich die Teilchen, wie z. B. die Siliciumstaubkörnchen, die bisweilen der Zellautolyse im Wege stehen und bilden Knötchen verschiedener Größe, sog. „Pseudotuberkel“, wobei eine den jeweiligen Eigenschaften des Staubes entsprechender Grad der Fibrose entsteht. So entsteht allmählich und langsam das erste Bild der Perilymphangitis, dann der Perivasculitis, schon von *Arnold* beschrieben. Die Veränderungen entwickeln sich weiter in Richtung auf die Lungenwurzel und die subpleuralen Geflechte; dann erst entwickelt die Symptomatologie der Pneumokoniose das reichhaltige Röntgenbild, mit dessen Hilfe die Lungenfibrose und -sklerose nachgewiesen werden können. Vieles ist dabei von der Phagocytose des

reticuloendothelialen Apparates abhängig; manches jedoch auch vom Zustande des Lymphsystems der Lungen.

In welchem Grade der Zustand des Lymphsystems der Lungen dafür verantwortlich zu machen ist, ob sich Staubansammlungen und Knötchen bilden oder ob der Staub ausgeschieden wird, dies wollten wir auf experimentellem Wege feststellen. Wir machten es uns zur Aufgabe, die Elimination des Staubes aus einer Lunge zu untersuchen, in der die Atmung unter veränderten Verhältnissen vor sich geht, verglichen mit den Befunden einer anderen Lunge, in der normale Atmungsverhältnisse herrschten. Wir waren uns klar darüber, daß die veränderten Atmungsverhältnisse infolge Anlegung eines einseitigen künstlichen Pneumothorax oder wegen einseitiger Parese der Thorakalmuskeln auch auf die Atmung der anderen Hälfte des Brustkorbes einwirken müssen. Große Bedeutung legten wir jedoch dieser Tatsache nicht bei, weil es noch unentschieden bleibt, ob die entgegengesetzte Seite bei einseitiger Kollaps therapie verschiedener Art in Normohyperfunktion ist oder in Hypofunktion.

Die *Methodik* bestand in der Verstäubung von Hunden, denen ein einseitiger künstlicher Pneumothorax angelegt war, oder bei denen eine bestimmte Anzahl Intercostalnerven an der einen Seite des Brustkorbes einer Alkoholisierung (nach *Leotta*) unterworfen war, um eine Parese der Pectoralmuskeln hervorzurufen; es werden dadurch für Lymph- und Blutzirkulation dieser Lunge andere Verhältnisse geschaffen als für die der anderen Lunge.

Die *Pathophysiologie* des künstlichen Pneumothorax (K.P.) ist genügend erforscht. Mit einer Änderung der Atmungsverhältnisse infolge Ruhigstellung und Herabsetzung der elastischen Spannung des Lungengewebes ändern sich auch die Verhältnisse, unter denen sich Lymph- und Blutzirkulation vollziehen; für reparative Vorgänge werden hierdurch passende anatomische und physiologische Bedingungen geschaffen. Die Alkoholisierung eines bestimmten Teiles der Intercostalnerven (A.I.N.) bezweckt durch Parese der Thorakalmuskeln eine Änderung der Lymph- und Blutzirkulation in der entsprechenden Lunge zu erzwingen. Beim K.P. ist die Verminderung der elastischen Spannung viel stärker ausgeprägt als bei A.I.N. Dieser Unterschied muß selbstverständlich berücksichtigt werden.

Unsere Untersuchungen wurden an Hunden ausgeführt. Bei einer Gruppe (4 Hunde) wurde ein einseitiger K.P. angelegt; darauf wurden die Hunde in einer speziellen Kammer lange Zeit hindurch verstäubt. Die Kompression der Lunge wurde durch Insufflationen unterhalten, die in bestimmten Zeitabständen wiederholt wurden. Nach 6—8 Wochen wurden die Hunde getötet, ihre Lungen mikroskopisch untersucht. Bei 5 Hunden einer anderen Gruppe wurde eine einseitige Alkoholisierung in 2 Sitzungen vorgenommen. Das erstmal in 2 Intercostalräumen, nach einigen Tagen in 2 anderen Intercostalräumen. Durch wiederholte Röntgenoskopie erwies es sich, daß beim K.P. eine primäre Luftblase zwar recht leicht gebildet wird, daß sie jedoch ebenso rasch wieder resorbiert wird; daher wurde die Insufflation nach 2 Tagen wiederholt; eine Röntgenoskopie der Hundelungen zeigte 3 Wochen nach der Alkoholisierung Symptome einer Verringerung des Umfangs der Lunge an der Seite der Alkoholisierung. Als Beleg soll je ein Protokoll der Hunde der 1. und 2. Gruppe angeführt werden.

Niederschrift 2. Der Hund wurde 2 Monate 20 Tage lang verstäubt; mit elektrischem Strom getötet; K.P. an der rechten Seite.

Obduktionsprotokoll. Tier in gutem Ernährungszustand. *Die linke Lunge ist größer als die rechte.* Oberfläche beider Lungen fleckig, dunkelgrau. Lungen mit

Blut gefüllt. Peribronchiale Lymphdrüsen etwas vergrößert, dunkelgrau. In allen übrigen Organen starke Blutfüllung.

Histologische Untersuchung. Linke Lunge. Unterlappen: Die großen und mittelgroßen Bronchien enthalten etwas Schleim, Kohlenstaub und einzelne desquamierte Epithelien. In den peribronchialen und perivasculären Lymphräumen, großen Gefäßen und großen Bronchien fehlt Kohlenstaub. Die Lymphräume um Bronchien und Gefäße von feinem Kaliber enthalten jedoch viel Staub, namentlich die Lymphräume um die Bronchiolen, die von einem dichten Kohlenring umgeben sind. Im Lungengewebe liegt Kohlenstaub sowohl extra- als auch intracellulär in Form einzelner Körner, Schollen und kompakter Ansammlungen, in den Septen und im Lumen der Alveolen und, wie erwähnt, rings um Bronchien und Gefäße. Dabei kommen in Alveolarwandungen bisweilen große Kohlenstaubablagerungen in Form ganzer „Kohlenknötchen“ vor, die so kompakt sind, daß die Struktur eines solchen Knötchens nicht zu erkennen ist. Ab und zu besteht in derartigen Knötchen eine geringe Bindegewebswucherung. Die subpleurale Lymphspalten sind fast durchweg erweitert. Darin befinden sich entweder einzelne Staubzellen oder ganze dicht mit Kohlenstaub angefüllte Zellgruppen; auch liegt der Staub außerhalb der Zelle.

Oberlappen: An einigen Stellen ist die Lunge emphysematös. Kohlenstaub liegt diffus in Form einzelner feiner Anhäufungen im Lungengewebe, peribronchial und perivasculär in den Lymphspalten; die Endbronchiolen besitzen auf dem Querschnitt gleichsam ein Hütchen aus Kohlenstaub. Die Staubteilchen liegen als dicht gelagerte Kohleneinschlüsse intra- und extracellulär. In letzteren Fällen stellen sie große Staubschollen dar. Subpleurale Lymphspalten stark erweitert; hier große Mengen Staubzellen, daneben auch einzelne Staubschollen.

In den peribronchialen Lymphdrüsen liegen große Staubmengen im Zentrum der Drüse, im hilusnahen erweiterten Lymphsinus, die thrombosiert erscheinen. Hier gibt es außer Staubzellen viele zahlreiche mit Kohlenstaub und mit Hämosiderin beladene Makrophagen. Große Staubansammlungen liegen perivasculär längs den Trabekeln; sie erreichen die Drüsenkapsel und liegen unter derselben. Follikel erscheinen dicht von Kohlenstaubteilchen umgeben; oft auch in den Follikeln vereinzelte Kohlenstaub führende Zellen.

Rechte Lunge. Unterlappen: In den Lichtungen großer und mittelgroßer Bronchien viel Schleim, vermischt mit gruppenweise gelagerten Zellen; letztere liegen einzeln oder in Form kleiner Konglomerate mit Kohlenstaub zusammen. In den Lichtungen kleiner Bronchien und Bronchiolen beträchtliche Kohlenstaubablagerungen in Form von Haufen und Körnern. Im Lungenparenchym ist im Vergleich zu der linken Lunge viel mehr Kohlenstaub vorhanden. Hier liegt der Staub bald diffus als einzelne Schollen und Konglomerate, bald in Form riesiger Ansammlungen in den Alveolarwandungen, in den Lymphspalten meistens der feinen Bronchien und Gefäße, aber auch der Bronchiolen, die im Querschnitt durch Kohlenstaub muffartig umgeben erscheinen. Außerdem viele Kohlenstaub tragende Zellen, die über das ganze Lungenparenchym und in den Alveolarlichtungen verstreut sind. Alveolarwandungen stellenweise verdickt, Lichtungen eingeengt, bisweilen spaltförmig (Lungenkompression). Daneben kleine atelektatische Bezirke mit feinen Blutergüssen. Subpleurale Lymphspalten schwächer ausgebildet als in der linken Lunge. Sie enthalten nur ganz wenig Kohlenstaub.

Oberlappen: Hier Kohlenstaub in riesigen Mengen; hauptsächlich in Alveolarwandungen, Lymphspalten, ringsum feine Gefäße und Bronchien; aber auch in Bronchiolen in Form einzelner Körner, Schollen und Konglomerate, doch auch in beträchtlichen Ansammlungen unter Bildung von Kohlenknötchen. Einzelne Kohlenkörner und kleine Schollen werden sowohl extra- als auch intracellulär in den Lichtungen von Alveolen und Bronchiolen, in geringerem Maße auch in Bronchien verschiedenen Kalibers angetroffen. In den subpleuralen Lymph-

spalten viel Kohlenstaub in Form von Körnern, Schollen und sowohl intra- als extracellulär gelegenen Ansammlungen.

In den peribronchialen Lymphdrüsen ist Kohlenstaub hauptsächlich im Zentrum der Drüse und in erweiterten Lymphsinus gelagert, meistens in Zellen des Reticuloendothelialsystems, obwohl auch viel Staub extracellular in Form von Körnern, Schollen und Konglomeraten vorkommt. Staubzellen und einzelne Körner, Schollen und Konglomerate bilden recht große Staubdepots. Kohlenstaub liegt weiter längs den Trabekeln rings um Gefäße bis zur Drüsenkapsel zwischen den Follikeln. In diesen selbst nur einzelne Kohlenstaub enthaltende Zellen. Außer Staubzellen zahlreiche Phagocyten, in denen außer Kohlenstaubteilen viel Hämosiderin enthalten ist. Solche Phagocyten kommen hauptsächlich in den Lymphsinus vor.

Im Zentrum der Drüse ist das Gewebe aufgelockert. Im Vergleich zu den linken Peribronchialdrüsen enthalten die rechten Lymphdrüsen weniger Kohlenstaub.

Die unter Einfluß der Lungenkompression erfolgte Änderung der Lymphzirkulation hat eine topisch eigenartige Lagerung des Staubes im Vergleich zur linken Lunge hervorgerufen.

An der nicht komprimierten Lunge der Staube hat die Neigung auf dem Wege über die Lymphbahnen in die subpleuralen oder um die Gefäße gelegenen Lymphreservoir zu gelangen, wodurch eine Selbstreinigung der Lunge von dem Staube erfolgt; an der unter ständiger Kompression befindlichen Lunge, in der der normale Lymphstrom also ständig gestört ist, sieht man erstens eine größere Staubablagerung im Lungenparenchym, im Vergleich zur Kontrollunge ein Ausbleiben der Selbstreinigung, zweitens eine Zusammenpressung der subpleuralen Lymphreservoir; darin werden gar keine oder doch nur wenige Kohlenstäubchen abgelagert.

Beschreibung der Lungen jener Hunde, bei denen eine Alkoholisierung vorgenommen wurde. Hinsichtlich des Volumens der Lungen nach Alkoholisierung wurde z. B. beim Hund 6, bei dem eine Alkoholisierung von 4 Intercostalräumen (3, 4, 5, 6) ausgeführt war, nach 5 Wochen nachstehender Befund erhoben: Stand des Zwerchfells links 4. Rippe, rechts 5. Rippe. Die Lungen wurden so entnommen, daß sie nicht kollabierten. Es wurden Tampons in die Trachea eingeführt und dann die Trachea unterbunden.

Ein makroskopischer Vergleich der rechten und der linken Lunge zeigte, daß die linke Lunge $1\frac{1}{2}$ —2mal geringeres Volumen hatte als die rechte Lunge, wobei das Volumen des oberen Lungenlappens am meisten verringert war.

Bei Hund 5, bei dem gleichzeitig mit dem Hund 6 eine Alkoholisierung ausgeführt wurde, und zwar an denselben Intercostalräumen, aber nur von der rechten Seite, fand sich auch eine Herabsetzung der rechten Lunge im Vergleich zu der als Kontrolle dienenden linken Lunge. Eine einseitige Alkoholisierung bewirkt also eine Herabsetzung des Volumens der betreffenden Lunge, wobei diese Herabsetzung verschieden sein kann, jedenfalls aber deutlich ausgeprägt ist.

Protokoll. Hund 3. 2 Monate lange Verstäubung. 2 Monate 7 Tage nach der letzten Alkoholisierung getötet. Links geringe pleurale Adhäsion. Linke Lunge leiner als rechte. Beide Lungen rosarot, mit dunkelgrauer Pigmentation, meist an den marginalen Rändern; Lungen kollabieren gut. Andere Organe von Blut gefüllt. Peribronchialdrüsen hyperplastisch, dunkelgrau.

Histologische Untersuchung. Linke Lunge. In der linken Lunge ist der Kohlenstaub im Lungenparenchym bunt verteilt. In einigen Bezirken des Lungengewebes, meist in den unteren Lungenlappen, fast kein Kohlenstaub oder nur sehr wenig; in anderen Teilen viel Kohlenstaub; der Staub ist hier ebenso gelagert wie wir es bei der experimentellen Verstäubung gesehen hatten. Subpleurale Lymphspalten

nur hier und da erweitert; sie enthalten wenige Staubteilchen und Kohlenstaub führende Zellen. Es muß bemerkt werden, daß das Lungengewebe im unteren Lappen komprimiert ist, die Alveolarräume klein sind und ab und zu kleine atelektatische Bezirke vorkommen.

Linke peribronchiale Lymphdrüsen. Im Zentrum der Drüse am Hilus Kohlenstaubansammlung, die teils in den Zellen liegt, wobei der Staub hier sehr fein ist; teils liegt der Staub in Form großer Schollen inmitten des Drüsengewebes und in den Lymphsinus, die hier nur schwach erweitert sind. In einigen Teilen ist Kohlenstaub an den bindegewebigen Septen gelagert, die hier verdickt erscheinen; der Staub erreicht die Kapsel und lagert in einzelnen Körnchen unter der Kapsel. Vereinzelte, meist intracellulär gelegene Staubteilchen sind auch in den Follikeln anzutreffen. Inmitten der hyperplasierten Pulpa kommen zahlreiche Zellen vor, in denen Kohlenstaubteilchen enthalten sind.

Rechte Lunge. In der rechten Lunge ist etwas *weniger Kohlenstaub als in der linken*. In dem unteren und mittleren Lungenlappen liegt Staub über das ganze Lungenparenchym verstreut und es gibt kaum Bezirke, die frei von Kohlenstaub sind. Bisweilen liegt Kohlenstaub in Form von Depots rings um feine Bronchien und Gefäße, oder als einzelne Schollen und Körner; öfter ist er aber in Phagocyten enthalten. Subpleurale Lymphspalten erweitert; darin einzelne Staubzellen, Staubdepots und einige Konglomerate.

Rechtsseitige peribronchiale Lymphdrüsen. Einige Lymphdrüsen führen viel Staub, andere weniger. In den ersten besteht Hyperplasie mit beträchtlicher Erweiterung der Lymphsinus, Ödem und viel Reticuloendothelzellen, die mit Hämosiderin beladen sind; Septen verdickt und sklerosiert. Die Lymphdrüsen der rechten Lunge enthalten eine etwas größere Staubmenge als die Lymphdrüsen der linken Lunge.

Die von uns erzielten Ergebnisse beweisen die außerordentlich wichtige Rolle des Lymphnetzes des Atmungsapparates bei der Staubausscheidung bzw. bei der Entwicklung der Pneumokoniose, was vollkommen mit *Haddens* Arbeit übereinstimmt, worin eine beträchtliche Fibrosis bestätigt wird, zu deren Entwicklung der in den Lungen angesammelte und nicht wieder ausgeschiedene Staub beigetragen hat, der die Lymphzirkulation in der Lunge so sehr stört, daß die Staubansammlung des weiteren rasch fortschreitet, was äußerst lebensgefährlich ist.

Schlußfolgerungen.

1. Die Störung der Lymphzirkulation, die bei den Hunden der einen Gruppe durch Anlegung eines künstlichen Pneumothorax an der einen Seite und bei den Hunden der anderen Gruppe durch Alkoholisierung der Intercostalnerven hervorgerufen wird, zeigt, daß in der Ausscheidung von inhaliertem Staub zwischen einer komprimierten bzw. ruhiggestellten Lunge und einer als Kontrolle der Versuche dienenden Lunge ein Unterschied besteht.
2. Die Staubausscheidung aus der Lunge hängt von dem Zustande des Lymphsystems ab.
3. Offenbar muß angenommen werden, daß die Staubausscheidung aus den Lungen desto schwerer vor sich geht, je mehr fibröse und sklerotische Veränderungen diese Lungen aufweisen.

¹ *Hadden: Lancet* 1933, 15.