

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel  
[Direktor: Professor *H. Siegmund*].)

## Untersuchungen zur Pathogenese silikotischer Gewebsveränderungen.

IV. Mitteilung.

### Über die geweblichen Veränderungen nach experimenteller Zufuhr von kolloidaler Kieselsäure.

Von

G. F. Koppenhöfer.

Mit 18 zum Teil farbigen Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Februar 1936.)

Ausgangspunkt für diese Untersuchungen waren Arbeiten zur Pathogenese der Staublungenenerkrankungen, die auf Anregung und unter Leitung von *Siegmund* an unserem Institut durchgeführt wurden. Neuerdings wurde hauptsächlich durch die Untersuchungen angelsächsischer Forscher<sup>1</sup> festgestellt, daß die Pneumokoniosen praktisch stets durch einen bestimmten Stoff hervorgerufen werden, nämlich das „freie Siliciumdioxid“, und daß die Wirkung desselben keine mechanische sondern eine physikalisch-chemische sei. Auf den Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Rostock wies *Siegmund* darauf hin, daß die Wirkung des Quarzstaubes sich nicht in einer mechanischen Fremdkörperwirkung erschöpfen könne. Vielmehr besteht Grund zu der Annahme, daß es sich in dem schwierigen Gewebe und in den erweichenden silikotischen Knötchen vorzugsweise um eine *besondere*, jedenfalls *nicht* krystallinische Erscheinungsform der Kieselsäure handelt, die in einer feindispersierten, wohl amorphen gelartigen Form die Fasern durchtränkt. Im nicht verschwielenen, mehr oder weniger gesunden Gewebe sind gröbere Quarzpartikelchen überall reichlich nachzuweisen, während gröbere Krystalle, wie wir uns an vielen Fällen immer wieder überzeugt haben, im verschwielenen Gewebe stark *zurücktreten*. Statt dessen ist hier eine feine Bestäubung der Fasern festzustellen, die im nicht verschwielenen Gewebe fehlt.

Die feineren Befunde sprechen für eine Umwandlung des krystallinischen Quarzes. Zwei Möglichkeiten kommen für die Deutung dieses Umwandlungsprozesses in Frage: Entweder ist eine Korrosion der Quarzpartikelchen durch die Körpersäfte eingetreten und unter dieser Einwirkung ein Zerfall in kleinere Teilchen zu Stande gekommen (mechanische

<sup>1</sup> Auf die abweichende Ansicht des englischen Mineralogen *Jones* sind wir bereits ausführlich eingegangen. Arch. Gewerbepath. 6, 18 (1935).

Aufteilung durch Anätzen der Oberfläche), oder es ist das Quarzkryställchen kolloidal in Lösung gegangen (dies kann nur in schwach alkalischen Medien geschehen) und dann wieder an Orten mit schwach saurem Milieu ausgefällt worden. Unserer Meinung nach müssen beide Möglichkeiten in Betracht gezogen werden, und das umso mehr, als ja auch bei der Korrosion des Quarzes wenigstens ein Teil in Lösung gehen muß. Außerdem wird ja gerade durch die „Anätzung“ der Krystalloberfläche eine viel größere Grenzfläche geschaffen, die ihrerseits wieder den Lösungsprozeß ganz erheblich begünstigt. Einen derartigen Korrosions- und Auflösungsprozeß haben wir erstmalig an menschlichem Silicosematerial bei ultramikroskopischer Untersuchung beobachten können, und damit die Löslichkeit des Quarzes im Organismus mit aller erforderlichen Exaktheit dargetan. Daß es sich dabei tatsächlich um Korrosionserscheinungen handelt, wurde uns von fachmineralogischer Seite bestätigt. Schon früher hat *R. G. Mills* an in den Tierkörper gebrachten Kieselsäurenadeln eines Süßwasserschwammes einwandfrei festgestellt, daß an der Oberfläche der Nadeln deutliche Lösungserscheinungen auftreten.

In Anlehnung an seine Untersuchungen über die Asbestosis nimmt auch *Beger* in jüngster Zeit bei der gewöhnlichen Silicosis als schädigende Ursache gelöste Kieselsäure in Anspruch, nachdem er in seiner ersten Arbeit über die Asbetosiskörperchen die Auflösung dieser Körperchen zunächst als einen „Reinigungsvorgang“ im Organismus aufgefaßt hat, der ohne jede gewebliche Schädigung ablaufen soll. Unterdessen ist von *uns*, die von *Beger* lediglich angenommene Aufteilung der Asbestfaser in Submikronen, im ultramikroskopischen Bild sichtbar gemacht, und damit einwandfrei bewiesen worden. Desgleichen konnten wir in nicht mehr zu bezweifelnder Weise mit experimenteller Genauigkeit den Nachweis führen, daß die Gelhülle um die Asbestfaser anorganischer Natur ist und nach dem chemischen Verhalten nur ein Kieselsäuregel sein kann. Damit ist aber die von *Beger* angenommene Eiweißnaturhülle, deren Existenz sich experimentell durch nichts belegen läßt, mit chemischer Exaktheit widerlegt. Von dieser Feststellung bleiben die schönen und exakten mineralogischen Untersuchungen von *Beger* völlig unberührt. Wir dürfen aber für uns in Anspruch nehmen, auf Grund unserer Untersuchungen den endgültigen und zwingenden Beweis für einen Auflösungs- und Umwandlungsprozeß eines Silikates — in unserem Falle von Chrysotilasbest — im menschlichen Organismus in physikalisch-chemischer Beziehung erbracht zu haben.

Der gelösten Kieselsäure muß also für die Pathogenese der Silicose und Asbestose eine überragende Bedeutung zugemessen werden.

Unter diesem Gesichtspunkt nahmen wir bereits vor Jahren tierexperimentelle Untersuchungen in Angriff, die uns über gewebliche Veränderungen nach Zufuhr von kolloidaler Kieselsäure Aufschluß geben

und damit einen wertvollen Vergleich mit menschlichen Silicose- und Asbestosefällen liefern sollten.

Das chemische Verhalten des Siliciumdioxides ist dadurch charakterisiert, daß diese Verbindung sehr schwer löslich und ganz besonders widerstandsfähig selbst gegen sehr starke Säuren ist, mit einer einzigen Ausnahme, der Flußsäure. Dagegen läßt sich krystallinischer Quarz ziemlich leicht in der Gestalt eines Soles in kolloidale Lösung bringen. Kocht man nämlich pulverisierten Quarzstaub mit Soda, so erhält man Wasserglas, das nach Zusatz von Säuren und Dialysierung ein Kieselsäuresol ergibt. Auf diese Weise stellte *Graham* ein Kieselsäuresol her, von dem er glaubte, daß er es durch Dialyse vollkommen von Elektrolyten befreit habe. Aber *Jordis* und seine Schüler wiesen in ihren Untersuchungen nach, daß eine vollkommene Befreiung des Soles von Elektrolyten auf diesem Wege unmöglich ist. Zwar ist die Beobachtung *Grahams* richtig, daß man das Sol von Chlor-Ionen befreien kann, es enthält aber immer noch Natrium-Ionen; und wenn man diese durch fortgesetzte Dialyse wegzubringen versucht, gerinnt schließlich das gesamte Sol zum Gel. Aber außer dem Elektrolytgehalt hat das so bereitete Sol noch andere Nachteile aufzuweisen. Während es anfangs beinahe wasserklar ist, zeigt es bald eine leichte Opaleszenz und allmählich sogar eine geringe Trübung. Dieser Vorgang ist von einer Veränderung der Teilchengröße begleitet.

Um ein gleichmäßiges und einheitliches reines Kieselsäuresol für unsere fortlaufenden Untersuchungen zu haben, benützten wir *Siliquid*, das von Böhlinger-Mannheim hergestellt wird. *Siliquid* ist ein wasserklares, unbegrenzt haltbares und vollständig elektrolytfreies Sol mit einem Gehalt von 0,25% Kieselsäure. Dieses Kieselsäuresol enthält auch keinerlei Schutzkolloide. Was die Teilchengröße betrifft, so haben Untersuchungen von *Schwarz* ergeben, daß bei ultramikroskopischer Betrachtung das Gesichtsfeld leer erscheint, ein Zeichen dafür, daß die Teilchengröße sehr klein sein muß. Dagegen geht aus der Kleinheit und der feinen Verteilung der Teilchen hervor, daß die innere Oberfläche dieses Systems außerordentlich groß ist. Durch Benützung dieses Präparates sind wir in der Lage, über die gewebliche Wirkung von *reiner* kolloidaler Kieselsäure im Organismus *erstmalig* zu berichten.

Als Versuchstiere wählten wir Kaninchen, denen wir täglich anfangs 1 ccm und später 2 ccm Siliquid gleich 2,5 bzw. 5 mg Kieselsäure intravenös verabreichten. Wir verfügen über eine Erfahrung an 50 Versuchstieren, die stets dieselben Veränderungen aufweisen. Als besonders typisch seien zunächst die Befunde an 3 Kaninchen, die 6, 8 und 12 Wochen auf diese Weise behandelt wurden, zur näheren Charakterisierung der geweblichen Veränderungen kurz geschildert.

Das 6-Wochentier bekam im Ganzen 54 ccm Siliquid, was 135 mg Kieselsäure entspricht. Sein Anfangsgewicht betrug 1600 g, sein End-

gewicht 1450 g, 24 Stunden nach der letzten Injektion wurde es durch Nackenschlag getötet.

**Makroskopischer Befund.** Leber, Nieren, Milz sind deutlich vergrößert, die Konsistenz der Leber ist fester als normal, sie ist relativ blutarm, während die Milz sehr blutreich ist. Sonst o. B.



Abb. 1. Leber und Milz eines 8-Wochentieres.  
Die Leber ist stark vergrößert, an der Oberfläche  
fein granuliert, von hartgummiähnlicher Konsistenz.  
Die Milz ist etwa um das  $3\frac{1}{2}$ -fache vergrößert.

Das 8-Wochentier bekam 70 ccm Siliquid, was 175 mg Kieselsäure entspricht. Sein Anfangsgewicht betrug 2000 g, ein Endgewicht 2650 g, 24 Stunden nach der letzten Injektion wurde es durch Nackenschlag getötet. **Makroskopischer Befund:** Die Vergrößerung und Schwellung der Leber, Milz und Nieren ist noch deutlicher als bei dem 6-Wochentier. Die Konsistenz der Leber hat ebenfalls zugenommen, das Organ ist auffallend blaß und fühlt sich fast hartgummiartig an, die Leberzeichnung ist verwaschen, sonst o. B.

Das 12-Wochentier bekam 158 ccm Siliquid was 395 mg Kieselsäure entspricht. Sein Anfangsgewicht betrug 2300 g, sein Endgewicht 2000 g, 24 Stunden nach der letzten Injektion wurde es durch Nacken-

schlag getötet. **Makroskopischer Befund:** Die Leber ist außerordentlich groß, sehr blaß, die Oberfläche ist rauh und fein granuliert, die Konsistenz ist sehr fest (Abb. 1). Die Leberzeichnung auf der Schnittfläche ist nicht mehr deutlich, man erkennt bereits mit bloßem Auge graue Bindegewebszüge, die allseitig das Parenchym durchsetzen. Die Milz ist ganz enorm vergrößert und stark mit Blut gefüllt. Beide Nieren sind stark angeschwollen, die Blutgefäße sind auf der Schnittfläche außerordentlich weit und klaffend.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden sämtliche Organe nach den üblichen histologischen Methoden verarbeitet. Besonders aufschluß-

reich waren die nach *van Gieson* gefärbten Präparate und Färbungen nach *Mallory*, sowie die Fibrillenversilberung nach *Foot*. Zur Identifizierung der Zellen wurde vielfach von der Oxydase- und Peroxydase-reaktion Gebrauch gemacht. Die eindrucksvollsten Veränderungen fanden sich bei den Tieren in der Leber. Da die hier sich abspielenden Prozesse für die uns interessierende Frage am wichtigsten sind, soll bei der Beschreibung der histologischen Befunde ganz besonders auf die Leberveränderungen eingegangen werden.

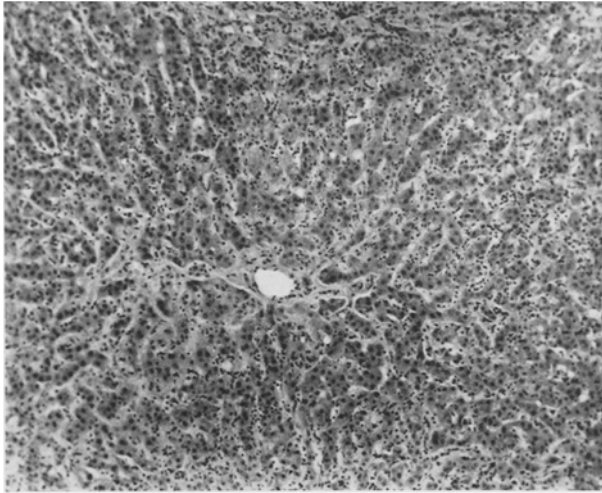


Abb. 2. Leber eines 6-Wochentieres. Auffallend ist der enorme Zellreichtum (endotheliale Reaktion). Von der Zentralvene aus beginnt der faserbildende Prozeß, der sich strahlenförmig zwischen den Leberzellbalken peripher ausbreitet.

Bei dem Tier, das 6 Wochen lang im Versuche stand, ist bereits bei schwacher Vergrößerung und mit gewöhnlichen Färbungen eine deutliche Veränderung nachzuweisen. Sie gibt sich zu erkennen in einer starken Vermehrung der zwischen den eigentlichen Leberzellen und -Bälkchen gelegenen Zellelemente und in einer Auflockerung des Gefüges der Capillarwand, die besonders um die Zentralvenen herum deutlich ist. Die Leberzellen sind im ganzen etwas verkleinert und von den stark vermehrten Zellen des Gerüsts und der Capillarwand nicht immer leicht zu unterscheiden. Vor allem in den zentralen Läppchenabschnitten ist der Raum zwischen dem Endothel der Capillarwände und den Leberzellen von einer homogenen oder ganz leicht streifigen, mit Eosin rot färbbaren Substanz ausgefüllt, so daß die einzelnen Leberzellbalken dadurch auseinandergedrängt scheinen. Die Ausfüllung der pericapillären Spalträume durch diese homogene, leicht wolkige Masse ist an den meisten Stellen verbunden mit einer starken Vermehrung von zelligen Elementen, die als längsovale

bis kurzspindelige, voneinander schlecht abgrenzbare bindegewebige Zellen in Erscheinung treten. Außerdem sind die eigentlichen *Kupfferschen* Sternzellen, die vielfach weit in die Capillarlichtung hinein vorspringen, vermehrt und in Form von großen, protoplasmareichen, feinvacuolären Zellen nachzuweisen. Die Veränderungen sind sehr ungleichmäßig verteilt, in der Regel aber um die Zentralvenen herum am deutlichsten zu erkennen (Abb. 2). An manchen Stellen sind die Capillaren erweitert und auf dem Querschnitt kreisförmig von Leberzellen umgeben, so daß

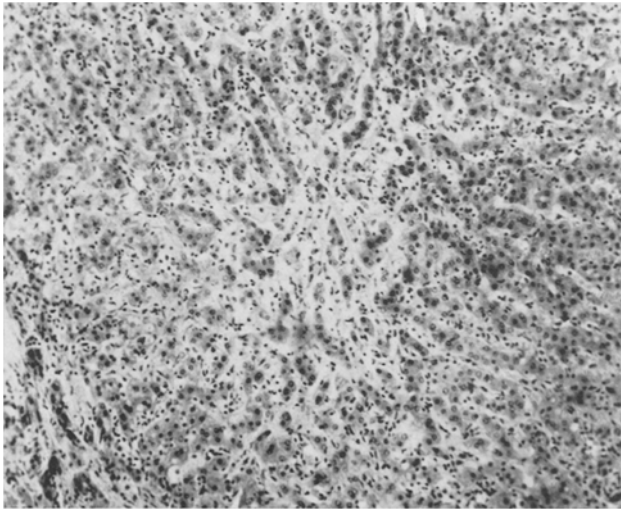


Abb. 3. Leber eines 8-Wochentieres. Die kollagene Faserbildung hat weitere Fortschritte gemacht. Außerdem kann man leichte Endothelschwellungen beobachten.

drüsenartige Hohlräume in Erscheinung treten. An solchen Stellen fehlt meist das pericapilläre Ödem, während die endothelialen Elemente geschwellt und vermehrt sind. Auch sinusartige Ausbuchtungen der Capillaren kommen vor. Nach *Gieson* färbt sich die homogene pericapilläre Masse rot, ohne daß aber eigentliche Fibrillen kollagener Natur nachzuweisen sind. Dagegen ist das Silberfibrillennetz auseinandergedrängt und vermehrt.

Bei dem Tier, das 8 Wochen lang im Versuche stand, sind im wesentlichen die gleichen Veränderungen vorhanden, nur ist hier die Ausfüllung der pericapillären Räume mit homogenen höchstens feinstfaserig gestreiften Inhaltsmassen um die Zentralvenen herum noch deutlicher als bei dem 6-Wochentier. Auch die Vermehrung der endothelialen und bindegewebigen Elemente zwischen den auseinandergedrängten Leberzellbalken ist stellenweise noch viel hochgradiger. Mitunter ist die Entwicklung von bindegewebigen jugendlichen Zellen um die Leberzell-

balken herum so reichlich, daß es Mühe macht, die Gewebsstruktur der Leber wieder zu erkennen. Wo die Capillaren selbst erweitert sind, sind vielfach große, in Ablösung begriffene, feinvacuoläre Endothelien zu erkennen, mitunter auch freie, einzellige Elemente in der Gefäßlichtung. An einigen Stellen ist bereits ein gewisser Umbau des Lebergewebes nachweisbar, dadurch, daß eine gewisse Sklerose der Capillarwände und der pericapillären Räume eingetreten ist, in deren Bereich die Leberzellen völlig atrophisch sind, so daß das normale Gefüge der Leber unterbrochen erscheint und durch zur Sklerose neigende pericapilläre

Bindegewebsbildungen aufgeteilt wird (Abb. 3 und 4). Innerhalb der ödematös-sklerotischen Bezirke sind zumeist nennenswerte Zellwucherungen nicht festzustellen. Auch eine Wucherung von Gallenwegen ist an keiner Stelle zu erkennen.

Die feineren Verhältnisse des pericapillären Raumes in den als sklerotisch bezeichneten Teilen sind außerordentlich kompliziert. Zumeist ist die Capillarwand gut zu erkennen, auch die endothelialen Zellen sind deutlich zu unterscheiden. Jenseits

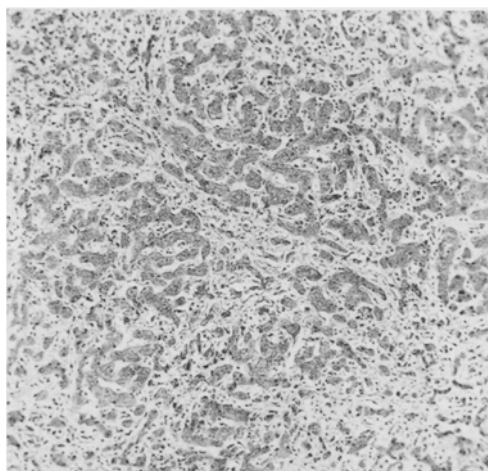


Abb. 4. Leber eines 8-Wochentieres.  
In diesem Ausschnitt sieht man besonders schön die zum Teil schon weit auseinandergedrängten Leberzellen.

der Capillaren, an die Leberzellen heran, entwickelt sich das eigentümliche, mit Eosin rot, mit Gieson blaßrot sich färbende Exsudat, das in diesem Stadium zumeist nicht homogen, sondern ganz feinfibrillär strukturiert ist. Hier ist mit Eosin auch die Entwicklung von kollagenen Fasern bereits deutlich zu erkennen, die sich in der Grundsubstanz ausbreiten, die Leberzellen umscheidend. Die Parenchymelemente werden dabei immer kleiner, schlechter färbbar und verschwinden schließlich in dem kollagen sich imprägnierenden Gewebe (Abb. 5).

Nach einer Versuchsdauer von 12 Wochen sind die Leberveränderungen noch großartiger geworden. Es ist zur Entwicklung einer nicht ganz gleichmäßigen Organsklerose gekommen, die gewisse Ähnlichkeiten mit einer Lebercirrhose hat, in der aber alle cellulären entzündlichen Prozesse fehlen und auch eine Wucherung von Gallenwegen nicht zu bemerken ist. Das Gefüge des Organs ist jetzt ganz ungleichmäßig.

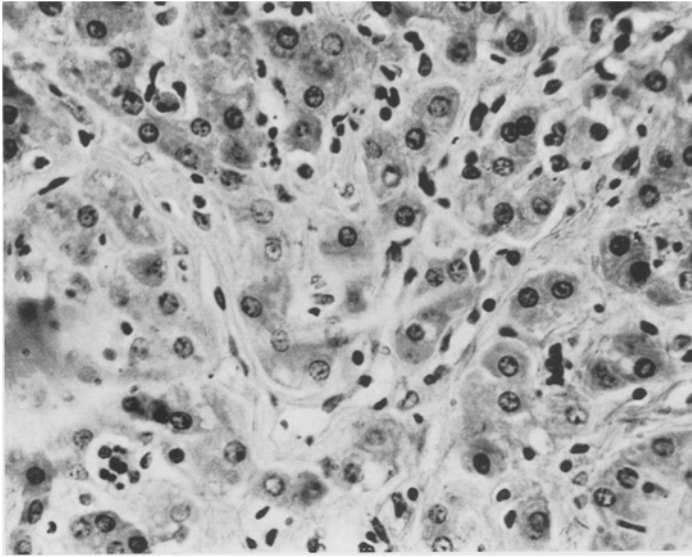


Abb. 5. Leber eines 8-Wochentieres, bei starker Vergrößerung. Man erblickt deutlich, besonders auf der linken Seite des Bildes, wie sich Bindegewebsfasern zwischen den Leberzellen ausbreiten. Die Endothelien (s. rechts unten) sind zum Teil abgelöst und haben einen flachen Kern.

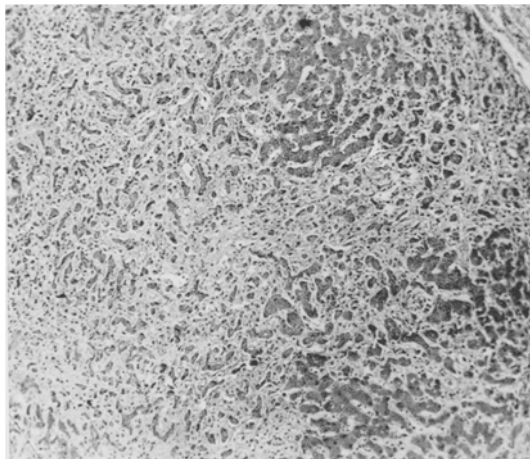


Abb. 6. Leber eines 12-Wochentieres. Die Dissoziation der Leberzellen hat eine großartige Ausdehnung angenommen. Neben völlig aus dem Verband gedrängten Leberzellen, die zum Teil flach zusammengedrückt erscheinen, sieht man noch einige Inseln von Leberzellbalken im Gewebe liegen, die noch keine größere Veränderung erlitten haben.

Stellen mit gut erhaltenen und in Balken angeordneten Leberzellbezirken wechseln ab und gehen unvermittelt über in solche, wo die Leberzellen



nur als ganz kleine schlecht färbbare, atrophische Elemente zu erkennen sind, wogegen eine sklerosierende Bindegewebswucherung den Platz der Leberzellen ausfüllt (Abb. 6). Eine feinere Analyse des histologischen Bildes ergibt, daß das pericapilläre Ödem bzw. die Ablagerung eines Exsudates zwischen Capillarwand und Leberzellen noch ausgedehnter geworden ist und daß es innerhalb dieses Exsudates zur Bildung feinsten Fibrillen mit Neigung zur kollagenen Umwandlung gekommen ist (Abb. 7). Dabei sind die endothelialen Elemente der Capillarwand vielfach vermehrt. Auch sonst treten geringfügige Vermehrungen bindegewebiger Zellen im pericapillären Raum in Erscheinung. Auf die feineren Vorgänge der

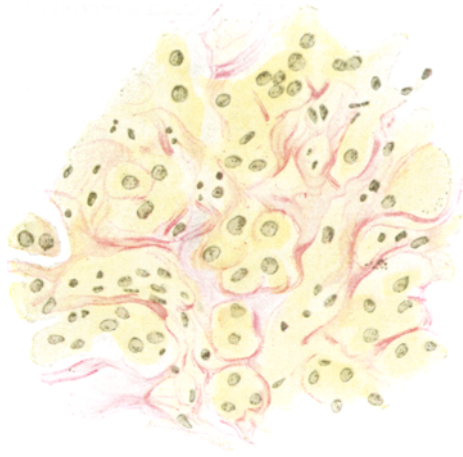


Abb. 7. Leber eines 12-Wochentieres bei stärkerer Vergrößerung. Farbige Zeichnung. Man sieht, wie die auseinandergedrängten Leberzellen von feinen, frisch gebildeten kollagenen Fasern umspunnen sind.

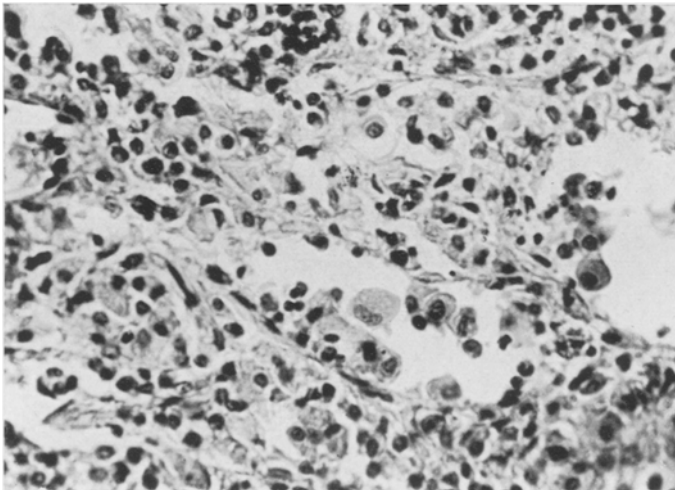


Abb. 8. Milz eines 12-Wochentieres. Hochgradige Hyperplasie des Reticulums mit Neubildung von kollagenen Fasern. Die abgelösten Endothelzellen (s. Abbildung unten rechts) sind hochgradig gequollen und haben ein Aussehen wie bei Morbus Gaucher.

Fibrillenbildung im pericapillären Raum soll hier bewußt nicht eingegangen werden.

Zusammenfassend lassen sich die durch Einverleibung von kolloidaler Kieselsäure an der Leber zu erzeugenden Veränderungen charakterisieren als eine mit Vermehrung der Endothel- und Reticulumzellen einhergehende Exsudatbildung im pericapillären Raum mit schließlicher Entwicklung bindegewebiger Fibrillen, die sich in kollagenes Gewebe weiter umbilden. Die Veränderungen sind durchaus vergleichbar der von

*Rössle* so genannten serösen Entzündung der Leber mit Capillaritis und sklerosierendem Ödem.

Von den Veränderungen an den übrigen Organen interessierte uns besonders die Milz, die schon makroskopisch nach einer

Behandlungsdauer von wenigen Wochen als hochgradig geschwellt in Erscheinung tritt. Die Vergrößerung beruht zum Teil auf einer erheblichen Vermehrung der Reticulum- und Pulpazellen, die zumeist in ungewöhnlich große protoplasmareiche, runde Elemente umgewandelt sind. Der Kern erscheint dabei vielfach etwas exzentrisch gelegen, leicht eingedellt, das Protoplasma ist sehr hell und

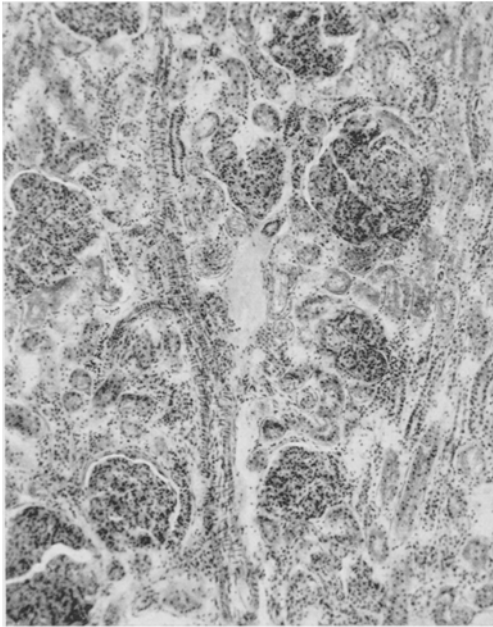


Abb. 9. Niere bei einem 12-Wochentier (Übersichtsbild). Schon bei dieser Vergrößerung erkennt man eine Aufteilung innerhalb der Glomeruli.

durchsichtig und von feinen und gröberen Waben durchsetzt (Abb. 8). Die Schwellung und Mobilisation der Pulpazellen, die ganz gleichmäßig in der Milz anzutreffen ist, stellt ein morphologisches Äquivalent der in der Leber zu beobachtenden Schwellung der *Kupfferschen* Sternzellen dar. Außerdem ist, wenigstens in dem 12-Wochenstadium, eine deutliche Fibrose des Reticulums mit Neigung zu kollagener Imprägnation der Fibrillen vorhanden. An den Lymphknötchen sind Veränderungen nicht deutlich, das lymphatische Gewebe ist gut erhalten, die Außenzone gut abgrenzbar und durch den Reichtum an großen vacuolären Zellen ausgezeichnet. Die Sinus sind zumeist sehr weit und reichlich mit freien monocytären, fein- und grobwabigen Elementen ausgefüllt.

Sehr bemerkenswert sind die Veränderungen, die man an der Niere feststellen kann. Sie sind erst nach einer 8wöchigen Behandlung deutlich

und je länger die Behandlung fortgesetzt wird, um so eindrucksvoller. Sie bestehen vorzugsweise in der Entwicklung einer hochgradigen Glomerulitis intracapillaris. Die Nierenkörperchen werden außerordentlich groß, erscheinen vielfach kleeblattförmig abgesetzt und fallen durch den großen Zellreichtum auf (Abb. 9). Die nähere Untersuchung ergibt, daß die eigentümliche Form und der Zellreichtum auf einer Proliferation von endothelialen Elementen beruht, die ausgesprochen herdförmig

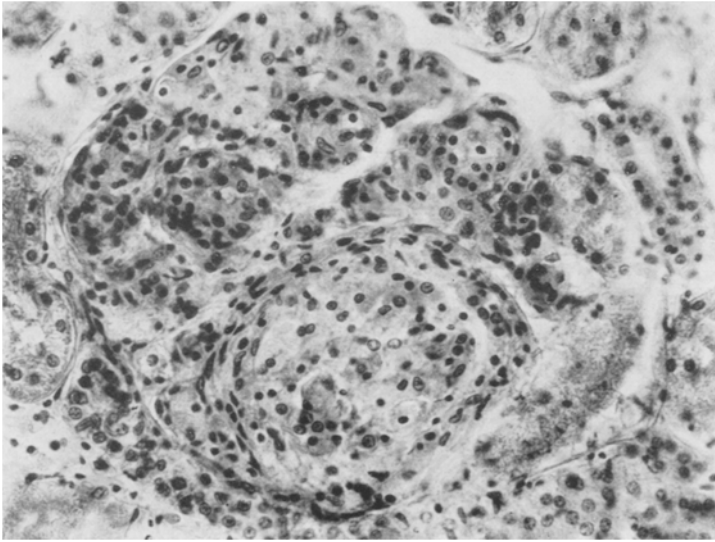


Abb. 10. Stark vergrößerte Aufnahme eines Glomerulus bei einem 12-Wochentier. Innerhalb des Glomerulus ist es zu deutlicher mehrfacher Rosettenbildung gekommen. Die Glomerulusschlingen sind zum Teil sklerotisch, zum Teil auch mit der Kapsel verwachsen. Das Bild entspricht einer interstitiellen Nephritis.

intracapillär erfolgt. Die sich entwickelnden Zellen zeichnen sich durch ein grobvacuoläres, helles Protoplasma aus, dessen Umgrenzung schlecht zu erkennen ist. Die Kerne dieser Zellen sind heller als die normalen Endothelkerne und liegen vielfach am Rand der Zelle (Abb. 10). In der Peripherie dieser Zellkomplexe kommt es besonders deutlich im *Gieson*-Präparat zur Ausbildung eines kollagenen Faserkranzes, der die Zellherde ziemlich scharf von dem übrigen Gewebe abgrenzen kann. Außerdem ist in der Niere eine starke Ausscheidung von Eiweiß durch die Harnkanälchen und eine geringe Vermehrung der interstitiellen Elemente nachzuweisen.

Von den Veränderungen der übrigen Organe seien noch die des Knochenmarkes und der Lunge kurz erwähnt. Im Knochenmark kommt es zu einem hochgradigen Gewebsödem mit Zurücktreten der blutbildenden Elemente, starker Vermehrung und kollagener Imprägnation

der Reticulumfasern (Abb. 11). Wir haben gelegentlich Befunde erhoben, bei denen im Mark der Röhrenknochen die Blutbildung auf ein ganz geringes Maß beschränkt war, wogegen vermehrte reticuläre grobvacuolär umgewandelte Zellen deutlicher in Erscheinung treten als sonst. Vor allem ist aber auch im Knochenmark die Entwicklung eines pericapillären eiweißreichen Ödems festzustellen, das die Grundsubstanz für die Entwicklung von fibrillären Strukturen abgibt.

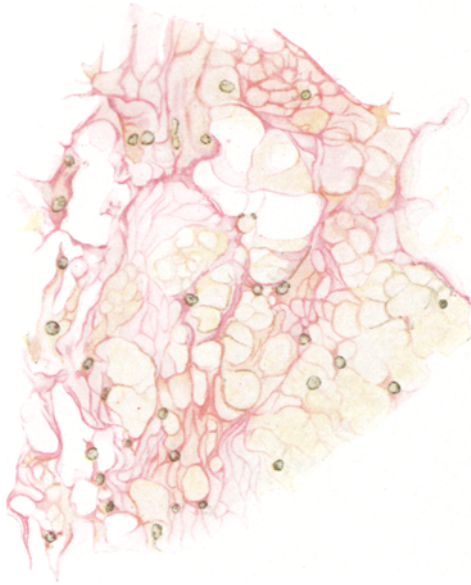


Abb. 11. Knochenmark eines 8-Wochentieres.  
Farbige Zeichnung. Hochgradige Fibrose des  
Knochenmarkes, die zelligen Anteile treten stark  
in den Hintergrund.

Auch in der Lunge ist bei den Tieren, die länger als 8 Wochen im Versuch sind, mitunter eine leichte Verdickung des Gerüsts der Alveolarwand und eine Vermehrung der hier vorhandenen kollagenen Fasern zu erkennen. Als gelegentliche Nebenfunde vermerken wir das Auftreten von herdförmigen Pneumonien, die durch den Gehalt an großen einkernigen Elementen ausgezeichnet waren, die den gleichen Charakter wie die erwähnten Zellen in Milz und Niere aufwiesen. Auch die Lungencapillaren und Lungenvenen enthalten solche Zellen in vermehrter Menge.

Auf Grund unserer Versuchsergebnisse können wir feststellen, daß es nach intravenöser Einverleibung von kolloidaler Kieselsäure in Form des Siliquids innerhalb relativ kurzer Zeit gelingt, schwere Veränderungen der inneren Organe zu erzeugen, die am deutlichsten in der Leber in Erscheinung treten und hier als eine seröse sklerosierende Hepatitis bezeichnet werden können. Die Veränderungen sind gekennzeichnet durch eine Mobilisierung der endothelialen Elemente mit Entwicklung eines hochgradigen eiweißreichen pericapillären Ödems und Exsudates, welches bei längerer Fortsetzung der Versuche sich verdichtet und unter Schwund der Leberzellen zur Entwicklung eines sklerosierenden Bindegewebes führt. Dadurch wird die Leber weitgehend umgebaut, so daß schließlich cirrhoseartige Bilder entstehen. In den übrigen Organen steht die Mobilisierung der reticulären Elemente im Vordergrund, wobei es besonders in der Milz und in der Niere zur Entwicklung großer, heller, feinwabiger Zellen kommt. Auch diese, den Leberveränderungen durchaus als analog

zu bezeichnende Prozesse gehen mit der Bildung eines pericapillären Ödems und fibrillenbildenden Exsudates einher. In der Niere spielen sich die Veränderungen vorwiegend im Glomerulus ab, wobei selten hochgradige Bilder einer intracapillären Glomerulitis beobachtet werden können. Das Knochenmark kann weitgehend veröden und durch ein ödematöses, mit Bildung von kollagenen Fibrillen einhergehendes, schließlich sklerosierendes Bindegewebe umgewandelt werden. Auch in der Lunge sind Verdichtungen um die Capillarwände herum mit Entwicklung von kollagenen Fasern eindeutig zu erkennen.

In einer zweiten Versuchsreihe beobachteten wir die Organveränderungen, die bei einer Siliquidzufuhr über längere Zeitläufte beim Kaninchen auszulösen sind.

Ein Kaninchen bekam während 3 Wochen täglich 1 ccm Siliquid intravenös, dann wurde die Dosis auf 2 ccm erhöht und bis zur 17. Woche täglich verabreicht. Die Gesamtzufuhr von Siliquid betrug 160 ccm gleich 400 mg kolloidale Kieselsäure. Nach weiteren 13 Wochen, in denen kein Siliquid gespritzt wurde, also 30 Wochen nach Beginn des Versuches wurde das Tier durch Nackenschlag getötet. Das Körpergewicht des Kaninchens betrug zu Beginn 1700 g, am Ende des Versuches 1620 g.

Makroskopischer Befund: Die Leber erscheint deutlich geschrumpft, ihre Oberfläche ist feinhöckerig, ihre Konsistenz ist sehr fest und derb. Die Blutgefäße klaffen auf der Schnittfläche, die schon mit bloßem Auge einen Leberumbau unter Aufhebung der charakteristischen Läppchenstruktur erkennen läßt. Die Leberzellinseln sind mit grauen Bindegewebszügen dicht umgeben, was schon makroskopisch unschwer festzustellen ist. Die Milz ist stark vergrößert und fühlt sich außerordentlich derb an. Die bindegewebigen Anteile erscheinen ganz erheblich vermehrt und springen leicht über die Schnittfläche vor.

Ein zweites Kaninchen erhielt zunächst während 2 Wochen 1 ccm Siliquid intravenös verabreicht, in den nächsten 12 Wochen wurde die Siliquidzufuhr auf 2 ccm gesteigert und während der weiteren Versuchszeit beibehalten. Nach 4 wöchentlicher Pause wurde die Behandlung 6 Wochen fortgesetzt. Auf eine nochmalige Pause von 4 Wochen folgte eine 2wöchentliche Behandlungszeit mit Siliquid. Der Versuch wurde jetzt für 24 Wochen abgebrochen und abermals 2 Wochen lang wieder aufgenommen. Nach 20 Wochen, in denen kein Siliquid zugeführt wurde, wurde das Tier durch Nackenschlag getötet. Die Gesamtversuchsdauer betrug 86 Wochen, davon stand das Tier 24 Wochen in Behandlung und erhielt in dieser Zeit 240 ccm Siliquid gleich 600 mg kolloidale Kieselsäure. Das Tier hatte ein Anfangsgewicht von 2120 g, nach 8 Wochen wog es 1700 g, nach 20 Wochen 2000 g, sein Endgewicht betrug 2350 g.

Makroskopischer Befund. Die Leber ist ebenfalls deutlich geschrumpft, ihre Oberfläche ist aufs dichteste mit kleinen, etwa hirsekorngroßen

Knötchen besetzt, die höckerig vorspringen und sich rauh anfühlen, ihre Konsistenz ist sehr fest und hart (Gewicht 55 g). Auch hier kann man schon mit bloßem Auge den Leberumbau feststellen, der durch eine reichliche Bindegewebsentwicklung um die adenomartig angeordneten Leberzellinseln gekennzeichnet ist. Die Milz ist enorm vergrößert (Gewicht 10 g, Länge 11,5 cm, größte Breite 2 cm), sehr derb und fest und an der Oberfläche leicht gerunzelt. Die vermehrten Trabekel springen deutlich über die Schnittfläche hervor. Im mikroskopischen Bilde zeigen

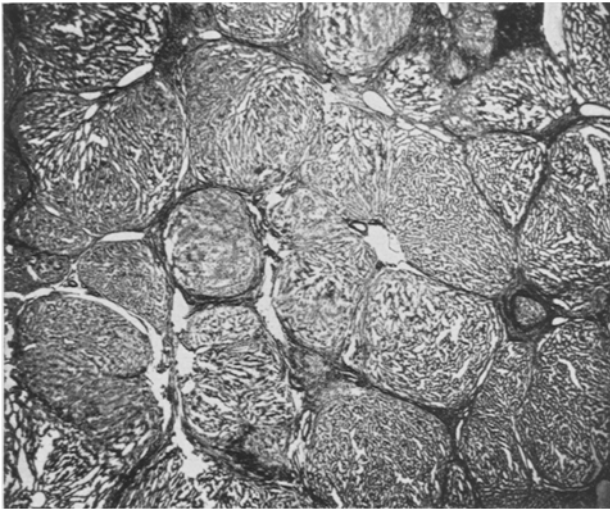


Abb. 12. Leber eines 30-Wochentieres. Die Leber erscheint im Sinne einer Lebercirrhose völlig umgebaut. Die Läppchenzeichnung ist aufgehoben. Die zusammengedrängten Leberzellinseln sind von dichten Bindegewebszügen umgeben.

sich bei den Kaninchen mit längerer Siliquid-Zufuhr außerordentlich markante Organveränderungen, die ganz erheblich über das Maß bei den kürzer behandelten Tieren hinausgehen. Auch hier beansprucht die Leber unser größtes Interesse.

Bei dem Tier, das 30 Wochen im Versuche war, kann man bereits bei schwacher Vergrößerung einen weitgehenden Leberumbau feststellen. Die Läppchenstruktur der Leber ist fast völlig aufgehoben, die Leberzellbalken sind zu Inseln zusammengedrängt und mit mit van Gieson sich rot färbenden, kollagenen Fasern umscheidet (Abb. 12). Die portobiliären Felder erscheinen stark verbreitert und von Bindegewebszügen durchsetzt. Bei starker Vergrößerung erblickt man reichlich Gallengangswucherungen, desgleichen kann man ein Einwachsen von kollagenen Fasern in die Leberinseln von den umgebenden Bindegewebszügen aus feststellen. Endotheliale Veränderungen, die wir bei kürzerer Siliquidverabreichung am Kaninchen beschrieben haben, sind nirgendwo aufzufinden.

Bei dem Tier, das 86 Wochen im Versuche stand, sind im wesentlichen die gleichen Veränderungen vorhanden, nur stehen hier schon Regenerationsprozesse, zum Teil mit adenomartigen Herden, im Vordergrund. Die Möglichkeit zur Leberzellregeneration scheint beim Kaninchen viel ausgeprägter zu sein als beim Menschen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Leberveränderungen nach längerer Siliquidzufuhr und zunehmender Versuchsdauer menschlichen Lebercirrhosen durchaus an die Seite gestellt werden können. Die Vorstufe dieser Cirrhose ist in Veränderungen der Leber zu suchen, wie sie

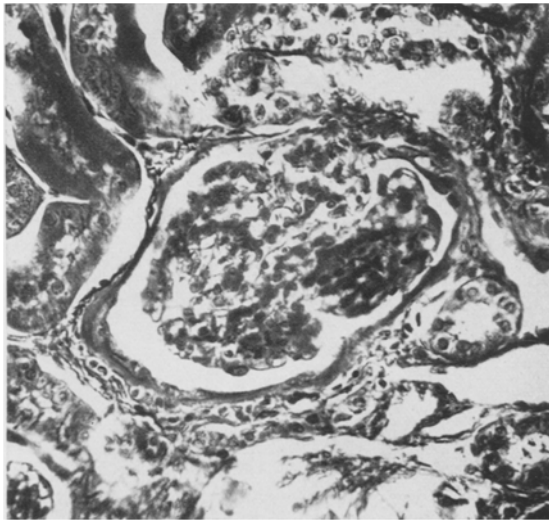


Abb. 13. Glomerulus eines 30 Wochen im Versuch stehenden Kaninchens. Die Kapsel ist stark verdickt, fibröse Umwandlung der Glomerulusschlingen.

schon als seröse Entzündung mit Capillaritis und sklerotisierendem Ödem im Sinne *Rössles* nach kurzer Versuchsdauer geschildert wurden.

Besonders eindrucksvoll sind auch die Bilder die wir in den Nieren angetroffen haben. Bei dem 30 Wochen behandelten Tiere fällt ganz besonders eine hochgradige Verdickung der Glomeruluskapsel auf. Bei stärkerer Vergrößerung findet man stellenweise eine Verödung eines Teiles der Glomerulusschlingen, desgleichen eine Verdickung und Sklerosierung des interstitiellen Gewebes (Abb. 13).

Bei dem Tiere, das während 86 Wochen im Versuche stand, sind die eben beschriebenen Veränderungen noch großartiger geworden. Neben der Verdickung der *Bowmanschen* Kapsel erblickt man überall mit van Gieson sich rot färbende Narben, die die Glomerulusschlingen partiell veröden (Abb. 14). Außer den Veränderungen am Glomerulus sind nun auch sklerosierende Bindegewebszüge im Bereich der absteigenden

*Henleschen* Schleifen und Ausführungsgängen der Nierenpapille hinzugekommen. In dem tubulären Apparat der Niere lassen sich öfters Eiweißzylinder nachweisen. Im Harn dieser Tiere ist die Eiweißreaktion positiv, ferner finden sich reichlich Erythrocyten und granulierten Zylinder.

Die in den kürzer dauernden Versuchen schon beschriebene hochgradige Glomerulitis intracapillaris führt also in längeren Zeitläuften zu einer partiellen Verödung der Glomerulusschlingen unter reichlicher Entwicklung von verquellendem kollagenem Bindegewebe.

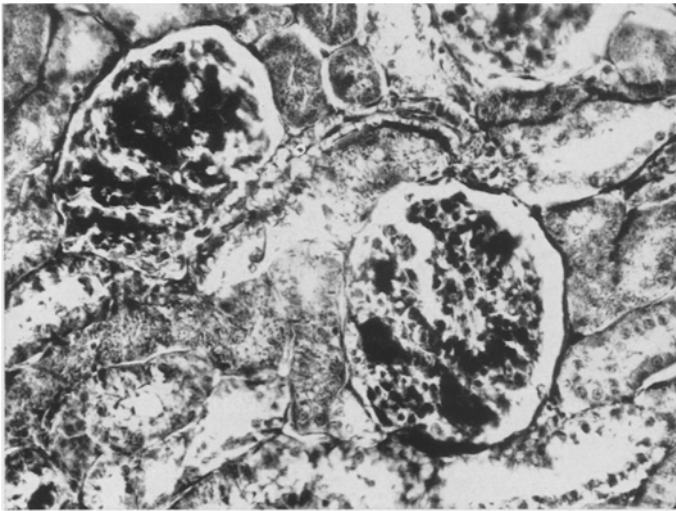


Abb. 14. 2 Glomeruli eines 86 Wochen im Versuche stehenden Tieres. Ganz hochgradige Fibrose der Glomerulusschlingen. Narbiger Restzustand einer Nephritis interstitialis.

Von den Veränderungen an den übrigen Organen verdient noch die Milz unser besonderes Interesse. Schon makroskopisch erscheint das Organ bei beiden Tieren, die 30 bzw. 86 Wochen im Versuche standen, ganz enorm vergrößert, das Gewicht beträgt etwa das 5fache der Milz eines normalen Tieres. Die Vergrößerung beruht auch bei der längeren Behandlungsdauer auf einer starken Vermehrung der Reticulum- und Pulpazellen, die ungewöhnlich groß erscheinen, dazu kommt aber noch eine einwandfreie Vermehrung der bindegewebigen Anteile, eine mächtige Verdickung der Milzkapsel, was sich schon bei schwacher Vergrößerung feststellen läßt. Bei stärkerer Vergrößerung fällt ganz besonders noch die reichliche Entwicklung von kollagenen Fasern sowohl im Zentrum als auch in der Peripherie der Lymphfollikel auf. Das histologische Bild entspricht weitgehend einer Fibroadenie, so wie wir sie beim Menschen zu sehen gewohnt sind.

Interessant ist noch der Befund, der sich an der Nebenniere des Tieres, das 86 Wochen im Versuche war, erheben läßt. Schon bei schwacher



Vergrößerung kann man eine ausgedehnte Entwicklung von Bindegewebe an der Grenze zwischen Mark und Rinde feststellen. Bei der feineren Analyse sieht man bei starker Vergrößerung eine reichliche Neubildung von kollagenen Bindegewebsfasern, die sich von dieser Grenzzone aus strahlenförmig zwischen dem Gewebe sowohl rinden- als auch markwärts ausbreiten. Das histologische Bild liefert ein schönes Beispiel für eine Nebennierensklerose, die ihren Ausgang in der Grenzzone zwischen Mark und Rinde nimmt, also von der Stelle aus, an der, wie bereits bekannt, auch andersartige krankhafte Prozesse zu beginnen pflegen (Abb. 15).

Von den übrigen Organen seien noch das Knochenmark und das Herz kurz beschrieben. Im Knochenmark des 30 bzw. 86 Wochen im Versuche stehenden Tieres lassen sich neben einer starken Vermehrung und Verdickung der Reticulumfasern herdförmige Narbenbildungen schon bei schwacher Vergrößerung nachweisen. In diesen narbigen Herden befinden sich, was bei starker Vergrößerung im van Gieson gefärbten Präparate unschwer zu erkennen ist, reichlich kollagene Bindegewebsfasern. Auch im Herzmuskel erscheinen die bindegewebigen Anteile erheblich vermehrt.



Abb. 15. Nebenniere desselben Tieres wie Abb. 14. Farbige Zeichnung. Bildung von jungen kollagenen Fasern in der Grenzzone zwischen Mark und Rinde.

Zusammenfassend lassen sich die *Organveränderungen bei längerer Versuchsdauer* beschreiben als eine fortschreitende Entwicklung von sklerosierendem Bindegewebe. Am großartigsten sind die Veränderungen in der Leber, die im Sinne einer Cirrhose mit typischen Gallengangswucherungen umgebaut erscheint. Aber auch in Nieren, Milz, Nebennieren, Knochenmark und Herzmuskel ist es zur Entwicklung von bindegewebigen Narben gekommen. Auffallenderweise sind die Veränderungen in den Lungen geringfügig, was unserer Ansicht nach auf die Art der Verabreichung der kolloidalen Kieselsäure zu beziehen ist.

Es erschien uns ganz besonders verlockend, die allmähliche Entwicklung der Lebercirrhose mit in der Klinik üblichen Leberfunktionsproben zu verfolgen und mit dem morphologischen Geschehen in Parallele zu setzen. Als erstes Zeichen der Leberschädigung konnten wir feststellen, daß nach einer Behandlungszeit von etwa 10—12 Wochen im

Harn der Tiere die Urobilinogenreaktion positiv ausfällt. Nach 18—20 Wochen lassen sich Leucin- und Tyrosinkristalle aus dem Harn isolieren, zur gleichen Zeit wird die *Gmelinsche* Probe positiv. Wir beabsichtigen noch weitere, insbesondere quantitative Methoden heranzuziehen, um in die funktionellen Zusammenhänge einen tieferen Einblick zu gewinnen. Ferner sollen die Versuche auch am entmilzten Tier fortgesetzt werden.

In einer weiteren Versuchsreihe benutzten wir als kolloidales Kieselsäurepräparat ein von der Firma Heyden hergestelltes Glycerosol, das

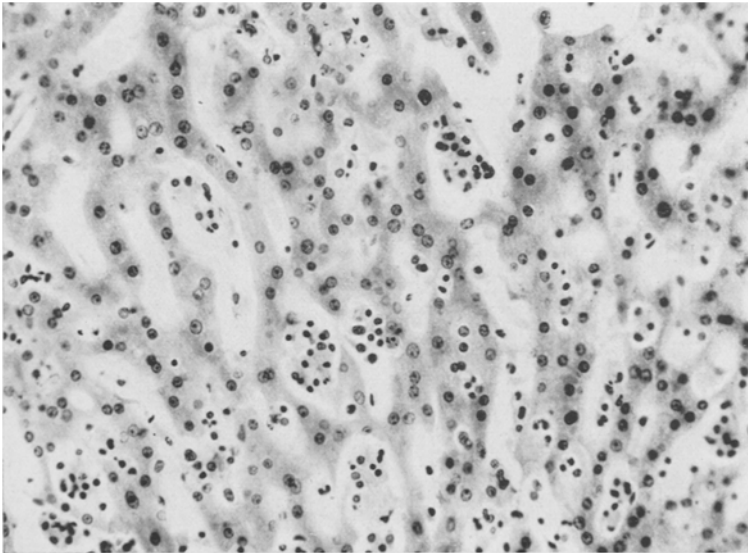


Abb. 16. Leber eines mit Glycerosol Heyden behandelten Kaninchens. Hochgradige Schwellung und zum Teil Ablösung der Endothelien. Zwischen den Leberzellbalken bestehen sinusartige Räume.

5% kolloidale Kieselsäure in Glycerin enthält. Das Glycerosol ist sehr beständig und hält sich beim Aufbewahren unbegrenzt lange, ohne die geringsten Veränderungen einzugehen. Wir verfügen über eine Versuchsreihe an Kaninchen, bei denen innerhalb eines Zeitraumes von 6 Tagen bis zu 175 mg Kieselsäure in Form des Glycerosoles einverleibt wurden. Nach diesem Zeitraum sind sehr bemerkenswerte Veränderungen an den inneren Organen, insbesondere wieder der Leber festzustellen. Hier kommt es nach dieser Zeit zu so hochgradigen endothelialen Mobilisierungen und Zellulationen, daß Bilder entstehen, die denen einer Leukämie weitgehend gleichen. In der Leber sind die Capillaren hochgradig erweitert, vielfach sinusartig ausgebuchtet, die Capillarwand ist aufgelockert, die Zellen stark vermehrt, geschwellt und vielfach von der Capillarwand abgelöst (Abb. 16). Die Kerne sind sehr dicht, chromatinreich, groß,

das Protoplasma ist fein gekörnt, mit der Peroxydasereaktion sind beständige Granula nachzuweisen. Meistens liegen innerhalb ausgebuchter Lebercapillaren solche Blutbildungsherde etwas verstreut in verschiedenen Bezirken des Leberläppchens, mitunter sind auch alle Capillaren in der gleichen Weise verändert. Besonders eindrucksvoll ist das Auftreten von Riesenzellen an der Capillarwand und in der Capillarlichtung, die in ihrem feineren Aussehen völlig den Megakaryocyten des

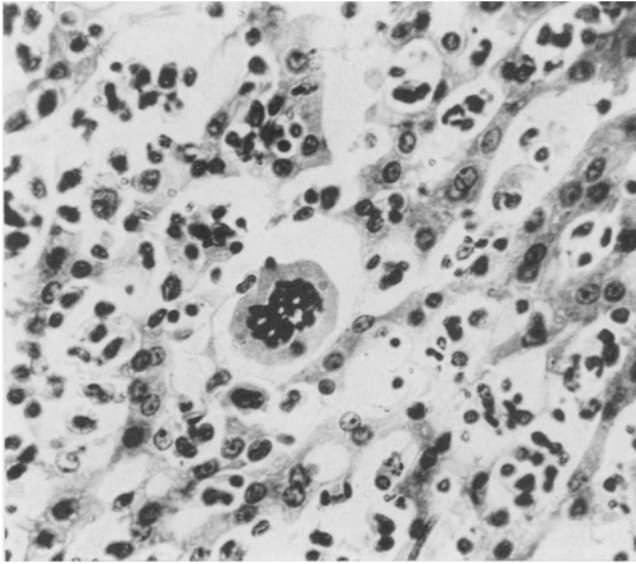


Abb. 17. Leber eines mit Glycerosol behandelten Kaninchens. In der Mitte des Bildes erblickt man eine ganz besonders schön ausgebildete Riesenzelle mit verklumptem Kern, daneben findet man überall stark angeschwollene und auch abgelöste Endothellen, die frei an sinusartigen Räumen liegen. Auch hier sieht man bei genauerer Durchmusterung deutliche Vakuolen in den Leberzellen.

Knochenmarkes entsprechen (Abb. 17). Ein pericapilläres Ödem ist uns bisher bei Verwendung dieses Kieselsäureglycerosols nicht begegnet. Die hochgradigen Zellulationen, wie sie in der Leber vorkommen, sind auch in der Milz und Knochenmark zu erkennen. Die Milz entwickelt sich zu einem ausgesprochen myeloischen Organ mit einem ungewöhnlich großen Reichtum an Megakaryocyten, wie er unter normalen Verhältnissen und bei uns bekannten Eingriffen sonst nicht beobachtet wird (Abb. 18). Auch im Knochenmark ist die Blutbildung gesteigert und das Auftreten großer monocytärer peroxydasepositiver Elemente und besonders reichlichen Megakaryocyten bemerkenswert. Wie sich diese Veränderungen im Laufe der Zeit weiter ausgestalten, insbesondere, ob es auch unter Verwendung des Glycerosols der Kieselsäure zur Entwicklung von sklerosierenden Prozessen kommt, müssen noch

weitere Untersuchungen, die sich über längere Zeiträume ausdehnen, zeigen.

Die von uns durch Einverleibung kolloidaler Kieselsäure erzeugten Organveränderungen, insbesondere das Auftreten sklerosierender Prozesse innerhalb pericapillär gelegenen bindegewebigen Grundsubstanz scheinen uns von verschiedenen allgemeinen und speziellen pathologischen Gesichtspunkten aus bedeutungsvoll zu sein, vor allem auch im Hinblick auf die Frage nach dem schädigenden Prinzip bei den menschlichen Staublungenenerkrankungen. Wir halten uns für berechtigt, die

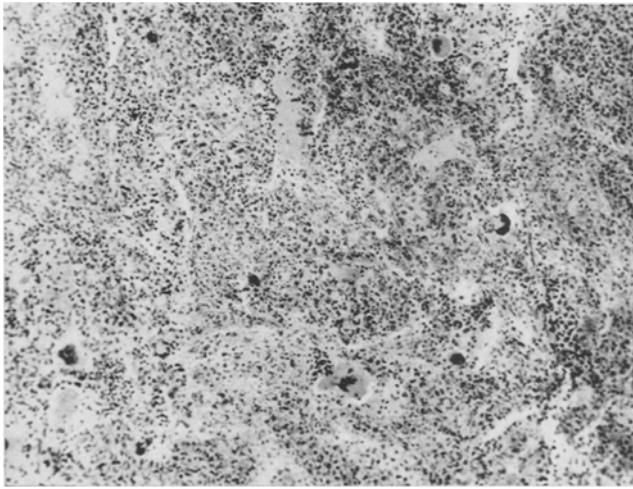


Abb. 18. Milz eines mit Glycerosol behandelten Kaninchens. Ganz hochgradige Hyperplasie der Reticulumzellen. Besonders schön kann man in diesem Bild mehrere Riesenzellen mit verklumptem Kern erkennen.

von uns erzeugten Veränderungen tatsächlich als eine Folge der Verabreichung von kolloidaler Kieselsäure zu deuten, weil wir uns überzeugt haben, daß auch *Gye* und *Purdy* zu ganz ähnlichen Ergebnissen gelangten.

*Gye* und *Purdy* haben in 3 Arbeiten über Befunde berichtet, die sie nach intravenöser Zufuhr eines nach *Graham* bereiteten, also nicht elektrolytfreien Kieselsäuresoles erhoben haben. Die beiden Autoren beschrieben „eine fulminante, akute, subakute und chronische Schädigung“ durch kolloidale Kieselsäure. „Fulminant“ ist der Verlauf nach einmaliger Injektion von 150 mg Siliciumdioxid. Die Tiere sterben sofort an den Folgen der intravenösen Gerinnung. Bei der akuten Form, die bei einer Zufuhr von 40–60 mg Kieselsäure in 3–5 Tagen auftritt, kommt es zu Nekrosen in Leber, Nieren und extremen endothelialen Veränderungen. Bei subakutem Verlauf, d. h. wenn der Tod nach 14 Tagen nach einer Zufuhr von 20 bis 25 mg Kieselsäure eintritt, fanden sie eine starke Veränderung der Endothelien, aber keine Parenchymveränderungen und keine Neubildung von fibrösem Gewebe. Bei chronischer Zufuhr von kolloidaler Kieselsäure, d. h. bei einer täglichen Menge von 15–30 mg über mindestens 3 Monate und mehr kam es zur Neubildung von Bindegewebe in Leber und Nieren.

Nach der Auffassung dieser beiden Autoren soll die kolloidale Kieselsäure als Protoplasmagift elektiv die Endothelzellen schädigen, und zwar besonders in der Leber, in geringerem Grade auch in den Nieren. Sonst soll keinerlei Effekt an anderen Gewebszellen eintreten. Die geschädigten Endothelzellen sind nach der Ansicht von *Gye* und *Purdy* zur Bildung von kollagenen Fibrillen befähigt. Zur Begründung dieser Anschauung führen sie an, daß das sich mit van Gieson rot färbende Material direkt neben der Endothelzelle und in deutlicher Verbindung mit derselben liegt. Die kollagenen Fasern sollen durch Verdickung des bereits vorhandenen Netzwerkes in Leber und Nieren gebildet werden. Diesen Vorgang halten die Autoren für eine „excessive Stimulation der normalen Funktion der Endothelzellen“, da nach der Ansicht von *Mall* und anderen das normale Netzwerk (Reticulum) von den Endothelzellen und nicht von Fibroblasten herkommen soll. So soll ja auch das Bindegewebe in den Tuberkelknötchen und bei Entzündungsprozessen von den Endothelzellen gebildet werden.

Mit dieser Ansicht können wir uns aus verschiedenen Gründen nicht einig erklären, vor allem nicht, weil ja das Wesentlichste beim ganzen Vorgang keine Berücksichtigung bei der Deutung der Ergebnisse findet. Durch die Injektionen ist ein negativ geladener, kolloidaler Körper mit all seinen typischen Eigenschaften direkt in die Blutbahn gebracht worden. Da nun das Blut ein kompliziert zusammengesetztes Gemisch von Kolloiden ist, das außerdem noch Elektrolyte und corpusculäre Bestandteile enthält, müssen wir nach den Gesetzen der Kolloidchemie mit zwingender Notwendigkeit annehmen, daß das Gleichgewicht dieses komplizierten Systems durch die Zufuhr eines weiteren Kolloides erheblich gestört wird, vollends, wenn diese Störung täglich über Wochen hin andauert. Um eine Beurteilungsmöglichkeit für die Auswirkungen einer derartigen Störung der im Blute vorhandenen Konstanzwerte zu gewinnen, ist es notwendig, unsere heutigen Kenntnisse vom Transsudationsvorgang kurz zu erörtern.

Es ist eine anatomische Tatsache, daß nirgendwo im menschlichen Organismus eine Capillare in direkter Berührung mit einer Parenchymzelle steht, sondern stets durch Bindegewebe, wenn auch in noch so geringer Menge, getrennt ist. Auf Grund dieser Lehre sowie physikochemischen Befunden entwickelte *Schade* die Anschauung, daß überall im Körper, wo ein Austausch zwischen Blut und Zelle stattfindet, ein Dreikammersystem vorliegt. Die drei Kammerräume werden vom Zellprotoplasma, vom Bindegewebe und vom Blut gebildet. Zwischen diesen beiden Systemen sind einerseits die Capillarwand, andererseits die Zellmembran oder besser die plasmatische Grenzschicht eingeschoben. Die Capillarwand ist histogenetisch sehr nahe verwandt mit der protoplasmatischen Substanz des Bindegewebes und hat einen komplizierten vielgestaltigen Aufbau aus mehreren Phasen. Auf die Struktur dieser

dünnen Protoplasmaschicht wird es beim Stoffaustausch ganz besonders ankommen. Nach *Schade* entspricht die Capillarwand physiko-chemisch betrachtet unter normalen Verhältnissen weitgehend einer typischen Dialysiermembran, d.h. sie ist durchlässig für Wasser und Echtgelöstes, wenig oder nicht durchlässig nur für die Kolloide. Über die Durchlässigkeit der Zellmembran sind unsere Kenntnisse noch sehr dürftig, sie wird, wenn man von den Vorgängen der aktiven Zellernährung und von dem Verhalten der lipoidlöslichen Stoffe absieht, von Gesetzen osmotischen Charakters beherrscht. Sie ist also frei durchgängig nur für Wasser, einzelne Ionen können gegenseitig ausgetauscht werden, für Echtgelöstes und Kolloide ist sie aber undurchlässig. Von einem Stoff- und Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und freiem Gewebwasser, wie man früher angenommen hat, kann also keine Rede sein, vielmehr spielt sich dieser Vorgang zwischen Blut und lebendem Bindegewebe einerseits und Bindegewebe und Parenchymzelle andererseits ab, wobei dem Bindegewebe eine bedeutsame Rolle zufällt. Es ist das bleibende große Verdienst von *Schade*, daß er uns gelehrt hat, daß die Zellen des menschlichen Organismus an ganz bestimmte Konstanzwerte des umspülenden Milieus gebunden sind. Er prägte den Begriff der Eukolloidität, der durch die Anwesenheit ganz bestimmter Ionen in noch dazu ganz bestimmten Verhältnissen charakterisiert ist. Für die Konstanzhaltung dieser Werte kommt der H-OH-Ionenkonzentration eine überragende Bedeutung zu. Nicht minder wichtig ist aber auch die Na-K-Ca-Isoionie, die in einem ganz bestimmten molekularen Verhältnis in Erscheinung tritt. Nach *Schade* ist sogar der gesunde menschliche Organismus jederzeit in der Lage, die Summenzahl aller in seinen Säften gelöst enthaltenen Teilchen (Ionen, Moleküle und Kolloide) in der Volumeinheit bis auf wenige Prozent konstant zu erhalten. Ähnliche Konstanten finden wir auch bei den Kolloiden. Die kolloiden Eigenschaften sind abhängig von der Art und Menge des Eiweißes und von der Ionenkonstellation (H-Ionenkonzentration, Verhältnis der verschiedenen Kationen). Von der Art und dem Zustande der Kolloide, von der Einwirkung der Elektrolyten und oberflächenaktiven Stoffen ist aber auch wiederum der onkotische Druck (Sammelbegriff von *Schade* für alle exakt meßbaren wasseranziehenden Drucke der Kolloide in Gegenüberstellung zum osmotischen Druck des Echtgelöstes) abhängig. Zur Erhaltung der Konstanzwerte in diesem komplizierten System und damit der Eukolloidalität, steht dem Organismus ein wirksamer Regelungsmechanismus im Bindegewebe zur Verfügung.

Was haben nun diese experimentell gewonnenen physiko-chemischen Vorstellungen für unsere Verhältnisse zu bedeuten? Wir wissen, daß das Blut eine eiweißreiche, schwach alkalisch reagierende Flüssigkeit ist ( $p_H$  7,30—7,40), die das Eiweiß als negativ geladenes Kolloidteilchen enthält. Die Capillarwand, die allgemein als trennende Membran aufgefaßt wird, ist für Eiweiß unter normalen Verhältnissen wenig oder

gar nicht durchlässig, dagegen kann sie von Salzen passiert werden. Es sind somit die Voraussetzungen für das Zustandekommen eines *Donnan*-Gleichgewichtes gegeben. Nach dem Gesetz von *Donnan* wird eine Lösung bei Anwesenheit von nicht diffusiblen Anionen sauer, bei Anwesenheit von nicht diffusiblen Kationen alkalisch. Diesen Vorgang bezeichnet *Donnan* als Membranhydrolyse. In *Donnans* Theorie finden wir für die Eigenschaften indiffusibler Ionen keine weiteren Voraussetzungen. Sie läßt sich daher sowohl anwenden auf Ionen, die infolge sterischer oder elektrischer Eigenschaften die Diffusionsfähigkeit durch eine Membran nicht besitzen, als auch auf geladene Kolloidteilchen und kolloide Ionen. Außer an Modellversuchen hat sich die Gültigkeit der *Donnanschen* Theorie in einer Reihe von Fällen am Organismus bestätigen lassen. So fand *Tschopp* eine ungleiche Verteilung von Natriumchlorid zwischen Blut und Lebergalle, und zwar eine Anreicherung des Natriums im Blut, das reicher an negativ geladenen Kolloiden ist als Galle und umgekehrt eine Anreicherung von Chlor in der Galle. Ferner konnten *Lehmann* und *Meesmann* ein *Donnan*-Gleichgewicht zwischen Blut und Kammerwasser, sowie zwischen Blut und Liquor cerebros spinalis feststellen. Das Auftreten von *Donnan*-Potentialen im Organismus liegt also durchaus im Bereich des Möglichen. Wenn wir also Kieselsäuresol, das, wie wir wissen, negativ geladen ist, dem strömenden Blute zuführen, so vermehren wir die nicht diffusiblen Anionen. Es muß dann nach dem *Donnanschen* Gesetz eine Verschiebung der H-Ionenkonzentration nach der saueren Seite eintreten und damit eine Veränderung sowohl im Blutplasma als auch in der trennenden Capillarmembran. Für die Zelle muß diese Umwandlung im Blutplasma von allergrößter Bedeutung sein, d. h. auf die Dauer muß es zu Zellschädigungen kommen. Die ersten Zeichen der Schädigung erkennen wir in den Reticuloendothelien, wir sehen aber darin keine spezifische Schädigung von ihnen, sondern ganz allgemein den Ausdruck der Fähigkeit, kolloidale Körper aufzunehmen und zu speichern. *Anitschkow* hat schon im Jahre 1914 darauf hingewiesen und faßte die Speicherungsfähigkeit der Reticuloendothelien unter dem Namen „Colloidose“ zusammen. *Siegmund* wies auf das gleiche Verhalten bei Vitalfarbstoffen sowie bei der Reizkörpertherapie hin. Somit kann keine der Kieselsäure eigene spezifische Funktion vorliegen. Daß die Schädigung der Endothelien zuerst auftritt, hängt vielmehr damit zusammen, daß die Endothelzelle als Uferzelle in innigster Berührung mit dem veränderten Blutplasma steht. Nach *Versé* sind ja die Reticuloendothelien der Aufsaug- und Vermittlungsapparat zwischen Blutbahn und Organzellen. Daß die Neubildung von kollagenen Fasern ursächlich mit einer „excessiven Stimulation“ und Speicherung der Endothelzellen zusammenhängt, erscheint uns höchstunwahrscheinlich, da wir auch bei monatelanger Zufuhr von Silber, Gold, Kupfer oder von Vitalfarbstoffen niemals eine Faserbildung beobachten konnten, obwohl

ganz zweifellos auch durch diese Körper eine Speicherung und eine Schädigung der Reticuloendothelien eintritt.

Wir fühlen uns zu der Annahme berechtigt, daß nach intravenöser Zufuhr von kolloidaler Kieselsäure in der ersten Phase des pathologischen Geschehens ein *Donnan*-Potential auftritt, das zu einer Säuerung<sup>1</sup> im Blutplasma und zu einer Speicherung von kolloidaler Kieselsäure in den Capillarendothelien führt. Es kommt dadurch zu einer Funktionsänderung der trennenden Membran, die Capillarwände werden für Eiweiß durchlässig. Aber nicht nur kolloidale Eiweißkörper sondern auch Kolloide wie Kongorot und andere größere Moleküle können bei der veränderten Funktionslage der Capillarwand ihren Weg zum Bindegewebe nehmen. Die Membran ist also, als festes Kolloid betrachtet, gegenüber anderen gelösten Kolloiden durchgängig geworden, d. h. in unserem Falle können die Eiweißkolloide sowie die kolloidale Kieselsäure die Capillarwand passieren und sich im Bindegewebe anreichern. Damit fällt aber das Bestehen eines *Donnan*-Potentials für die zweite Phase des Vorganges weg, es ist in ein Diffusionspotential übergegangen. Daß diese beiden Potentiale in einem engen Zusammenhang miteinander stehen und leicht ineinander übergehen können, ist eine allgemein bekannte Tatsache. Infolge dieser Permeabilitätsänderung der Capillarmembran kann aber auch der onkotische Druck der Blutplasmaeiweiße nicht mehr in seinem vollen Betrage aufrecht erhalten werden, die Folge ist eine Hypoonkie, die auf membranogenem Wege entstanden ist. Das morphologisch erfaßbare Äquivalent für die zweite Phase sehen wir in der serösen Entzündung, die wir bereits eingehend beschrieben haben. Die dritte Phase, die morphologisch durch eine Fibrillenbildung gekennzeichnet ist, vollzieht sich im mesenchymalen Bindegewebe, das zwischen Zelle und Capillarendothel gelegen ist. Eine Fibrillisation im Bindegewebe läßt sich unter kolloidchemischen Gesichtspunkten zwanglos erklären. Hydrophile Kolloide zeigen nämlich ein ganz besonderes, charakteristisches Verhalten, dessen Gesetzmäßigkeiten schon lange sehr gut bekannt sind.

Es ist allgemein bekannt, daß das hydrophile Kieselsäuresol sich außerordentlich leicht in ein Gel verwandelt. Diese Umwandlung kann sich spontan vollziehen oder kann das Kieselsäurehydrosol nach der Angabe von *Graham* durch Kohlensäure gelatinieren, es entsteht dann eine elastische Gallerte (Koagulation). Schon im Jahre 1864 beobachtete *Graham* bei alternden Kieselsäuregele eine eigentümliche Retraktion und Flüssigkeitsabsonderung. Diesen Vorgang, der mit der Stabilisierung des Geles aufs innigste verknüpft ist, bezeichnete er als Synärese.

<sup>1</sup> Ob diese geringe Verschiebung nach der sauren Seite, die wir zum mindesten im Moment der Injektion zu erwarten glauben, sich experimentell fassen lassen wird, muß bei weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Wir glauben aber, daß unsere Arbeitshypothese so lange vertreten werden kann, bis ihr eine andere, die Vorgänge besser erklärende entgegengesetzt wird.



Nach der allgemeinen Anschauung kommen zwei Stabilisierungsfaktoren für den Gelzustand in Frage, entweder die zwischen den Einzelultramikronen wirkenden elektrischen Kräfte gleichen Vorzeichens, die eine Abstoßung der durch die Wärmebewegung sich nähernden Kolloidteilchen bewirken und so ein Zusammentreten der kleinen Teilchen zu größeren Aggregaten verhüten oder die Hydratation, d. h. die Anlagerung von Wasser. Weiter spielt noch die Wechselwirkung mit dem Medium eine Rolle, die von der Konzentration und der Art der Elektrolyte abhängig ist. Deshalb kann die Wasserhülle um die Ultramikronen verschieden stark sein. Bedeutsam, besonders in biologischer Hinsicht, erscheint, daß bei hydrophilen Kolloiden auch Stabilitätsbeeinflussungen durch Zusatz von Nichtelektrolyten schon verschiedentlich beobachtet wurden (z. B. Harnstoff, Glucose). Kommt es nun bezüglich des erstgenannten Stabilisierungsfaktors durch irgend einen Einfluß zur Entstabilisierung der Micellen (eine auch nur geringe Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes nach der saueren Seite bewirkt viel schneller eine Synärese), so ist die Folge ein Zusammentreten der kleinen Teilchen, eine Koagulation. Die weitere Retraktion der Teilchen kann aber nur erfolgen bei gleichzeitigem Eintritt einer Dehydratation. So sehen wir, daß Koagulation und Synärese aufs engste miteinander verbunden sind. Die Synärese kann also beeinflußt werden, einmal durch Veränderung der zwischen den Einzelultramikronen wirkenden elektrischen Kräfte (Ionenabsorption) oder aber durch Beschleunigung oder Verlangsamung der Dehydratation.

Die eben in Kürze geschilderten Faktoren für die Stabilitäts- und Strukturveränderungen der hydrophilen Kolloide (als typischen Vertreter wählten wir die kolloidale Kieselsäure) haben für den Organismus eine große Bedeutung, da auch die Biokolloide und hier ganz besonders die Plasmaeiweißkörper stark hydratisierte Systeme (hydrophile Kolloide) sind, die den gleichen Gesetzmäßigkeiten unterliegen.

Ohne nun auf die allgemeinpathologisch-anatomisch wichtige Frage der Entstehung der Bindegewebsfibrille ausführlich einzugehen, die im Rahmen dieser Arbeit nicht erschöpfend behandelt werden kann, seien doch einige Hinweise gestattet.

Im Gegensatz zu den seitherigen Anschauungen hat *Hueck* darauf hingewiesen, daß alle Teile des Bindegewebsorgans ein selbständiges Leben bewahren. Der bindegewebigen Grundsubstanz scheint nach *Hueck* nicht nur ein selbständiges Wachstum an Masse, sondern auch eine dauernde Fähigkeit fibrillärer Differenzierung eigen zu sein. Seine Beobachtungen haben ihm die Auffassung nahegelegt, daß eine wirkliche Vermehrung und Neubildung von Fibrillen lediglich aus der bindegewebigen indifferenten Grundsubstanz selbst heraus erfolgt, unabhängig von einer Beteiligung zelliger Anteile. Auch die Untersuchungen von *Doljanski* und *Roulet* in jüngster Zeit sprechen entschieden für die

Entstehung der Mesenchymfibrille außerhalb der Zelle. In der Gewebekultur konnten die beiden Autoren die Entwicklung von Fibrillen beobachten, die frei in dem zwischen den Zellen liegenden plasmatischen Medium auftraten. Das Wesen des Vorganges bei der Fibrillenbildung erblickt *Maximow* in einem Krystallisations- oder Präcipitationsprozeß, den er folgendermaßen schildert: Ein kolloidales Sol wird durch einen oder mehrere unbekannte Faktoren von wahrscheinlich chemischer Natur, die den Zellkörpern der Fibroblasten entstammen und in das kolloidale Medium diffundieren, in ein Gel verwandelt. *Nageotte* und *Heringa* haben als erste die Möglichkeit der Entstehung von kollagenen Fasern aus leblosem chemischen Substrat erwogen. Nach *Heringas* Auffassung ist die Entstehung von Fibrillen physikalisch-chemisch betrachtet eine Gelbildung in einem fibrillenbildenden Sol.

Zum tieferen Verständnis für das biologisch so interessante Problem der Fibrillenbildung möchten wir ein Modell aus der anorganischen Natur heranziehen, das unserer Ansicht nach weitgehende Vergleichsmöglichkeiten zuläßt. Opal kann die Vorstufe eines Bergkrystalls sein. Bis auf einen kleinen Wassergehalt im Opal ist er chemisch betrachtet dasselbe wie jener Quarz. Im Opal liegt die Kieselsäure vorzugsweise in der amorphen Form vor. Mineralogisch gesehen kann sich dieser amorphe Opal im Laufe geologischer Zeiten zu einem Krystallgitter ordnen. Die Vorstufe des Opals ist eine Kieselsäuregallerte, und diese Gallerte entstand aus einer kolloidalen Kieselsäurelösung. Wir haben also einen allmählichen Übergang von der kolloiden Lösung zur Gallerte und von dieser in geologischer Zeit zum Opal und schließlich zum Quarzkrystall. Diese Umwandlung wird begleitet von einem immer dichteren Zusammentreten der  $\text{SiO}_2$ -Teilchen. Indem die Kieselsäureteilchen dichter zusammentreten, wird ihre innere Oberfläche verkleinert. Wir haben also ein „kolloidchemisches Altern“ vor uns, d. h. eine Synärese. *Freundlich* hat einmal solche Art des Freiwerdens von Wasser als Adsorptionsrückgang bezeichnet. Wir haben in diesem Beispiel des Opals in der Synärese einen formbildenden Prozeß kennen gelernt, der letzten Endes vom Kieselsäuresol zum wohldefinierten Krystallgitter des Quarzes führt.

Einen derartigen formbildenden Prozeß im lebenden Organismus sehen wir beim Übergang vom kolloidalen Sol zum Gel und von diesem zur Bindegewebsfibrille. Auch bei diesem Vorgang ist die Koagulation bzw. Synärese der formgebende Faktor.

Die Bedingungen, unter denen sich in der kolloiden Grundsubstanz des Bindegewebes Fasern entwickeln, haben wir noch ausführlicher zu erörtern. Wir wissen, daß das Bindegewebe ein Leitungssystem darstellt, welches den Flüssigkeits- und Stoffaustausch sowohl zwischen Zelle und Blutstrom als auch in umgekehrter Richtung beherrscht. Gleichzeitig verfügt das Bindegewebe, wie alle Kolloide, über eine höchst bedeutsame Adsorptionsfähigkeit. Nur Stoffe mit fehlender Haftkraft

können ungehindert diffundieren. Aber alle Stoffe mit Haftkraft an Oberflächen werden vom Bindegewebe adsorbiert. Das bedeutet in unserem Falle, daß die haftkräftigen kolloiden Eiweiß- und Kieselsäureteilchen, die die durchlässige Capillarwand passieren, an dem Kolloidgerüst des Bindegewebes verankert werden. Auf diese Weise wird die bindegewebige Kolloidgrundsubstanz ständig mit Eiweißkolloiden und Kieselsäuresol angereichert werden. Zu den ausgesprochen haftschwachen Stoffen, die das Bindegewebe außerordentlich leicht diffundieren können, gehören einerseits die wichtigsten Stoffwechselprodukte (Kohlensäure, Harnstoff und Wasser) der Zelle, andererseits ihre Ernährungstoffe (Sauerstoff, lösliche Kohlehydrate). Bei jeder Zellarbeit, die untrennbar mit jedem Lebensvorgang verknüpft ist, entstehen in vermehrter Menge Säuren, in erster Linie Kohlensäure, dazu kommen aber noch, wenn auch in geringer Menge, nichtflüchtige Säuren wie Milchsäure, Essigsäure, Harnsäure usw. Diese Säuren verlassen sofort nach ihrem Entstehen die Zelle, denn nur auf diese Weise kann die Zelle als Funktionsmittelpunkt vor einer Säureüberflutung bewahrt werden (*Schade*), und treten mit der kolloiden Grundsubstanz des Bindegewebes in chemische Beziehung, d. h. sie werden durch das dort vorhandene Pufferungsvermögen soweit als möglich neutralisiert. Die kollagenen Fasern, die schon längst nach ihrem färberischen Verhalten als „acidophil“ bekannt sind, haben die ausgesprochene Fähigkeit, durch Adsorption den umgebenden Gewebssaft durch Säureentzug zu entlasten, eine kleine Säurekonzentration bleibt aber bestehen. Aus diesem Grunde besteht aber, nach exakten Messungen von *Schade*, *Neukirch* und *Halpert* zu urteilen, ein deutliches H-Ionengefälle in der Richtung Zelle, Bindegewebe, Blut (Zelle  $p_H$  etwa 6,80; Bindegewebe  $p_H$  7,09 bis 7,29; Blut  $p_H$  7,30—7,40). Diese wichtigen, von *Schade* experimentell bewiesenen Tatsachen, verbunden mit dem Vorgang der Synärese, der charakteristischen Eigenschaft der hydrophilen Kolloide, geben uns den Schlüssel zum Verständnis der Fibrillengenese. Die Synärese wird bekanntlich durch eine Verschiebung der H-Ionenkonzentration nach der sauren Seite erheblich beschleunigt, desgleichen wird aber auch die Stabilität von hydratisierten Gelen durch Nichtelektrolyte wie Harnstoff und Glucose wesentlich beeinflußt. Im Stoffwechsel der Zelle, d. h. bei ihrer Lebensäußerung, entstehen, wie bereits erwähnt, Säuren und Harnstoff und als Nahrungsstoff spielt die Glucose eine bedeutsame Rolle. Das Durchgangsgebiet sowohl für die Säuren und Harnstoff von der Zelle her als auch für die Glucose von dem Blutstrom her, ist das Bindegewebe, das in unserem Falle reichlich Eiweißkolloide und Kieselsäuresol adsorbiert hat.

Die Voraussetzungen für das Zustandekommen einer Synärese sind also gegeben. In der kolloidalen Grundsubstanz des Bindegewebes kommen die cellulär gebildeten Stoffwechselprodukte und Nahrungsstoffe

(Glucose) mit den durch die Capillarmembran diffundierten Eiweißkörper und der kolloidalen Kieselsäure in engste Berührung. Dadurch tritt aber als formbildender Faktor eine beschleunigte Synärese ein und als morphologisches Äquivalent der dritten Phase dieses Vorganges erscheint die Faser.

Bestärkt werden wir in der Annahme durch die quantitativ-chemischen Analysen von *Hugo Schultz*, aber auch von *Gonnermann*, die übereinstimmend ergeben haben, daß Kieselsäure ein normaler Bestandteil des menschlichen Organismus ist. *Schultz* hat gezeigt, daß die Kieselsäure ein sehr wesentlicher Bestandteil des Bindegewebes ist und ganz besonders reichlich im jungen Bindegewebe vorkommt. *Kühn* vertritt die Anschauung, daß die Kieselsäure dieselbe Bedeutung für das Bindegewebe hat, wie das Eisen für die roten Blutkörperchen, also gleichzeitig als Reizstoff für die Bildung und als Aufbaumaterial eine ausschlaggebende Rolle spielt. *Kochmann* stellte die Bedeutung der Kieselsäure für die mechanische Leistung des Bindegewebes fest. Die Elastizität, die zusammen mit dem Hautturgor und dem Blutdruck als „mechanische Gewebsspannung“ für den lebenden Organismus außerordentlich wichtig ist, wird durch Kieselsäure ganz wesentlich erhöht.

Fassen wir den in drei Phasen verlaufenden fibrillenbildenden Prozeß kurz zusammen, so läßt sich sagen, daß die kolloidale Kieselsäure als hydrophiles Kolloid zusammen mit den stark hydratisierten Systemen der im Plasma befindlichen Eiweißkörper im Organismus ein Substrat bildet, in dem sich die Neubildung von kollagenen Fasern in der kolloiden Grundsubstanz des mesenchymalen Bindegewebes vollziehen kann. Damit ist aber die Fibrillenbildung weitgehend abhängig von der Anwesenheit der kolloidalen Kieselsäure und von physikalisch-chemischen Veränderungen im Blut und Gewebsplasma. Nach der Auffassung von seitherigen Untersuchern (*Nageotte*, *Doljanski* u. a.) kommen als Substrat für die Fibrillenbildung verschiedenartige Eiweißkomplexe in Frage, die sich unter dem Einfluß der Zelltätigkeit in kollagene Fasern umwandeln sollen. Wir möchten dieser Annahme gegenüber bei der Entstehung der Bindegewebsfaser ganz besonderes Gewicht auf die Anwesenheit von kolloidaler Kieselsäure legen, die zusammen mit den Eiweißkörpern des Plasmas den formbildenden Prozeß letzten Endes auslöst. Für die fibroplastische Wirkung der kolloidalen Kieselsäure glauben wir auf Grund dieser Anschauung eine Grundlage geschaffen zu haben.

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen mit reiner kolloidaler Kieselsäure geben aber auch noch auf Grund ihrer eben geschilderten Bedeutung für die Fibrillengenesse außerordentlich interessante Einblicke in die formale Pathogenese der interstitiellen Organerkrankungen, insbesondere der cirrhotischen Prozesse (z. B. Leber, Nieren und die frühzeitige Sklerose der endokrinen Organe, vor allem der Nebennieren).

Als die primäre Gewebsschädigung werden bei der Lebercirrhose bald die entzündlichen Veränderungen im interlobulären Gewebe, bald die Veränderungen an den Leberläppchen in den Vordergrund gestellt. Nach *Aschoffs* Anschauung dürfte die zeitliche Entwicklung der Gewebsveränderungen nach der Ätiologie der Cirrhose verschieden sein, d. h. bald die Zelldegeneration den primären Vorgang darstellen, bald die entzündliche Bindegewebswucherung primär oder gleichzeitig mit der Zelldegeneration auftreten. Wir haben die von uns mit absolut elektrolytfreiem Kieselsäuresol erzeugte Lebercirrhose mit allen charakteristischen Merkmalen bereits ausführlich beschrieben. Sie erfüllt sämtliche Forderungen, die *Rössle* an eine „Cirrhose“ stellt. Nach seiner Ansicht muß ein Parenchymverlust mit Regenerationsbildungen zusammen mit einem chronischen Entzündungsprozeß vorliegen, also eine gleichzeitige Schädigung am Mesenchym und Parenchym. Desgleichen konnten wir einen Umbau der Läppchenstruktur feststellen, der zu einer Verzerrung des Läppchengefüges geführt hat, worauf *Moon* in einer erweiterten Definition der Lebercirrhose ganz besonderen Wert legt.

Bereits im Jahre 1907 hat *Rössle* als erster auf die hohe Bedeutung der Endothelveränderungen der Lebercapillaren für die Erkennung des Wesens der akuten serösen Hepatitis hingewiesen, die er wiederum als Vorstufe für die sklerosierenden Prozesse in der Leber betrachtet. Diese Beobachtung können wir auf Grund unserer tierexperimentellen Ergebnisse voll und ganz bestätigen, wenn wir auch an die Deutung dieser Befunde in einigen Punkten von einem anderen Standpunkt aus als *Rössle* herangehen. Im Vordergrund des pathologischen Geschehens bei der Lebercirrhose steht für uns das Bindegewebe, das nach *Schade* als Leitungs- und Vermittlungsbahn zwischen Capillare und Parenchymzelle steht. Aus dieser Mittelstellung des mesenchymalen Bindegewebes ergeben sich zwanglos die Möglichkeiten für seine Schädigung mit allen ihren Weiterungen. Die allerhäufigste Ursache für eine Erkrankung des Bindegewebes wird von der Seite des Blutstromes aus ihren Ausgang nehmen, damit befinden wir uns in bester Übereinstimmung mit *Rössle*, nach dessen Ansicht primär die Schädigung am Capillarsystem, also am Mesenchym, einsetzt. Dagegen können wir uns spezifisch-epitheliotrope Noxen mit reinen Parenchymdegenerationen, abgesehen von der „biliären“ Lebernekrose, kaum vorstellen. Denn die parenchym-schädlichen Stoffe müssen, bevor sie an der Zelle angreifen können, das zwischengeschaltete Bindegewebe passieren. Das Bindegewebe, das ein wunderbares Regulierungssystem im Organismus nach *Schade* darstellt, ist in der Lage, die Schädlichkeiten auszugleichen, während die Parenchymzelle solche Eigenschaften nicht besitzt. Daraus folgt, daß die unausgleichbaren Schädigungen an der Parenchymzelle morphologisch früher in Erscheinung treten als beim Bindegewebe, dessen zweckmäßiger Aufbau schon weitgehend gestört sein muß, bevor eine derartige Veränderung mikroskopisch

sichtbar wird. Unter diesen Gesichtspunkten erscheint es uns viel wahrscheinlicher, daß die Parenchymschädigung erst sekundär hinzutritt. *Standenath* hat bereits darauf hingewiesen, daß irgendeine Störung im Zu- und Ableitungssystem als primäre Ursache leicht zu Schädigungen in den dazugehörigen Parenchymzellen führen kann. Zur Charakterisierung dieser innigen Verknüpfung von Parenchymzelle und umgebendem Bindegewebe, besonders im Hinblick auf den Stoffwechsel, faßte *Standenath* die beiden Gewebesysteme als Stoffwechseleinheit zusammen.

Für die wichtige Frage, ob eine primäre Parenchymschädigung ohne Mitbeteiligung des Bindegewebes eintreten kann, ist die Permeabilität der protoplasmatischen Grenzschicht der Zelle von grundlegender Bedeutung. Wir wissen, daß Lipide und damit auch lipidlösliche Stoffe unmittelbar in die Zelle eindringen können. Aber wir haben bereits bei der Erörterung der Fibrillengenese erwähnt, daß ein normal funktionierendes Bindegewebe über eine große Adsorptionsfähigkeit verfügt. Die negativ geladenen Eiweißkolloide der mesenchymalen Grundsubstanz sind ganz besonders befähigt die im Organismus positiv geladenen Lipide bei der Passage zu adsorbieren. Erst wenn das Bindegewebe zu einer weiteren Adsorption infolge Überlastung nicht mehr in der Lage ist, können Lipide in größerer Menge die protoplasmatische Grenzschicht der Zelle erreichen und passieren. Ein Bindegewebe aber in dem eben geschilderten, überlasteten Zustande weist keine normale Funktion mehr auf, da seine physiologische Filterwirkung zum Schutze der Zelle in Wegfall gekommen ist. Ein klassisches Beispiel hierfür sehen wir in den Lipoidspeicherkrankheiten, dem Morbus Gaucher und der *Niemann-Pickschen* Erkrankung, bei denen das Reticuloendothel im pathologischen Geschehen durchaus im Vordergrund steht. Aber selbst wenn eine elektive Schädigung des Parenchyms, was unter den eben ausgeführten Gesichtspunkten an Wahrscheinlichkeit sehr verliert, möglich wäre, so stände doch unserer Ansicht nach das Bindegewebssystem bei der formalen Pathogenese der Lebercirrhose im Brennpunkt des Interesses. Denn auch in diesem Falle wird das mesenchymale Gewebe von den pathologischen Stoffwechsel- bzw. Zerfallsprodukten des Parenchyms betroffen und schließlich geschädigt. Das Zustandekommen einer Lebercirrhose ist damit einzig und allein von der jeweiligen Funktionslage des Bindegewebes abhängig, d. h. ob das Mesenchym einigermaßen seine Stoffwechselfunktion unter den pathologisch veränderten Bedingungen, die ihrerseits wieder von der Seite des Blutstromes oder, wenn überhaupt möglich, von der Parenchymzelle her ihren Ausgang nehmen können, aufrecht erhalten kann. Daß tatsächlich die Reaktionsbreite des Bindegewebes, insbesondere der kolloiden Grundsubstanz, ein ausschlaggebendes Moment für die formale Pathogenese der Lebercirrhose ist, glauben wir am besten daraus entnehmen zu dürfen, daß ja, wie allgemein bekannt ist, nicht jede

Capillarschädigung und seröse Entzündung und auch nicht jede Parenchymschädigung zu cirrhotischen Prozessen in der Leber führen muß. Es muß also noch einen übergeordneten Faktor für einen Ausgleich geben, der eben in der Reaktionslage des Mesenchyms zu suchen ist. Die Lebercirrhose ist somit eine Erkrankung des Bindegewebes, die bei der Erschöpfung seiner normalen Funktionen eintreten muß (Erschöpfungssklerose *Siegmund*). Nach dieser Auffassung ist aber die Entwicklung von Bindegewebe (die feineren Vorgänge haben wir schon ausführlich bei der Fibrillengenese beschrieben) nicht kompensatorisch als Ersatz für die zugrunde gegangenen Leberzellen zustande gekommen, sondern die primäre Schädigung des Bindegewebes hat den Gewebeschwund verursacht.

Noch eine weitere Überlegung bestätigt unsere Auffassung aufs beste. Wieder sind es schöne Untersuchungen von *Schade*, die uns wertvolle Einblicke in die physikalisch-chemischen Veränderungen bei den physiologischen Alterserscheinungen vermitteln. Entsprechend dem gesetzmäßigen Verhalten der Kolloide treten auch beim „Altern“ in der kolloidalen Grundsubstanz des Bindegewebes Umwandlungen ein, die zu einer stetig fortschreitenden Abnahme der Dispersität führen, die teilweise sogar morphologisch in Erscheinung tritt. Ohne nun auf sämtliche von *Schade* angeführten Altersveränderungen einzugehen, möchten wir ganz besonders auf die verminderte Diffusionsdurchlässigkeit sowohl für echtgelöste Stoffe als auch für Kolloide hinweisen, ferner auf die Abnahme der Quellbarkeit und des Kolloidschutzes gegen Niederschlagsbildungen. Kolloide üben bekanntlich auf übersättigte echte Lösungen eine Schutzwirkung aus im Sinne einer Erhöhung der Löslichkeit. Je größer die Dispersität, um so größer ist im allgemeinen die Schutzwirkung. Daraus geht aber hervor, daß die Reaktionslage des alternden Bindegewebes wesentlich ungünstiger gestaltet sein muß. Ein älteres Individuum wird also einer Erkrankung des Bindegewebes viel leichter ausgesetzt sein. Damit steht aber die praktische Erfahrung in bester Übereinstimmung, da juvenile Lebercirrhosen im Vergleich zu den Cirrhosen des alternden Menschen doch sehr selten sind.

Wir sind aber auch in der Lage, für die bei Lebercirrhosen nie fehlende Milzvergrößerung experimentelle Grundlagen beizubringen. Schon nach 8 Tagen konnten wir bei einem Kaninchen, das insgesamt 20 ccm Siliquid intravenös verabreicht bekam, eine seröse Durchtränkung der Milzfollikel und des Pulpamaschenwerkes neben einer großzelligen Pulpahyperplasie feststellen. Daß es sich dabei tatsächlich um eine Vorstufe einer Milzfibrose handelt, beweisen die Ergebnisse unserer langfristigen Untersuchungen mit kolloidaler Kieselsäure. Da auch den übrigen von uns tierexperimentell erzeugten Organsklerosen eine seröse Entzündung stets vorangeht, halten wir uns ganz allgemein zu dem Schluß berechtigt, daß der Entwicklung eines sklerosierenden Bindegewebes in jedem Falle

eine seröse Entzündung vorangehen muß, was aber nicht in sich schließt, daß eine seröse Entzündung unbedingt eine Sklerosierung zur Folge hat.

Um nun zum Schlusse nochmals zum Ausgangspunkt unserer Untersuchungen zurückzukehren, sei der Hinweis gestattet, daß wir die massenhafte Neubildung von Bindegewebsfasern bei der Silikose und Asbestose auf die Bildung kolloidaler Kieselsäure aus den Quarzpartikelchen bzw. den Asbestnadeln im Organismus zurückführen, die ihrerseits komplizierte Veränderungen im Blut und Gewebeplasma, wie wir sie eben im Tierexperiment nach der Zufuhr von reiner kolloidaler Kieselsäure beschrieben haben, auslöst. *Der faserbildende Prozeß ist also an das Vorhandensein von kolloidaler Kieselsäure gebunden.* Ferner können wir ganz allgemein sagen, daß alle die Silikate, bei denen ein Lösungsprozeß zu kolloidaler Kieselsäure in größerer Menge im Organismus möglich ist, zwangsläufig zu einer Bindegewebsneubildung führen müssen. Voraussetzung hierfür ist allerdings, daß die kolloidale Kieselsäure noch aktiv ihre fibroplastische Wirkung entfalten kann. Treten nämlich beim Zerfall von kieselsäurehaltigem Gesteinsmaterial positiv geladene kolloidale Stoffe auf, die entweder von der Kieselsäure absorbiert werden, und das einzelne negativ geladene Kolloidteilchen wie eine Hülle umgeben und entladen oder gar eine schwer angreifbare Verbindung eingehen, so ist der schädigende Faktor bei der Silikose, nämlich die negativ geladene freie kolloidale Kieselsäure unschädlich gemacht und es wird deshalb nicht zu silikotischen Veränderungen kommen. Daß dabei von teilweiser bis zu völliger Ausschaltung der kolloidalen Kieselsäure alle Zwischenstufen möglich sind, ist selbstverständlich. Diese Gedankengänge sind unserer Ansicht nach aber besonders wichtig für die Beurteilung der tierexperimentellen Untersuchungen von *Giese*. Er fand, daß nach der Injektion von Tonstaub keine Fibrose, wie sie nach Zufuhr von Quarz entsteht, beobachtet werden kann. Sofern überhaupt eine Lösung des Tones eintritt, die *Giese* nicht für erwiesen erachtet, ist zu bedenken, daß kleine Mengen der negativ geladenen kolloidalen Kieselsäure durch gleichzeitig vorhandene positiv geladene Aluminiumhydroxydteilchen an der Entfaltung ihrer fibroplastischen Wirkung gehindert werden. Dies gilt aber für alle Silikate. Für den Fall, daß tatsächlich die Lösung eines Silikates eintritt, wird man also den vorhandenen Kationen ganz besondere Aufmerksamkeit schenken müssen. Tierexperimentelle Untersuchungen, über die an anderer Stelle berichtet werden soll, haben uns auch bereits gezeigt, daß die fibroplastische Wirkung der kolloidalen Kieselsäure durch gleichzeitige Zufuhr von positiv geladenem Aluminiumhydroxydsol aufgehoben werden kann.

Zu der Auffassung, daß der Schädigungsfaktor bei der Silikose die kolloidale Kieselsäure ist, kann *Giese* sich bis heute nicht offen bekennen. Er nimmt vielmehr „komplizierte Vorgänge“ an den Staubteilchen an,



denen der zur Zellnekrose und Hyalinisierung führende Einfluß zuzuschreiben ist. Über die Natur dieser Vorgänge kann er aber begreiflicherweise bisher nichts Sicheres aussagen. Demgegenüber müssen wir feststellen, daß durch unsere Untersuchungen eindeutig die kolloidale Kieselsäure als Schädigungsfaktor bei der Silicose nachgewiesen ist. Unsere Auffassung steht aber nicht allein da, sondern wir befinden uns in diesem Punkte in bester Übereinstimmung mit *Beger*. Er betont nämlich in seinen neueren Arbeiten ebenfalls die Schädlichkeit der kolloidalen Kieselsäure für den Organismus, während er in seiner ersten Arbeit über die Asbestose der gelösten Kieselsäure keine Bedeutung für die Pathogenese zuerkannt hat.

Endlich wären noch einige Worte zu sagen zu der verschiedenartigen Ausbreitung der Fibrose bei der Asbestose und Silicose. Während wir bei der Asbestose eine diffuse Fibrose, so wie wir sie im Tierexperiment nach Zufuhr von kolloidaler Kieselsäure oben beschrieben haben, feststellen können, sehen wir bei der Silicose eine herdförmige Anordnung des Bindegewebes im „silikotischen Knötchen“ und der silikotischen Schwiele. Für diese verschiedenartige Gruppierung der kollagenen Fasern bei der Silicose spielt unserer Ansicht nach noch ein mechanisches Moment eine bedeutsame Rolle. Durch die massenhafte Ablagerung von Quarzpartikelchen, die sich bei ihrem Abtransport ganz besonders in den Lymphbahnen und weiterhin in den Lymphknoten festsetzen, kommt es zu einer Abflußbehinderung oder gar zu einer vollständigen Blockierung und Verödung. So entstehen herdförmige Gewebsschnitte mit ganz besonders hohen Konzentrationen von kolloidaler Kieselsäure, die dann letzten Endes zum silikotischen Granulom führen. Bei der Asbestose aber haften selbst die kleinsten Teilchen infolge ihrer Nadelform viel stärker in dem Lungengewebe. Dadurch erfolgt aber der Abtransport über die Lymphwege in den Lymphknoten in weit geringerem Maße als bei der Silicose. Eine Verödung der Lymphbahnen und eine völlige Verschwielung eines Lymphknoten, so wie wir sie bei der Silicose häufig beobachtet haben, haben wir bis jetzt jedenfalls bei der Asbestose nicht nachweisen können. Diese Feststellung hat aber zur Folge, daß die gelöste Kieselsäure ohne Widerstand frei ins Gewebe diffundieren kann, da ihrer Ausbreitung keine verödeten Lymphbezirke hemmend entgegenreten. Die gelöste Kieselsäure erreicht deshalb bei der Asbestose niemals die hohen Konzentrationen wie in den umschriebenen silikotischen Knötchen.

Aufschlußreich im Hinblick auf den Schädigungsfaktor bei der Silikose erscheinen uns aber auch tierexperimentelle Untersuchungen mit kolloidaler Kieselsäure zusammen mit Quarzsand, die ebenfalls seit mehreren Monaten bei uns durchgeführt werden. Bis jetzt können wir schon mit Sicherheit feststellen, daß die Ausbildung von silikotischen Veränderungen durch diese kombinierte Zufuhr zeitlich erheblich

beschleunigt wird. Wir buchen dies als weitere Stütze für unsere Ansicht, daß die kolloidale Kieselsäure tatsächlich als Schädigungsfaktor bei der Steinstauberkrankung anzusehen ist und letzten Endes zur Fibrose führt.

### Literaturverzeichnis.

- Beger*: Virchows Arch. **290**, 280 (1933); **293**, 530 (1934). — *Med. Klin.* **1934**, 1222 u. 1258. — *Doljanski u. Roulet*: Virchows Arch. **291**, 260 (1933). — *Donnan*: Z. Elektrochem. **17**, 572 (1911). — *Donnan and Allemand*: J. chem. Soc. Lond. **105**, 1941 (1914). — *Giese*: Beitr. path. Anat. **94**, 5 (1935). — *Graham*: Ann. Chem. **121**, 1 (1862); **123**, 529 (1864); **125**, 65 (1865). — *Gonnermann*: Hoppe-Seylers Z. **99**, 255 (1917). — *Biochem. Z.* **94**, 165 (1919). — *Gye u. Purdy*: Brit. J. exper. Path. **5**, 238 (1924). — *Herringa u. Lohr*: Bull. Histol. appl. **3**, 125 (1926). — *Anat. Anz.* **72**, Erg.-H. — Verh. dtsch. anat. Ges. **1931**, 123. — *Kochmann*: Biochem. Z. **223**, 243 (1930). — *Koppenhöfer*: Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg. **6**, 18, 38 (1935). — *Kühn*: Die Kieselsäure. Stuttgart 1926. — *Lehmann u. Meesmann*: Pflügers Arch. **205**, 209 (1924). — *Klin. Wschr.* **1924 I**, 1028. — *Maximow*: Zbl. Path. **43**, 150 (1928). — *Mills, R. G.*: Amer. J. Hyg. **8**, 491 (1926). — *Moon*: Klin. Wschr. **1934 II**, 1489 u. 1521. — *Nageotte*: C. r. Soc. Biol. Paris **79**, 1127 (1916); **82**, 277 (1919); **87**, 147 (1922); **87**, 439 (1922); **96**, 172, 464, 828, 1268; **97**, 559 (1927); Ann. d'Anat. path. **8**, No 1 (1931). — *Nageotte et Grayon*: Archives de Biol. **41**, No 1 (1930). — *Schade*: Molekularpathologie der Entzündung. Dresden: Theodor Steinkopff 1935. — *Schultz, H.*: Dtsch. med. Wschr. **1903 I**, 673. — *Pflügers Arch.* **89**, 112 (1902). — **131**, 447 (1910); **144**, 346 (1912). — *Siegmund*: Verh. dtsch. path. Ges. Rostock **1934**. — *Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg.* **6**, 1 (1935). — *Tschopp, E.*: Inaug.-Diss. Basel 1925.