

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln
[Direktor: Prof. Dr. *E. Leupold*].)

Organveränderungen bei parenteraler Zufuhr von Eiweiß- und Nichteiweißkolloiden.

Von
H. Heinlein.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(*Eingegangen am 18. Februar 1937.*)

1. Einleitung.

Ich habe vor einiger Zeit über die Veränderungen berichtet, die die Bluteiweißkörper erleiden, wenn man längere Zeit Eiweißkolloide parenteral zuführt oder auch andere Kolloide, die als Speichersubstanzen seit langem bei Untersuchungen über das Reticuloendothel Verwendung finden. Diese Veränderungen verhielten sich bei den so verschiedenartigen Stoffen durchaus gleichsinnig so, daß eine erhebliche Vermehrung der hochmolekularen Anteile die Folge war bei einer nur geringen Abnahme der niedermolekularen, im ganzen also eine wesentliche Vermehrung des Gesamteiweißes. Es erhob sich nun die Frage, welche morphologischen Veränderungen diese verschiedenen Stoffe hervorrufen möchten, ob vielleicht nicht gewisse gleichsinnige Organveränderungen den funktionellen Veränderungen zugrunde lagen.

Der Gedanke, daß so verschiedenartige Stoffe ähnliche morphologische Veränderungen hervorrufen sollen, mag zunächst absurd erscheinen, aber wir wissen ja aus den Untersuchungen von *Weichardt* u. a. über unspezifische Therapie, daß der therapeutische Effekt bei Zufuhr von Eiweißstoffen und von Metallen ein ganz ähnlicher ist. *Weichardt* spricht daher die Ansicht aus, daß das Gemeinsame der Wirkung in der Entstehung von Spaltprodukten zu sehen sei.

Weiterhin sei hier erwähnt, daß *Hanzlik* und *Karsner* durch intravenöse Injektion der verschiedenartigsten Stoffe, die nichts mit Eiweiß zu tun hatten, anaphylaxieähnliche Zustände hervorrufen konnten.

Mit den Organveränderungen durch Eiweißstoffe haben sich eine Reihe von Untersuchern befaßt, so, um nur einige Namen zu nennen, *Sieg mund*, *Dietrich*, *Rössle*, *Leupold*, *Gerlach*, *Klinge*, *Vaibel*, *Apitz*, *Masugi* u. a. m.

Ich möchte hier nicht auf Einzelheiten der verschiedenen Arbeiten eingehen, sondern nur zunächst die einzige Tatsache feststellen, daß es ihnen allen gelungen ist, durch parenterale Zufuhr von artfremdem Eiweiß mehr oder weniger starke Organveränderungen bei ihren Versuchstieren hervorzurufen. Die morphologischen Veränderungen, die

von den Genannten erzielt wurden, waren kurz gesagt in erster Linie Bindegewebs-Gefäßschäden bei zurücktretenden Parenchymveränderungen. Diese Veränderungen am Gefäß-Bindegewebsapparat, die ihre besondere morphologische Charakteristik besitzen, betrachtet man heute wohl allgemein als allergisch-hyperergische. Dabei scheint die Art der verwendeten Eiweißstoffe für den Erfolg unwesentlich zu sein, da man mit lebenden und toten Kulturen der verschiedensten Bakterien, mit Serum der verschiedensten Tierarten und auch noch mit verschiedenen anderen Eiweißstoffen wohl quantitativ differierende, aber qualitativ im wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse erzielte.

Hält man daran fest, daß diese Veränderungen allergisch-hyperergische sind, die nur mit artfremdem Eiweiß erzielt werden können, so ist es allerdings einigermaßen schwierig, die ganz ähnlichen Veränderungen, die nach parenteraler Zufuhr von arteigenem Eiweiß eintreten, zu erklären. Denn nach den Untersuchungen von *Jelin*, sowie von *Letterer* und *Geißendörfer* kann kaum ein Zweifel darüber bestehen, daß es gelingt, durch Zufuhr von arteigenem bzw. körpereigenem Serum ganz ähnliche morphologische Veränderungen hervorzurufen wie durch artfremdes Serum, und *Letterer* hat daraus den folgerichtigen Schluß gezogen, daß die allergisch-hyperergische Entzündung sich nicht grundsätzlich von der gewöhnlichen Entzündung unterscheidet, sondern nur quantitativ abgeändert ist.

2. Veränderungen durch Eiweißstoffe.

Wenn ich nun dazu übergehe, die Ergebnisse meiner Versuche zu schildern, so habe ich nicht die Absicht, ausführlich eine Beschreibung zu wiederholen, die von so vielen Untersuchern schon gegeben wurde, sondern ich möchte mich im wesentlichen darauf beschränken, die Besonderheiten wiederzugeben.

Als Eiweißstoffe verwendete ich Caseosan, Pferdeserum und abgetötete Shigakulturen, die ich den Kaninchen zu varierten Zeiträumen und verschieden langer Versuchsdauer in die Ohrvenen injizierte.

Das Versuchsergebnis war grundsätzlich in allen Versuchen das gleiche. Immer fanden sich Zeichen von Parenchymenschäden, von denen vor allem die Leber und das Herz betroffen wurden. In der Leber waren die Zellen durchweg groß und geschwollen, ihr Protoplasma schien wie ausgelaugt, oft in einzelnen Tröpfchen ausgefallen zu sein; die Kerne waren meist gut erhalten. Daneben fanden sich aber doch auch gelegentlich kleinere und größere Nekrosen, letztere besonders bei einem mit abgetöteten Shigakulturen behandelten Tier. Hier waren große herdförmige Nekrosen vorhanden, die geradezu an Eklampsie erinnerten; der Bau der Leberzellbalken war dabei vollständig erhalten, nur die Kerne waren zugrunde gegangen und das Protoplasma zu einer voll-

kommen homogenen Masse verschmolzen. Bei der Kongorotreaktion färbten sich diese nekrotischen Partien tiefrot (Abb. 1).

Außer der Leber betraf die Parenchymenschädigung vor allem noch den Herzmuskel. Hier waren die Muskelfasern herdförmig verfettet, manche wieder wie fein bestäubt, ohne daß Fett nachzuweisen war; an anderen Stellen fand sich ein herdförmiger Faserzerfall, wobei manchmal schon jugendliches Granulationsgewebe zwischen den zerfallenen Muskelfasern nachzuweisen war.

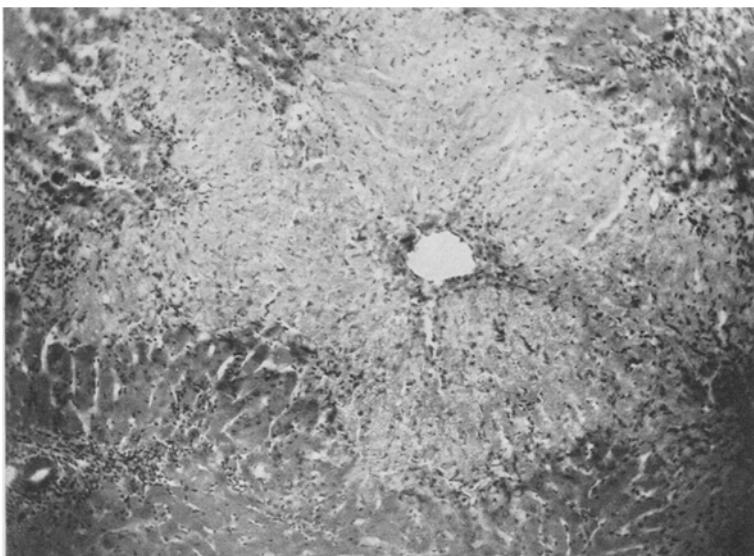


Abb. 1. Lebernekrose.

Aber viel wesentlicher als diese rein degenerativen Veränderungen waren nun die Vorgänge exsudativer und proliferativer Natur, die sich am Mesenchym abspielten. So fand sich fast regelmäßig die Wucherung der subendothelialen Zellschicht im Endokard, die von Siegmund so oft beschrieben worden ist. In der Regel handelte es sich um eine herdförmige Vermehrung dieser Zellen, die dann polsterartig das Endothel vorbuckelten; gelegentlich erstreckte sich diese Schicht gewucherter Zellen aber auch ein größeres Stück unter dem Endothelbelag hin. Ihrem Aussehen nach glichen diese Zellen durchaus Histiocyten, und ich möchte Siegmund darin beistimmen, daß sie sich von der subendothelialen Mesenchymschicht herleiten.

Ganz ähnliche Zellwucherungen findet man nun auch in ausgedehntem Maße unter dem Endothel der Gefäße. Die subendothiale Schicht schwoll dabei manchmal zu riesigen Polstern an, über denen sich das Endothel vorbuckelte, an kleineren Stellen wohl auch abgelöst war.

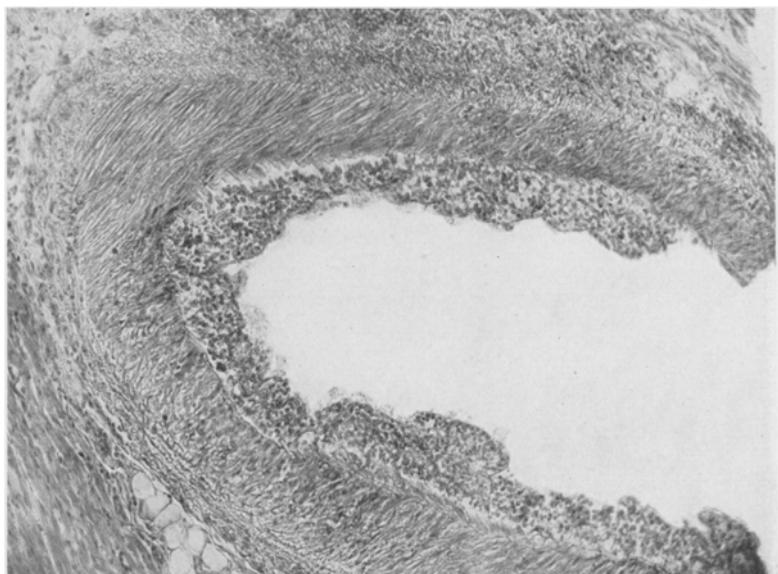


Abb. 2. Subendotheliale Zellvermehrung in Herzarterie.

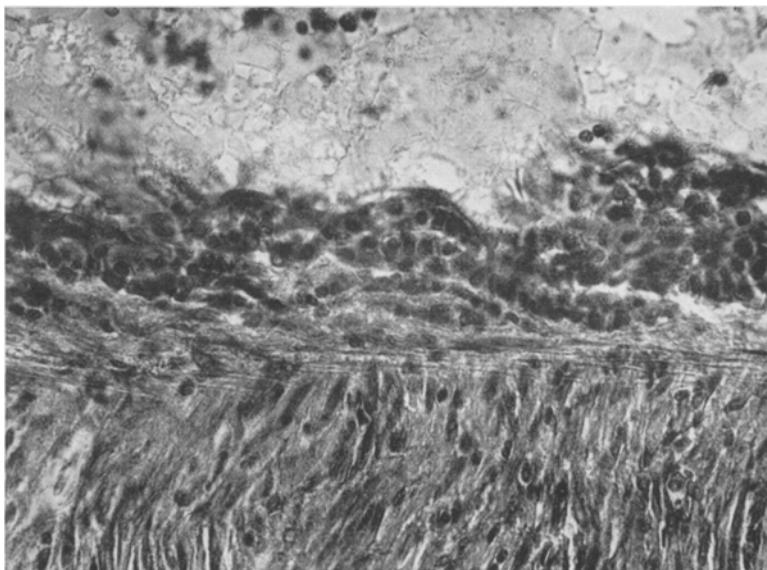


Abb. 3. Vergrößerter Ausschnitt von Abb. 2.

Diese Veränderungen gleichen aufs Haar denjenigen, die *K. Spang* in seiner Arbeit „Über die Gefäßveränderungen bei der tuberkulösen

Meningitis“ beschrieb. Wie dort bestanden auch hier die Zellpolster aus denselben zelligen Elementen, in der Hauptsache Histiozyten unter Beimengung einzelner Blutzellen. Solche subendotheliale Zellpolster fanden sich vor allem in den Gefäßen von Herz und Lunge (Abb. 2 und 3).

Aber es war dies nicht die einzige Art der Gefäßveränderung, denn außerdem sah man noch dicke Zellmantel um die Gefäße, bzw. in der Adventitia der großen Gefäße gelegen, aus den gleichen Elementen wie

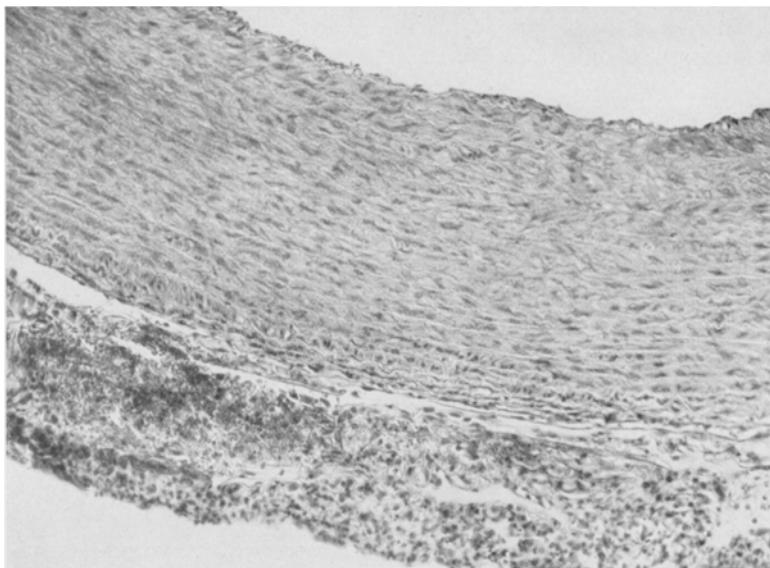


Abb. 4. Zellvermehrung in der Adventitia der Aorta.

die subendotheliale Zellwucherung zusammengesetzt (Abb. 4), man sah eine Ablagerung fibrinoider Substanz in der subendothelialen Schicht kleiner Gefäße, eine mehr oder weniger hochgradige Verquellung der Media, manchmal auch eine Wucherung der Endothelien selbst, die dann thrombenähnlich das Gefäßlumen verstopften. Diese Gefäßschädigungen bedingten natürlich wieder mehr oder weniger hochgradige Parenchymenschäden, von denen schon die Rede war, wie myomalacische Herde im Herzen, Nekrosen in der Leber und, was besonders auffiel, zahlreiche Schrumpfherde in den Nieren.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von *K. Spang* betreffen die von mir gefundenen Gefäßveränderungen also nicht nur die subendotheliale Schicht, sondern alle Schichten der Gefäßwand, so daß man wohl von einer Panarteriitis sprechen kann. Dabei ist allerdings der Grad der Beteiligung der einzelnen Gefäßwandschichten ein höchst

wechselnder. Der Vergleich mit der Periarteriitis nodosa drängt sich unwillkürlich auf. Der Gedanke, daß es sich beim Krankheitsbild der Periarteriitis nodosa um eine allergisch-hyperergische Gefäßerkrankung handelt, ist ja schon oft geäußert worden, und es scheint mir hier ein neuer experimenteller Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung geliefert zu sein. Besonders naheliegend ist der Gedanke der Periarteriitis nodosa bei den Nierenveränderungen, denn hier fallen immer wieder die Erkrankungen einzelner Gefäße in der oben geschilderten Weise auf, um die herum man dann kleinere und größere Schrumpfherde sieht. Eine diffuse Erkrankung der Nieren dagegen im Sinne einer diffusen Glomerulitis ist nicht festzustellen.

Es ist also ganz augenscheinlich, daß längerdauernde parenterale Zufuhr von Eiweißkörpern in erster Linie eine Schädigung des Gefäß-Bindegewebsapparates macht und daß hier wiederum die Schädigung der Gefäße durchaus im Vordergrund steht. Man wird natürlich fragen müssen, wie diese Veränderung zustande kommt und, wenn man sich nicht mit der Definition dieser Veränderungen als allergisch-hyperergischer begnügt, sondern dem kausalen Geschehen auf den Grund zu gehen versucht, so wird man nicht an der Frage vorbeigehen können, ob nicht bei der Zufuhr von Eiweißkörpern Stoffe entstehen, die in erster Linie eine Wirkung auf die Gefäße besitzen. Ich habe in meiner Arbeit „Chronische Histaminvergiftung und Entzündung“ diese Fragen bereits eingehend erörtert, so daß ich mich hier damit begnügen kann, nochmals festzustellen, daß meines Erachtens es nicht die hochmolekularen Eiweißkörper sind, die den Hauptteil der Veränderungen im allergisch-hyperergischen Geschehen verursachen, sondern niedermolekulare Stoffe, die in erster Linie auf die Gefäße wirken. Ich habe als einen dieser Stoffe das Histamin wahrscheinlich gemacht und gezeigt, daß die Organveränderungen bei der chronischen Histaminvergiftung ganz ähnlich denen der allergisch-hyperergischen Entzündung sind. Wenn *K. Spang* in der oben zitierten Arbeit sagt, daß die Ursache für die Wucherung der subendothelialen Zellschicht wohl in Veränderungen der Kreislaufverhältnisse und der Permeabilitätsverhältnisse zu suchen sei, die zur Anhäufung von Spaltprodukten führe, so ist hier einer ganz ähnlichen Meinung Ausdruck gegeben, nur daß eben nicht gesagt ist, wodurch die Kreislaufänderung und die Permeabilitätsänderung hervorgerufen wird. Weiter sei hier nur kurz gestreift, daß *Nordmann* die obliterierende Endarteritis und das Wachstum des Granulationsgewebes mit Kreislaufveränderungen erklärt. Ich werde in einer späteren Arbeit noch zeigen, daß auch noch andere kreislaufwirksame Stoffe, die im Organismus entstehen, ganz ähnliche Veränderungen hervorrufen können wie das Histamin.

3. Veränderungen durch kolloidale Metalle und Metalloide.

Die Stoffe, die hier zur Verwendung kamen, waren Trypanblau, Thorotrast, Elektrokupfer, Wismutdiasporal und Siliqid. Es zeigte sich dabei, wie dies ja von vornherein wahrscheinlich war, daß die Wirkung dieser chemisch so verschiedenen Stoffe keine gleichmäßige war, daß aber doch gewisse Veränderungen immer wiederkehrten.

Beginnen wir mit Trypanblau, so waren bei Tieren, die 5—10 ccm intravenös bekamen, so gut wie gar keine Veränderungen vorhanden. Bei Tieren dagegen, die über viele Wochen hin größere Dosen zugeführt bekamen, sah man eine Beteiligung von Zellen an der Speicherung, die sonst davon frei blieben, wie dies schon *Siegmund* geschildert hat. So fanden sich um die Gefäße des Herzmuskels herum mehr oder weniger dichte Infiltrate von Lymphocyten und Histiocyten, wobei letztere dicht mit Trypanblau beladen waren. Sowohl die Endothelien des Endokards als auch die Gefäßendothelien waren an der Speicherung beteiligt. Unter dem Endothel des Endokards war eine Zellvermehrung wahrzunehmen, die manchmal nur herdförmig angeordnet war und dann das Endothel knopfartig vorbuchte, manchmal aber auch in größerer Ausdehnung sich unter dem Endothel hinzog. Diese Zellen bestanden einmal aus kleineren dunklen runden Zellen, die wohl Lymphocyten waren, aber auch größeren runden und ovalen Zellen, die sich wohl von dem subendothelialen Mesenchym lagen ableiten. Ganz ähnliche Zellvermehrungen fanden sich auch unter dem Endothel einzelner Gefäße sowohl im Herzen als auch in Lunge und Leber. In der Leber waren die Capillarendothelien vollgepflastert mit Farbstoffteilchen, aber auch mit Eisen und Trümmern roter Blutkörperchen, ein Zeichen, daß es bei so starker Speicherung zu einem starken Blutzerfall kommt, wie das ja von der Trypanblauanämie bekannt ist. Die Endothelien waren infolge dieser starken Speicherung oft riesig gebläht. Riesenzellenbildungen waren häufig. Aber auch die Leberzellen selbst enthielten Farbstoffkörnchen. Es wäre nun falsch, zu glauben, daß eine solche starke Speicherung das Organ ungeschädigt ließe. Wenn man genau zusieht, so bemerkt man nämlich, daß das Endothel der Zentralvenen sowohl als auch der Capillaren vielfach abgehoben ist, daß es zu Plasmaaustritten in den pericapillären Lymphraum gekommen ist. Vielfach sieht man von Endothel überhaupt nichts mehr und die Capillaren angefüllt von Plasma. Nicht selten sind kleine Nekrosen vorhanden, zum Teil auch hämorrhagischer Natur.

Auffallend gering sind die Organveränderungen nach Injektionen von Thorotrast. Über Spätveränderungen haben *Lauche* und *Naegeli* berichtet, so daß es unnötig ist, hier weiter darauf einzugehen.

Ganz besonders schwer sind nun die Veränderungen durch Elektrokupfer. Nach den Untersuchungen von *Jancsó*, der das Elektrokupfer zur Blockierung des Reticuloendothels empfahl, soll es selektiv auf das

Reticuloendothel wirken. Wenn nun auch nach neueren Untersuchungen (*Letterer*) von einer solchen Selektivität nicht die Rede sein kann und das Reticuloendothel zweifellos nicht gleichmäßig und vollständig geschädigt werden kann, so ist andererseits doch auch kein Zweifel möglich, daß die Schädigung des Endothels im Vordergrund steht.

Die Wirkung des Elektrokupfers ist dabei sehr verschieden, je nachdem, ob man große Dosen verabfolgt oder kleine. Nach Zufuhr großer Kupfermengen sieht man in der Leber schwerste Nekrosen, die zum großen Teil hämorrhagisch durchsetzt sind. Wenn man diese Nekrosen an ihrer Peripherie genauer untersucht, so zeigt sich das Endothel abgehoben und im pericapillären Lymphraum ausgetretenes Eiweiß mit einzelnen roten Blutkörperchen, so daß man daraus den Eindruck gewinnt, daß es sich um eine primäre Schädigung der Endothelien handelt, die zu größerer Durchlässigkeit der Gefäßwand führt und weiter zu einer Parenchymsschädigung im Sinne der *Schürmannschen* Dysorie. In den nicht nekrotischen Leberpartien sind die Capillaren vollgepfropft mit Zellen, die hauptsächlich aus Lymphocyten und jugendlichen Leukozyten, auch vielen Riesenzellen bestehen.

Die Milz ist groß, die Sinus weit und angefüllt mit roten und weißen Blutkörperchen, abgelösten Reticuloendothelien und vielen Riesenzellen. Außerdem ist eine deutliche Wucherung der Reticulumzellen vorhanden.

In Herz, Lunge und Niere sind es in erster Linie Gefäßschädigungen, die das mikroskopische Bild beherrschen. So sind die kleinen Kranzschlagaderäste oft nur herdförmig, oft aber auch im ganzen Umfang hyalinisiert, die Capillaren sind mit Plasma ausgefüllt, oft ist Plasma ausgetreten. Mit Faserfärbungen läßt sich eine deutliche Vermehrung der kollagenen Fasern nachweisen, und wenn die Versuchstiere nicht allzu rasch eingehen, auch kleinste Schwülen.

In den Lungen sind kleine Arterien und Venen eingescheidet von Lymphocytenmänteln, denen einzelne eosinophile Zellen beigemengt sind. Die Wand der Arterie ist dabei stark aufgelockert, das Endothel zum Teil abgelöst.

Besonders auffallend aber sind die Gefäßveränderungen in den Nieren. Hier finden sich sowohl subendothiale als auch perivasculäre dicke Zellhaufen aus Lymphocyten und Histiocyten an Arteriolen und kleinen Venen. Manchmal ist auch die ganze Gefäßwand zellig durchsetzt. Aber auch die Glomeruli bleiben nicht unbeteiligt: Die Glomeruluschlingen sind fast blutleer, gebläht, der Kapselraum enthält viel fädiges Eiweiß, manchmal sind auch die Kapselepithelien gewuchert. Als Folge der Gefäßveränderungen sind wohl auch die kleinen Schrumpfherde in der Rinde anzusehen.

Wenn man nun nicht so große Kupfermengen zuführt, an denen die Tiere in der Regel in kurzer Zeit eingehen, sondern kleinere, bei

denen sie wochenlang im Versuch bleiben, so sind naturgemäß auch die Organveränderungen wesentlich geringere. Man findet in der Leber noch eine deutliche Capillaritis mit Zellansammlungen, aber diese Zellhaufen sind nicht mehr so diffus verteilt, sondern mehr herdförmig und weniger dicht. Auch die Endothelabhebung ist an einzelnen Capillaren noch sehr gut zu bemerken, so daß man den pericapillären Lymphraum breit klaffen sieht und in ihm fädiges Eiweiß. Meist sind an diesen Stellen die Leberzellbalken wesentlich verschmälert, die Zellen oft wie angenagt, die Kernfärbung deutlich verschlechtert, häufig ganz aufgehoben. Eine deutliche Faservermehrung ist in der Leber nicht vorhanden, um so deutlicher ist sie dagegen im Herzmuskel, wo man vor allem perivasculär eine Fibrose wahrnehmen kann, so daß man den Eindruck gewinnt, die Fasern seien in dem ausgetretenen Plasma entstanden. Die kleinen Kranzschlagaderäste sind schwer geschädigt, die Gefäßwand zellig durchsetzt, das Endothel abgehoben. In der Lunge zeigen sich vor allem deutliche Plasmaaustritte in die Intima, und auch die Media ist stark aufgelockert und von Plasma durchsetzt.

Beim kolloidalen Wismut liegen grundsätzlich die gleichen Verhältnisse vor, so daß ich mir eine Wiederholung ersparen kann. Während nun bei Kupfer und Wismut schon verhältnismäßig kleine Dosen in relativ kurzer Zeit zu schweren Organveränderungen führten, war dies anders beim Siliqid. Hier zeigt sich besonders deutlich die Abhängigkeit der Wirkung von Menge und Zeit. Große Dosen, in relativ kurzer Zeit intravenös injiziert, rufen in der Leber schwerste Nekrosen hervor. Hierbei sieht man besonders deutlich am Rande der Nekrosen, daß die Capillaren ungewöhnlich stark erweitert sind, daß die Endothelien abgehoben sind und daß in die pericapillären Lymphräume Eiweiß ausgetreten ist. Man gewinnt daraus den Eindruck, daß der Prozeß mit dieser Endothelabhebung und mit Eiweißaustritt beginnt, und daß daraus sich die übrigen Schäden herleiten. Sonst sind die Capillaren in der Leber noch überfüllt mit Zellen, die teils Blutzellen sind, teils gewucherte Endothelien, teils Unmassen von Riesenzellen.

Auch im Herzmuskel zeigen sich schwere Schädigungen in Form von frischen Nekrosen und von etwas älteren Erweichungsherden, die bereits in bindegewebiger Organisation begriffen sind. Die Milz bietet das Bild einer kräftigen Speicherung mit großen Follikeln, mit Vermehrung der Pulpazellen, mit weiten Sinus, die mit Blutzellen und abgelösten Endothelien gefüllt sind. Funktionell ergibt die Beobachtung solcher Tiere, wie ich schon früher berichtete, gewaltige Verschiebungen im Bluteiweißbild mit beträchtlicher Zunahme des Gesamteiweißes und vor allem der grobdispersen Anteile (Fibrinogen). Der Reststickstoff steigt auf ein Mehrfaches des Ausgangswertes. Daß es sich bei der Eiweißvermehrung um eine wirkliche Zunahme und nicht etwa nur um eine Eindickung infolge von Wasseraustritt handelt, das geht aus der

Verfolgung des Blutbildes hervor. Würde eine Eindickung vorliegen, so müßte man eine Vermehrung der Erythrocyten erwarten. Tatsächlich ist aber das Gegenteil der Fall. Die roten Blutkörperchen sinken von 5—6 Millionen auf rund 3 Millionen, das Hämoglobin von 80% auf 70%. Es handelt sich also hierbei um eine toxische Schädigung, die anscheinend nicht nur die Erythrocyten des strömenden Blutes, sondern auch die Blutbildungsstätten trifft, da auch die Leukocytenanzahl von 7000—9000 auf etwa 3000 absinkt bei gleichzeitiger Rechtsverschiebung. Dem Blutzerfall entsprechend findet man reichlich Eisen abgelagert in Milz und Leber. Der schweren Schädigung entspricht auch die rapide Abmagerung, die, wie sich leicht nachweisen läßt, bedingt ist durch die Einschmelzung der peripheren Fettdepots und die Fettwanderung in die parenchymatösen Organe.

Ganz anders liegen nun die Dinge, wenn man kleine Dosen in relativ großen Abständen injiziert, wie dies bei Tieren der Fall war, denen ich etwa 2 ccm wöchentlich zuführte. Dann sieht man auch bei Versuchen von monatelanger Dauer an den Organen relativ geringe Veränderungen: An der Leber eine geringe Protoplasmaschädigung, wobei die Leberzellen wie ausgelaugt erscheinen. Außerdem enthalten die Lebercapillaren meist reichlich weiße Blutkörperchen, abgelöste Endothelzellen und Riesenzellen. Die Milz ist in der Regel etwas vergrößert und zeigt mikroskopisch große Lymphknötchen und weite blutgefüllte Sinus. Um Gefäße der *Glissonschen Kapsel*, sowie von Herz und Niere sieht man oft kleinere und größere Infiltrate. Funktionell zeigten diese Tiere wohl eine geringe Vermehrung des Bluteiweißes, aber längst nicht in dem Maße wie bei den großen Mengen, der Rest-N veränderte sich kaum, als Zeichen, daß der Eiweißzerfall nur gering war. Im Blutbild waren nur minimale Veränderungen festzustellen.

Es ergibt sich daraus, daß sehr große Dosen schwere Organveränderungen hervorrufen, die in Kürze den Tod des Versuchstieres herbeiführen. Demgegenüber steht die Erfahrung, daß kleine Mengen in zu großem Intervall zugeführt keine oder nur geringe Veränderungen setzen. Es bedarf also, wenn man chronische Veränderungen erzielen will, einer ganz bestimmten Dosierung. Mir erwies sich am günstigsten eine Menge, die 5—10 ccm pro Woche betrug, wobei ich in der Regel nicht täglich, sondern 2 mal in der Woche injizierte. Wenn man diese Injektionen lange Zeit fortsetzt, so stellen sich schließlich schwere chronische Organveränderungen ein.

Daß die Organveränderungen in ihrer Ausbildung sehr wesentlich abhängig sind von der Menge und Zeit, darauf haben bereits früher *Gye* und *Purdy* und neuerdings *Koppenhöfer* in einer Arbeit aus dem *Siegmundschen Institut* hingewiesen. Vor allem *Koppenhöfer* beschreibt sehr eingehend diese Veränderungen, von denen vor allem Leber, Milz und Herzmuskel betroffen werden, wobei aber auch die anderen Organe

nicht unbeteiligt sind. Am auffallendsten sind die Schädigungen der Leber, die schließlich zu einer mehr oder weniger schweren Cirrhose führen. Ich kann dies durchaus bestätigen. Bereits nach 8wöchiger Behandlung zeigt sich das Lebergewebe hochgradig gestört. Man sieht die Capillaren angefüllt mit Lymphocyten, Riesenzellen, Fibroblasten, abgelösten Endothelien. Zum Teil sind die Capillaren noch weit und man sieht dann das ausgetretene Plasma in den pericapillären Lymphräumen liegen, zum Teil sind sie aber auch sehr eng und man sieht eine

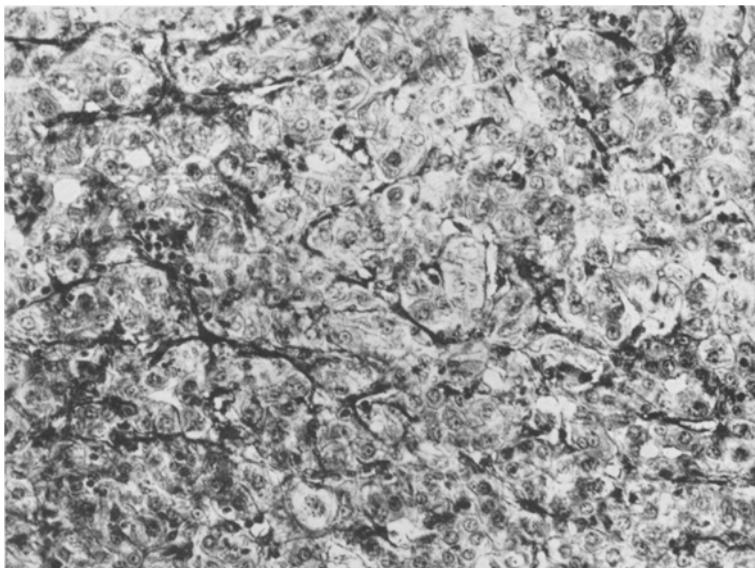


Abb. 5. Hepatitis mit diffuser Bindegewebsvermehrung.

deutliche Bindegewebsentwicklung, die sich besonders deutlich durch die Azanfärbung darstellen lässt. Diese Fasern entwickeln sich zunächst neben den Capillaren, um dann in späteren Stadien den Capillarraum mehr oder weniger vollständig auszufüllen. Durch diese diffuse Faserentwicklung werden die Leberzellen voneinander getrennt, wobei aber das Aussehen infolge der mengenmäßig ganz verschiedenen Faserbildung an den verschiedenen Stellen sehr wechselnd sein kann. Manchmal sind schon die einzelnen Zellen durch Faserzüge auseinander gesprengt, manchmal sind mehrere Zellen, manchmal auch ganze Zellbalken von mehr oder weniger dichten Faserzügen umgeben. Das Bindegewebe der periportalen Felder ist ebenfalls stark gewuchert. Die Läppchenzeichnung ist dabei im allgemeinen deutlich, ein eigentlicher Umbau der Leber nicht vorhanden. Es ergibt sich so das Bild einer schweren Hepatitis mit diffuser Sklerose, am ehesten einer hypertrofischen Cirrhose gleichend (Abb. 5).

Auch im Herzen ist eine Bindegewebsvermehrung der Interstitien wahrzunehmen, in den Capillaren und Arteriolen Plasmastase mit oft hochgradiger Hyalinisierung der Gefäßwand.

Noch beträchtlicher sind die Gefäßveränderungen in den Lungen. Hier sind die Endothelien gewuchert, manchmal abgelöst, ebenso ist häufig eine Wucherung der subendothelialen Schicht zu erkennen. Die Media ist oft zellig durchsetzt und auch perivaskulär liegen mehr oder

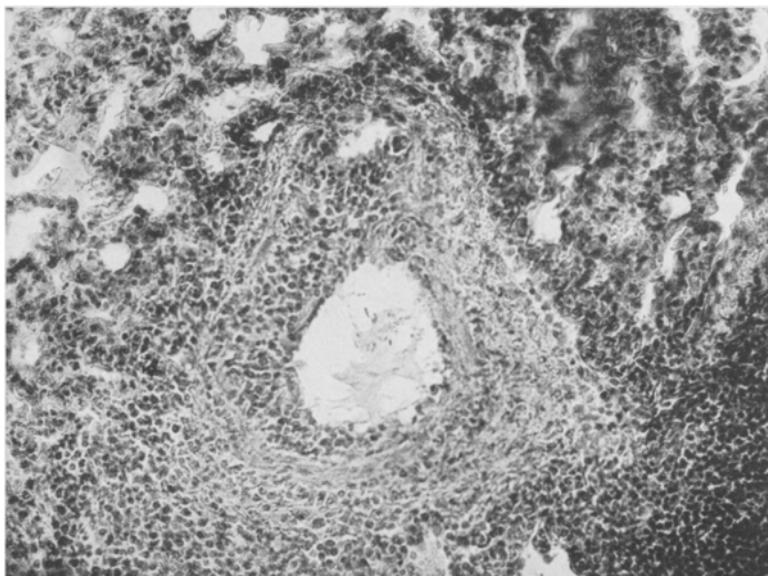


Abb. 6. Subendothiale Zellwucherung und zellige Durchsetzung der Media.

weniger dichte Zellhaufen (Abb. 6). Nicht selten sieht man in der Lunge zellreiche Granulome.

Die Milz ist in diesem Stadium vergrößert, zellreich; die Sekundärknötchen weisen große Keimzentren auf. Die Pula und Reticulumzellen sind deutlich gewuchert, die Sinus sind weit, mit Blutzellen und abgelösten Reticuloendothelien gefüllt.

Im Knochenmark finden sich viele Riesenzellen und jugendliche Leukocyten. Im ganzen betrachtet ist das Knochenmark aber zellärmer als normal, wenn ich auch keine so ausgesprochene Faservermehrung, wie sie *Koppenhöfer* beschreibt, nachweisen konnte.

In den Nieren sieht man eine Eiweißausscheidung, die Schlingenendothelien sind etwas groß und geschwollen; stärkere Veränderungen sind an den Glomerulis jedoch nicht nachzuweisen. Dagegen sind viele Arteriolen umgeben von dichten Infiltraten.

Ganz ähnliche Zellhaufen weist auch die Adventitia der Aorta auf.

Die funktionelle Beobachtung ergibt folgendes: Das Bluteiweißbild verschiebt sich in der bekannten Weise mit Zunahme der grob-dispersen Teile, besonders des Fibrinogens, während gleichzeitig das Gesamteiweiß ansteigt und auch der Reststickstoff in die Höhe geht. Die Erythrocyten weisen ein langsames, aber deutliches Absinken auf.

Besonders charakteristisch ist aber die Untersuchung der Leberfunktion, die ich mit der Bilirubinbelastung nach *v. Bergmann* vornahm. Zu diesem Zwecke bekamen die Tiere 2 ccm einer Lösung von 0,05 g Bilirubin in 10 ccm Kochsalz, also im ganzen 10 mg Bilirubin zugeführt. Die erste Bilirubinbestimmung wurde nach 3 Min. durchgeführt und dann in Abständen von 15 Min. wiederholt. Die Menge des nach 3 Min. im strömenden Blut noch vorhandenen Bilirubins wurde colorimetrisch mit Hilfe einer Standardlösung quantitativ ermittelt. Leider schwanken schon normalerweise diese Werte innerhalb so weiter Grenzen, zwischen 1 mg-% und 3 mg-%, daß man damit nicht sehr viel anfangen kann. Dagegen läßt sich nun qualitativ sehr gut verfolgen, wann das Bilirubin aus dem Blut verschwindet. Beim gesunden Kaninchen fällt diese Probe in der Regel schon nach 48 Min. negativ aus, sicher dagegen nach 63 Min. Das haben wir durch Dutzende von Kontrollanalysen festgestellt.

Bei den Siliquidtieren zeigte sich nun eine beträchtliche Verzögerung in der Ausscheidung des Bilirubins, denn auch nach 93 Min. war die Probe noch positiv, also ein Beweis dafür, daß die Leberfunktion nach 8wöchiger Behandlung mit Siliqid stark geschädigt war. Setzte man nun die Siliquidzufuhr 14 Tage aus, so erholte sich die Leber offenbar wieder, wie aus der Bilirubinbelastungsprobe deutlich zu ersehen war. Denn jetzt war nach 63 Min. der Bilirubinnachweis negativ, das Bilirubin also aus dem strömenden Blut verschwunden.

Wenn nun neuerdings wieder Siliqid injiziert wurde, so spiegelte sich die neuerliche Leberschädigung sehr deutlich in der Bilirubinbelastung wieder. Jetzt war einige Wochen später die Probe nach 93 Min. noch positiv, ja nach im ganzen 4 Monate langer Behandlungsdauer war sie selbst noch nach 123 Min. positiv.

Die Organveränderungen dieser 4 Monate im Versuch gebliebenen Tiere entsprechen im wesentlichen denen der 8-Wochentiere. Bei diesen bisher beschriebenen Tieren betrug die wöchentliche Siliquidmenge 5—6 ccm.

Wenn nun die zugeführte Dosis auf 8—10 ccm pro Woche gesteigert wurde, so waren nach 3—4 Monaten auch wesentlich schwerere Organveränderungen nachzuweisen. Im Vordergrund standen natürlich wieder die Leberveränderungen. Schon makroskopisch war das Aussehen sehr charakteristisch: Die Oberfläche war feinhöckerig, die Farbe graugelb, anämisch, die Konsistenz ungewöhnlich derb; wenn man einschnitt, war deutliches Knirschen wahrzunehmen.

Mikroskopisch zeigte die Leber noch immer eine deutliche Capillaritis mit Ablösung der Endothelien und herdförmigen Zellansammlungen in den Capillaren, aber die Bindegewebsentwicklung war nun weiter fortgeschritten. Außer den feinen, neben den Capillaren in den Lymphräumen entstandenen Bindegewebsfasern, die zwischen die einzelnen Leberzellbalken eingedrungen waren und die Leberzellen aus dem Verband gelöst hatten, war nun die Entwicklung breiter Bindegewebszüge

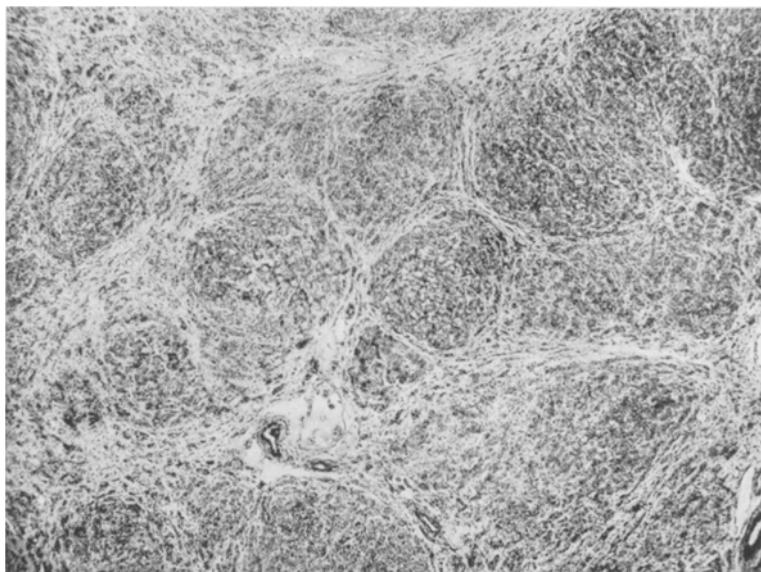


Abb. 7. Hochgradiger Leberumbau.

festzustellen, die ganze Läppchenteile abgesprengt hatten. Ein Läppchenbau war überhaupt nicht mehr vorhanden, es war zu einem völligen Leberumbau gekommen, wie es zum Bild der atrofischen Lebercirrhose gehört (Abb. 7).

Die Milz war makroskopisch vergrößert. Mikroskopisch zeigte sie den typischen Bau der SpeicherMilz mit einer gewaltigen Vermehrung der Reticulumzellen, die einen riesigen Protoplasmaleib besaßen mit einem Kern, der ganz an den Rand der Zelle gerückt war (Abb. 8). Das mikroskopische Bild war ganz beherrscht von dieser Reticulumzellenwucherung, die der Milz ein gewisses einheitliches Aussehen verlieh. Die Sinus waren weit und enthielten reichlich abgelöste Endothelien.

Die Sekundärknötchen waren sehr klein und spärlich. Eine wesentliche Vermehrung des Bindegewebes war nicht vorhanden. Niere und Knochenmark waren ohne wesentliche Veränderungen. Im Herzen

fiel die Plasmafüllung der Venen und Capillaren auf, sowie Plasmaaustritte, die als eosingefärbte Eiweißschollen neben den Gefäßen lagen. Vielfach sah man neben den Gefäßen kollagene Fasern entstehen, die öfter zu kleinen Schwielenbildungen führten.

Zusammenfassend muß man also sagen, daß das Siliqid sehr schwere Organveränderungen hervorzurufen imstande ist. Im akuten Versuch mit großen Dosen führt die schwere Parenchymsschädigung rasch zum Tode des Versuchstieres. Im chronischen Versuch mit mittleren Dosen

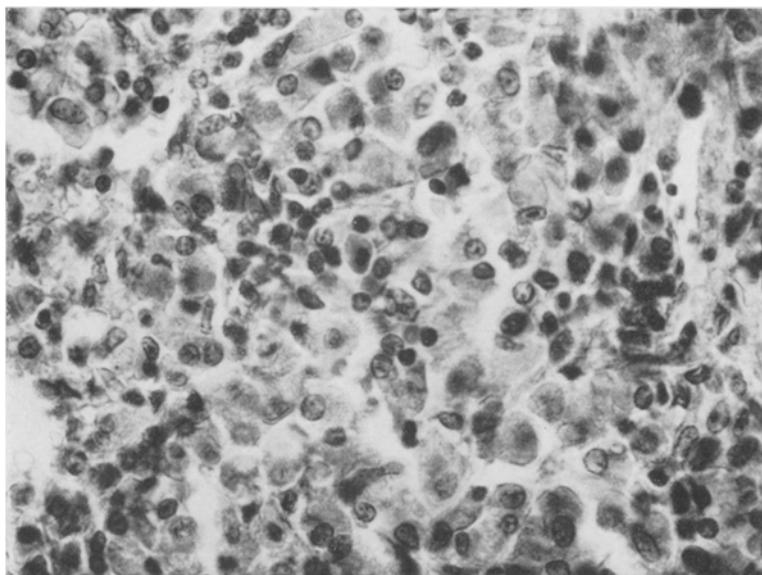


Abb. 8. Milz bei Siliquidspeicherung.

kommt es hauptsächlich zu einer allmählichen Entwicklung von kollagenem Bindegewebe, woraus schließlich ein volliger Leberumbau resultiert.

Man wird sich nun fragen, wieso die verschiedenen Speichermittel zu so verschiedenen Ergebnissen führen. *Koppenhöfer* hat für die Wirkung des Siliqid eine höchst komplizierte Erklärung gegeben, durch die meines Erachtens die Verhältnisse keineswegs verständlicher werden. Er nimmt nämlich an, daß nach der Zufuhr von Kieselsäure ein Donnan-Potential auftritt, das zu einer Säuerung des Blutplasmas und zu einer Speicherung von Kieselsäure in den Capillarendothelien führt. Wenn wir es nun dahingestellt sein lassen, ob Donnan-Potentiale auftreten oder nicht, so wissen wir doch längst, daß negativ geladene Kolloide von den Endothelien gespeichert werden. Das gilt für die Kieselsäure genau so wie für Trypanblau oder kolloidales Kupfer oder Wismut.

Aber die Schwierigkeit beginnt dann, wenn wir erklären sollen, warum trotz gleicher Speicherung die eintretenden Organveränderungen bei den einzelnen Speichermitteln verschieden sind. *Koppenhöfer* sagt: „es kommt dadurch (sc. Speicherung) zu einer Funktionsänderung der trennenden Membran, die Capillarwände werden für Eiweiß durchlässig“. Warum es aber zu dieser Funktionsänderung kommt, das wird dadurch nicht erklärt. Wenn es also der Vorgang der Speicherung ist, dann muß man sich fragen, warum die anderen Speichermittel nicht dasselbe machen. Ist es aber nicht der Speicherungsvorgang, so erhebt sich die Frage, ob hier eine besondere Eigenschaft des Siliqid vorliegt.

Ich glaube, man kann nicht umhin, anzunehmen, daß bei der Verschiedenheit der morphologischen Veränderungen doch auch die Verschiedenheit der einzelnen Stoffe eine Rolle spielt. Das geht am besten aus dem Vergleich der verschiedenen Speichermittel, die ich verwendet habe, hervor. Wenn man Trypanblau speichert, so findet man niemals so schwere Veränderungen, ebensowenig beim Thorotrast, obwohl man allerstärkste Speicherungen damit erzielen kann. Zweifellos führen auch diese Stoffe zu Schädigungen der Endothelien, wie man aus der starken Abstoßung gespeicherter Endothelzellen sieht und auch aus der funktionellen Beobachtung, z. B. des Bluteiweißbildes, geht ein gleichsinniges Verhalten wie bei anderen Speichermitteln hervor. Zweifellos bewirkt auch das Trypanblau eine gewisse Durchlässigkeit der Gefäßwand und kleine Parenchymnekrosen, aber niemals sieht man so schwere Schädigungen wie bei Kupfer, Wismut und Siliqid. Vergleicht man nun kolloidales Kupfer, Wismut und Kieselsäure miteinander, so zeigt sich, daß bei Zufuhr großer Mengen die Organveränderungen ganz ähnlich sind. Wir finden bei allen drei Stoffen, z. B. in der Leber, ganz dieselben Zellvermehrungen, dieselbe Capillaritis und dieselben Nekrosen. Ich glaube, daß es sich hierbei um dieselbe Ursache handelt, um die Schädigung der Capillarwand, die zum Eiweißaustritt, zur Dysorie führt, zur Ernährungsstörung des Parenchyms, bis zur Nekrose. Verschieden sind nur die Mengen der einzelnen Stoffe, die dazu nötig sind. Beim Elektrokupfer genügen schon etwa 12—15 mg Cu, beim Wismut etwa 60 mg Bi, während beim Siliqid 100 mg SiO₂ und mehr nötig sind. Es scheint hier also auch eine verschiedene Giftigkeit der einzelnen Stoffe vorzuliegen.

Injiziert man wiederum von den drei Speicherstoffen ganz kleine Mengen, an denen die Tiere nicht eingehen, so ist wiederum das Aussehen der Organe ein ganz ähnliches: man findet dann wieder die Zellvermehrung der Lebercapillaren, die Vermehrung der Pulpazellen in der Milz, eine geringe Parenchymsschädigung, aber sonst nichts. Warum rufen nun so kleine Mengen keine schweren Organveränderungen hervor, auch nicht beim Siliqid? Ich glaube, daß es sich hier um ein Verhältnis zwischen Zufuhr und Ausscheidung handelt. Wir müssen

ja immer bedenken, daß bei allen Speichervorgängen gleichzeitig ein Teil der Speichersubstanzen wieder ausgeschieden wird, wobei die Ausscheidung um so schneller vor sich geht, je feindisperser das Speicherkolloid ist.

Man kommt also zu dem Schluß, daß die Wirkung der Nichteiweißkolloide zum Teil ähnlich ist, was anscheinend davon herführt, daß bei einem bestimmten Grad von Speicherung, der naturgemäß bei den verschiedenen Stoffen durch ganz verschiedene Speichermengen bedingt ist, es zu einer Schädigung der Endothelien kommt. Aber die Stärke der Schädigung ist bei den einzelnen Stoffen wieder so verschieden, daß man annehmen muß, daß hierbei nicht allein der Vorgang der Speicherung eine Rolle spielt, sondern daß auch den besonderen Eigenschaften der Stoffe eine wesentliche Bedeutung zukommt. Diese obenerwähnte Endothelschädigung bedingt eine größere Durchlässigkeit der Gefäße, so daß Plasma durch die Gefäßwand hindurchtritt; mit anderen Worten, es kommt zu einer serösen Entzündung. In den meisten Fällen dürfte es wohl zu einer raschen Aufsaugung des austretenden Eiweißes kommen, in anderen Fällen aber geht die Schädigung weiter und es folgt entweder eine Schädigung des Parenchyms, entsprechend der *Schürmannschen „Dysorie“*, die bis zur Nekrose gehen kann, oder aber eine Entwicklung von Bindegewebsfasern. Letztere Veränderung tritt am auffälligsten beim Siliqid in Erscheinung und man muß sich fragen, warum gerade das Siliqid diese Veränderungen hervorzurufen vermag. *Koppennhöfer* sieht die Erklärung darin, daß die Kieselsäure als hydrophiles Kolloid besonders leicht zur Synärese neigt und daß dieser Synärese eine ganz besondere Bedeutung als formgebender Faktor für die Faserbildung zukommt. Man muß zugeben, daß diese Erklärung sehr viel Wahrscheinlichkeit an sich hat und man kann daraus verstehen, warum die anderen genannten Stoffe, obwohl sie zweifellos eine größere Durchlässigkeit der Capillarwand und eine seröse Entzündung hervorrufen, doch nicht zu sklerosierenden Prozessen führen. Ob freilich der faserbildende Prozeß immer an das Vorhandensein der Kieselsäure gebunden ist, wie *Koppennhöfer* meint, das scheint mir ein etwas zu weitgehender Schluß, ebenso wie die Folgerung, daß der Entwicklung eines sklerosierenden Bindegewebes in jedem Falle eine seröse Entzündung vorangehen muß.

Eine Frage erhebt sich noch bei der Betrachtung der morphologischen Wirkung der Nichteiweißkolloide, nämlich die, ob nicht ein Teil dieser Wirkung gar nicht auf den Eigenschaften des betreffenden Stoffes beruht, sondern zurückzuführen ist auf intermediär entstehende Eiweißspaltprodukte. Wir kommen damit wieder zurück auf die in der Einleitung erhobene Feststellung, daß die Wirkung der unspezifischen Reiztherapie, gleichgültig, mit welchen Mitteln sie ausgeübt wird, in der Entstehung von Spaltprodukten zu sehen ist. Ich möchte glauben,

daß eine solche Möglichkeit sich keineswegs ausschließen läßt. Denn daß die Zufuhr von Nichteiweißkolloiden sehr starke Umwälzungen im Stoffwechsel, vor allem aber im Eiweißstoffwechsel zur Folge hat, darüber ist wohl kein Zweifel und ergibt sich nicht nur aus der Beobachtung des Bluteiweißbildes, sondern auch aus den morphologischen Betrachtungen. Hier berühren sich wieder die Wirkungen von Eiweiß- und Nichteiweißkolloiden. Im einzelnen ist es natürlich gerade bei den Nichteiweißkolloiden ungeheuer schwer zu sagen, wieweit die Veränderungen, die sie hervorrufen, nun auf die Stoffe selbst zurückzuführen sind und wieweit auf die Spaltprodukte. Gerade die Tatsache aber, daß so ganz verschiedenartige Stoffe, wie es Eiweißkolloide und Nichteiweißkolloide sind, therapeutisch gleiche Wirkungen hervorrufen, weist darauf hin, daß dieser Wirkung etwas Gemeinsames zugrunde liegt, und daß dieses Gemeinsame in den intermediär entstehenden Spaltprodukten zu suchen ist.

Ergebnis.

Man kommt also zu dem Schluß, daß die morphologischen Veränderungen durch Nichteiweißkolloide Verschiedenheiten aufweisen, die bedingt sind durch die verschieden starke Wirkung der Stoffe, ihre Giftigkeit usw., daß sie andererseits aber auch wieder gewisse Ähnlichkeiten, ja Gleichheiten aufweisen, in denen sie sich auch wieder mit den Eiweißstoffen berühren. Es ist gut vorstellbar, daß diese Ähnlichkeit der Veränderungen zurückzuführen ist auf eine gemeinsame Ursache, nämlich die Entstehung von Eiweißspaltprodukten. Eine solche Annahme entspricht durchaus der früher erwähnten Theorie von *Weichhardt* über die unspezifische Therapie. Es läßt sich gut denken, daß bei der sog. Reiztherapie, wo Kolloide nur in geringen Mengen zugeführt werden, gerade diese Spaltprodukte eine ganz besonders große Rolle spielen, und daß gerade diese Spaltprodukte es sind, die durch ihre Kreislaufwirkung einen heilenden Effekt hervorrufen. Dagegen dürfte die schädigende Wirkung großer Kolloidmengen einmal in der Entstehung übergroßer Mengen von Spaltprodukten und zum anderen wenigstens bei den Nichteiweißkolloiden in der spezifischen Wirkung des betreffenden Stoffes selbst liegen.

Zusammenfassung.

Bei länger dauernder parenteraler Zufuhr von Eiweiß kommt es zu den bekannten Veränderungen am Bindegewebe und an den Gefäßen. Besonders auffallend sind Gefäßschäden im Herzen, in Lunge und Niere, die charakterisiert sind durch ausgedehnte Wucherungen der subendothelialen Schicht, zum Teil auch des Endothels, die gelegentlich bis zum Verschluß des Lumens führen, und durch Wucherung der adventitiellen Schicht. Gelegentlich ist auch noch eine Verquellung der Media festzustellen, so daß dann eine Panangitis besteht.

Diese Gefäßschäden haben im Herzen myomalacische Erweichungsherde bzw. jugendliche Herzschwielen und in der Niere zahlreiche Schrumpfherde zur Folge.

Alle diese Veränderungen sind mit großer Wahrscheinlichkeit auf intermedial entstehende Eiweißspaltprodukte zurückzuführen.

Bei länger dauernder parenteraler Zufuhr von Nichteiweißkolloiden treten neben Parenchymenschäden ebenfalls Veränderungen am Gefäß-Bindegewebsapparat auf, die zum Teil vielleicht auch auf die Entstehung von Spaltprodukten zurückzuführen sind. Zum anderen Teil handelt es sich aber zweifellos um Schädigungen, die auf die Stoffe selbst bezogen werden müssen, wie dies besonders deutlich bei den Kolloiden von Metallen und Nichtmetallen der Fall ist. Am eindrucksvollsten sind hierbei die Veränderungen durch Siliqid, wo auf dem Boden von Gefäßschädigungen die schwersten Parenchymenschädigungen entstehen. Im Vordergrund stehen dabei die schweren Leberveränderungen, die zum Umbau und zum Bild der atrophischen Lebercirrhose führen.

Diese Arbeit wurde ausgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der ich hierfür zu großem Dank verpflichtet bin.

Literatur.

- Apitz, K.: *Virchows Arch.* **289** (1933); **293** (1934). — Dietrich, A.: *Virchows Arch.* **254** (1924). — Dietrich, A. u. K. Schröder: *Virchows Arch.* **274** (1930). — Geißendorfer, H.: *Virchows Arch.* **285** (1932). — Gerlach, W.: *Krkh.forsch.* **6** (1928). — Gye and Purdy: *J. of exper. Path.* **3** (1924). — Hanzlik, P. I. and H. T. Karsner: *J. of Pharmacol.* **23**, 173 (1924). — Heinlein, H.: *Virchows Arch.* **296** (1935). — Arch. f. exper. Path. **179** (1935). — Jancsó, N. v.: *Klin. Wschr.* **1931 I**, 537. — Jelin, W.: *Virchows Arch.* **277** (1930). — Klinge, F.: *Erg. Path.* **27** (1933). — Koppenhöfer, G. F.: *Virchows Arch.* **297** (1936). — Letterer, E.: *Klin. Wschr.* **1933 I**. — Verh. path. Ges. **1931**. — Leupold, E.: *Z. exper. Med.* **95** (1935). — Masugi, M.: *Beitr. path. Anat.* **91** (1933). — Masugi u. Isibasi: *Beitr. path. Anat.* **96** (1935/36). — Masugi u. Sato: *Virchows Arch.* **293** (1934). — Naegeli u. Lauche: *Klin. Wschr.* **1932 II**; **1933 II**, 1730, 1731. — Nordmann, M.: *Erg. Kreislaufforsch.* **4**. — Rössle, R.: *Wien. klin. Wschr.* **1932**. — *Klin. Wschr.* **1933 I**, 574. — *Virchows Arch.* **288** (1933). — Siegmund, H.: *Verh. dtsch. path. Ges.* **1925**. — *Münch. med. Wschr.* **1925 I**. — Med. Klin. **1927 I**, H. 1, Beih. — *Virchows Arch.* **290**, 1 (1933). — Spang, K.: *Virchows Arch.* **297**, 264 (1936). — Vaubel, W.: *Beitr. path. Anat.* **89** (1932). — Weichardt, W.: *Grundlagen der unspezifischen Therapie*. Berlin: Julius Springer 1936.