

## Die pulmonale Silikonembolie

### Lichtoptische, elektronenmikroskopische und enzymhistochemische Untersuchungen an der Kaninchenlunge

G. Preiß\*, P. Brunner und A.H. Tulusan

Pathologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, Krankenhausstr. 8–10,  
D-8520 Erlangen, Bundesrepublik Deutschland

#### Pulmonary Silicone-Embolism

**Light Microscopic, Electron Microscopic and Enzymehistochemical Investigations  
in the Rabbit Lung**

**Summary.** Artificial silicone-embolism in rabbits was produced by injection of Baysilon®-antifoam into the ear vein. Electron microscopic and histochemical observations of the lung were made, concerning the toxicity and elimination of the embolic material.

At 13 months after injection the embolic silicone was not significantly reduced in amount. The rabbit lung is unable to eliminate chemically inert silicone by enzymatic digestion.

We noted serious defects of endothelial cells and pneumocytes, destruction of capillaries and local atelectases. These defects are preponderantly mechanical in origin, but may be caused by lack of substrate or energy in cells deprived of their blood supply. Atelectases are interpreted as a result of break-down in surfactant-synthesis.

**Key words:** Silicone — Embolism — Lung — Rabbit.

**Zusammenfassung.** An 11 Kaninchen wurde durch intravenöse Gabe von Baysilon®-Entschäumer eine Silikonembolie erzeugt. Die Überlebenszeit der Tiere betrug zwischen 1 Tag und 13 Monaten. Die lichtoptischen, elektronenmikroskopischen und histochemischen Untersuchungen des Lungengewebes ergaben vorwiegend Schäden an Blutgefäßendothelen und Pneumozyten in Gestalt von Zellverbreiterungen, Endothelzellrupturen und Kapillarzerstörungen. Dadurch gelangt embolisches Silikon in die Alveole oder ins Interstitium. Im Gegensatz zur Fettembolie bleibt die Zahl der Makrophagen konstant. Thrombozytenaggregate treten nicht auf.

\* D 29

Sonderdruckanforderungen an: Dr. Dr. P. Brunner

Über den gesamten untersuchten Zeitraum von 13 Monaten bleibt die Silikonmenge in der Lunge nahezu konstant.

Expectoration oder Ausschwemmung in den großen Kreislauf spielen für die Eliminierung keine nennenswerte Rolle. Ein enzymatischer Abbau scheidet aus. Die Lunge besitzt keinen suffizienten Eliminierungsmechanismus für embolisches Silikon.

## Einleitung

Oxygenatoren der Herz-Lungen-Maschinen sind mit Silikon beschichtet, um durchgeleitetes Blut zu entschäumen. Bei jeder Operation mit der Herz-Lungen-Maschine werden Teile des Silikon abgeschwemmt und gelagen in das Blutgefäßsystem des Patienten (Frick et al., 1972).

Silikone gelten durch ihre enorme chemische Reaktionsträgheit als inert und gewebsfreundlich. Vereinzelt wurde über Fremdkörperreaktionen nach *subcutaner* Silikoninjektion berichtet (Sternberg et al., 1964). Reed et al. (1959) stellten bei Untersuchungen an Hunden nach *intravenöser* Gabe von Silikon herdförmige diffuse Fibrosen in der Lunge fest. Wir untersuchten enzymhistochemisch und elektronenoptisch die nach intravenöser Silikongabe in der Lunge auftretenden Veränderungen.

## Material und Methode

19 adulte Kaninchen erhielten über die Ohrvenen Silikon<sup>1</sup> in einer Dosierung von 0,3–0,5 ml/kg Körpergewicht bei einer Applikationsdauer von 5–10 min. Ein Kontrolltier blieb unbehandelt. 11 Tiere verstarben vor Versuchsende an den Folgen der Silikonembolie meist unter den Zeichen der Atemnot.

Tötung der 9 überlebenden Tiere 1, 2, 3 Tage, 1, 2, 5, 9 und 13 Monate nach Versuchsbeginn durch Genickschlag und Ausbluten. Für lichtoptische Untersuchungen wurde Material aus Herz, Leber, Niere und Lunge entnommen, in Formol fixiert, in Paraffin eingebettet und mit Hämalaun-Eosin gefärbt.

Auf Grund seiner chemischen Reaktionsträgheit lässt sich Silikon im histologischen Präparat nicht oder nur sehr schwer anfärben. An Kryostatschnitten lässt es sich optimal nachweisen (Frick, 1974). Bei Paraffin- oder Durcupaneinbettung wird Silikon teilweise oder vollständig aus dem Gewebe herausgeschwemmt.

Zur elektronenoptischen Untersuchung wurde Lungengewebe (Blöckchen mit einer Kantenlänge von ca. 1 mm) entnommen und in Glutaraldehyd fixiert; Nachfixation mit OsO<sub>4</sub>. Bei den Tieren mit 5, 9 und 13 Monaten Überlebenszeit alleinige OsO<sub>4</sub>-Fixation. Anschließend Spülung in Millonig-Puffer, Entwässerung über die aufsteigende Acetonreihe und Einbettung in Durcupan AMC. Semidünnabschnitt, Toluidin- und Methylenblaufärbung.

Am Kontrolltier und an den Tieren mit 5, 9 und 13 Monaten Überlebenszeit führten wir zusätzlich eine histochemische Untersuchung mit der von Holt und Hicks (1966) angegebenen Azoindoxylreaktion zum Nachweis unspezifischer Esterase durch. Frisches Lungengewebe wurde in flüssigem Stickstoff tiefgekühlt, davon 10 µ dicke Kryostatschnitte angefertigt und diese 2 h bei 4° C inkubiert.

<sup>1</sup> Baysilon®-Entschäumer

## Ergebnisse

Befunde: Lichtoptisch bleibt der Gehalt an embolischen Silikon in den Lungengefäß en über den gesamten Zeitraum von 13 Monaten konstant.

Unbedeutende leukozytäre Infiltrate sind stets vorhanden. Makrophagen sind immer zu beobachten. Ihre Zahl bleibt konstant, lediglich das Tier mit 9 Monaten Überlebenszeit weist eine Vermehrung der Makrophagen auf. Kurzfristig im Versuch stehende Tiere (1, 2 und 3 Tage) zeigen perifokale Lungenödeme, die in geringer Intensität auch nach 1 und 2 Monaten vorhanden sind und später völlig verschwinden. Durch embolisches Silikon verschlossene Blutgefäße sind auf das Vielfache ihrer ursprünglichen Lumenweite dilatiert, die Gefäßwände dünn. Einige Kapillaren sind rupturiert (Abb. 1). Fibrosen treten in keinem Fall auf.

Normalerweise enthält die Lunge nur in geringen Mengen unspezifische Esterase, vorwiegend in den Zylinderepithelien der Bronchialschleimhaut und in den Alveolarmakrophagen. Enzymhistochemische Untersuchungen auf Gehalt, Intensität und Lokalisation der unspezifischen Esterase zeigen nach Silikongabe keinen Anstieg dieses Enzyms. Gefäßendothelien, auch solche, die an embolisches Silikon grenzen, weisen keine Esteraseaktivität auf (Abb. 2).

Tiere mit 1, 2 und 3 Tagen Überlebenszeit zeigen elektronenoptisch ein vorwiegend gleichartiges Bild. Die Endothelzellen der Blutgefäße besitzen vergrößerte Zellkerne mit angedeuteten Invaginationen. Der perinucleäre Raum ist nicht wesentlich verbreitert. Die Zellmembran ist gut abgrenzbar, vereinzelt

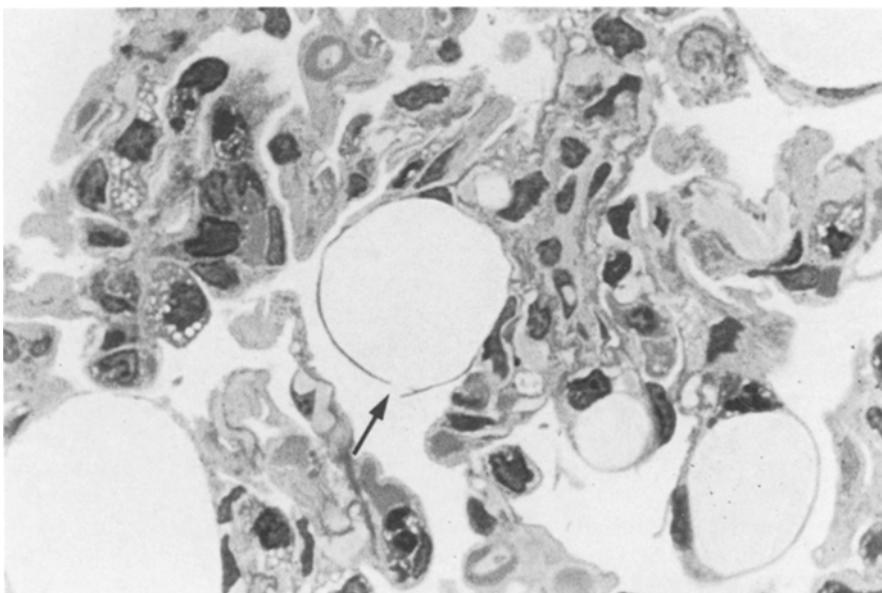
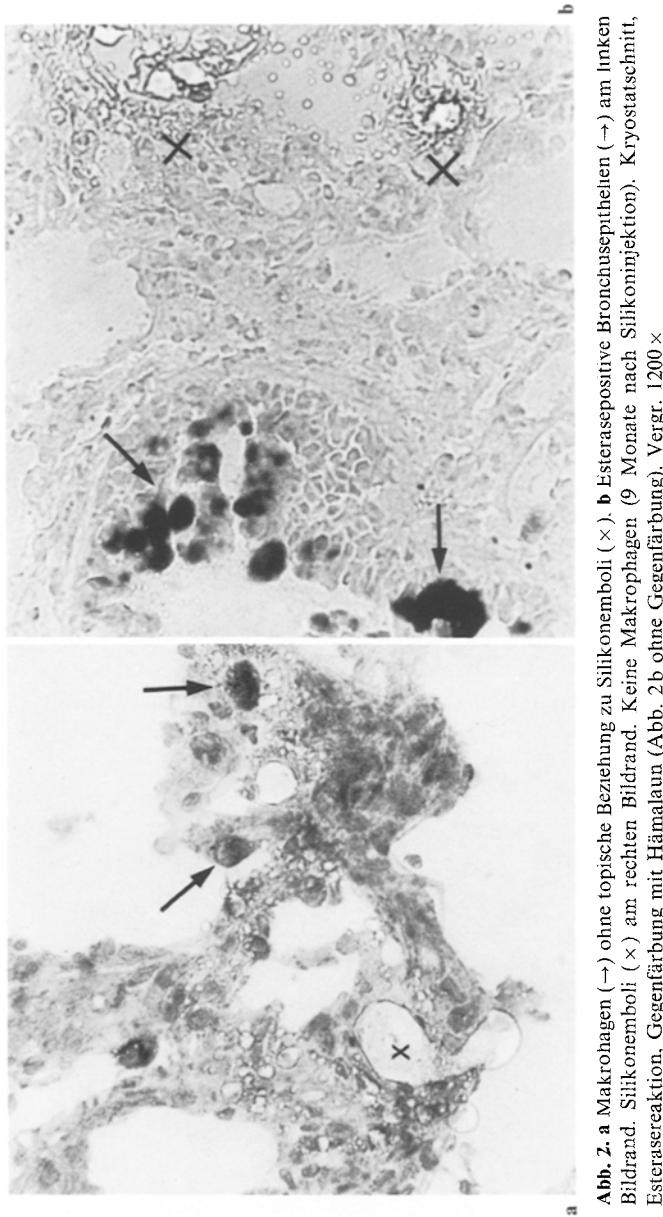


Abb. 1. Silikonembolie. Extreme Dilatation der Kapillarwände mit Ruptur (→). Semidünnsschnitt, Methylenblaufärbung. Vergr. 4200 ×



**Abb. 2. a** Makrophagen (→) ohne topische Beziehung zu Silikonemboli (×). **b** Esterasepositive Bronchusepithellen (→) am linken Bildrand. Silikonemboli (×) am rechten Bildrand. Keine Makrophagen (9 Monate nach Silikoninjektion). Kryostatschnitt, Esterasereaktion, Gegenfärbung mit Hämalaun (Abb. 2b ohne Gegenfärbung). Vergr. 1200 ×

sind Rupturen sichtbar, circumsripte vakuolige Gebilde können im Zytoplasma gesehen werden.

Einen Monat nach Silikonapplikation sind die Endothelzellkerne unvermindert mit Invaginationen versehen, der perinucleäre Raum ist unauffällig. Im Zytoplasma kann man massenhaft Pinozytosebläschen erkennen. Die Basalmembran ist mäandrig geschlungen. Kleine Zytoplasmatausläufer ragen zipfelig in das Gefäßlumen (Abb. 3). Die Alveolarmakrophagen enthalten im Zytoplasma

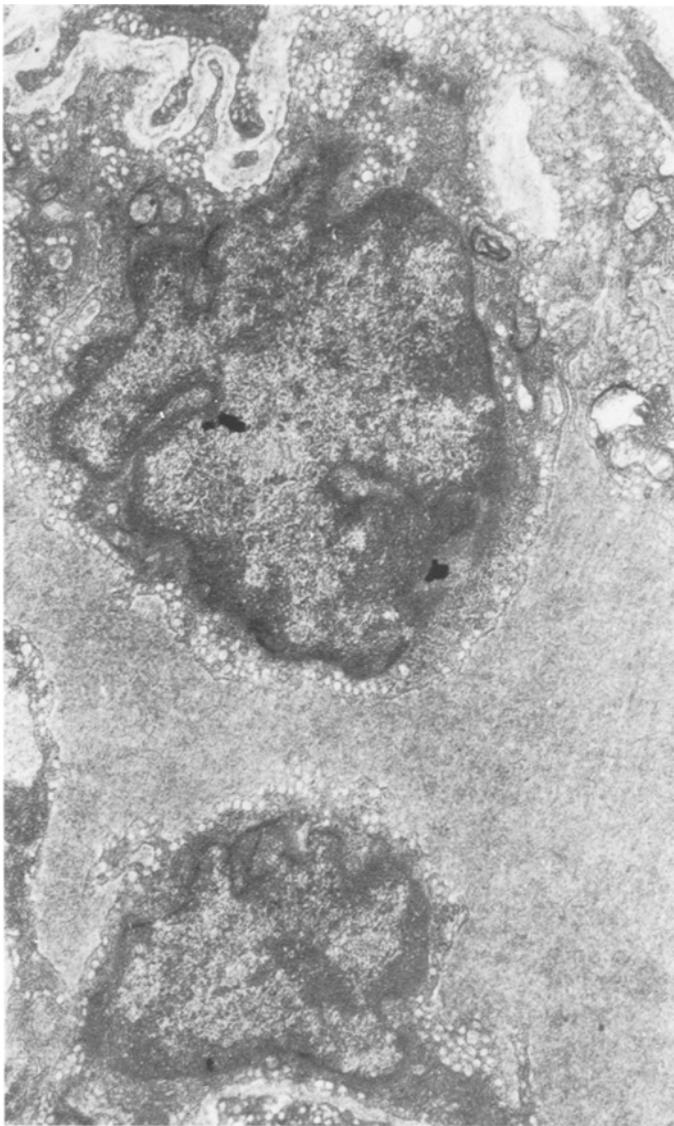
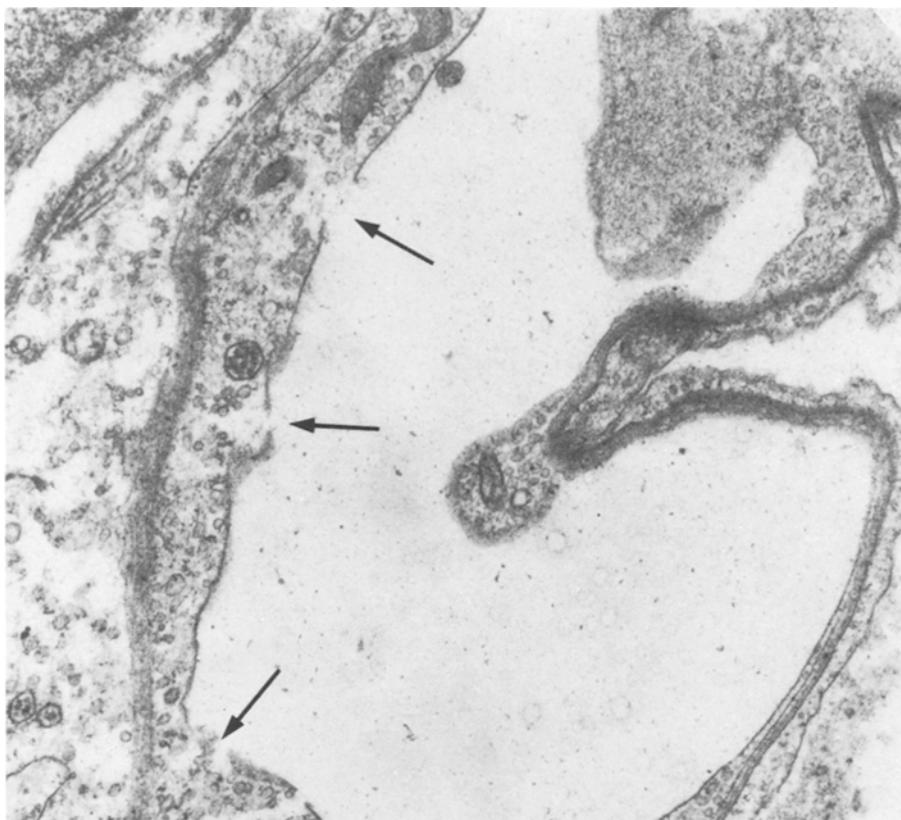


Abb. 3. Plump e „reaktive“ Endothelzellen mit Pinocytosebläschen in Zytoplasma und mäßig geschlungener Basalmembran (1 Monat nach Silikoninjektion). Vergr. 20000 ×

unterschiedliche Strukturen. Neben wohlerhaltenen Mitochondrien und Vakuolen finden sich vakuolige Gebilde, die teilweise optisch leer, teilweise von einer elektronendichten Subanz angefüllt sind. Diese kann wabig aufgelockert oder homogen erscheinen. Die Zahl der Pinocytosebläschen ist in den Endothelien des Tieres mit zwei Monaten Überlebenszeit gering. Alle anderen Befunde sind identisch mit denen des Tieres mit einem Monat Überlebensdauer.

Fünf Monate nach Silikongabe treten Zerstörungen unterschiedlicher Intensität an den Endothelzellen auf. Im Gebiet embolischen Silikons ist die Zellmembran abschnittsweise zerfallen, die Zytoplasmaorganellen (Abb. 4) werden in



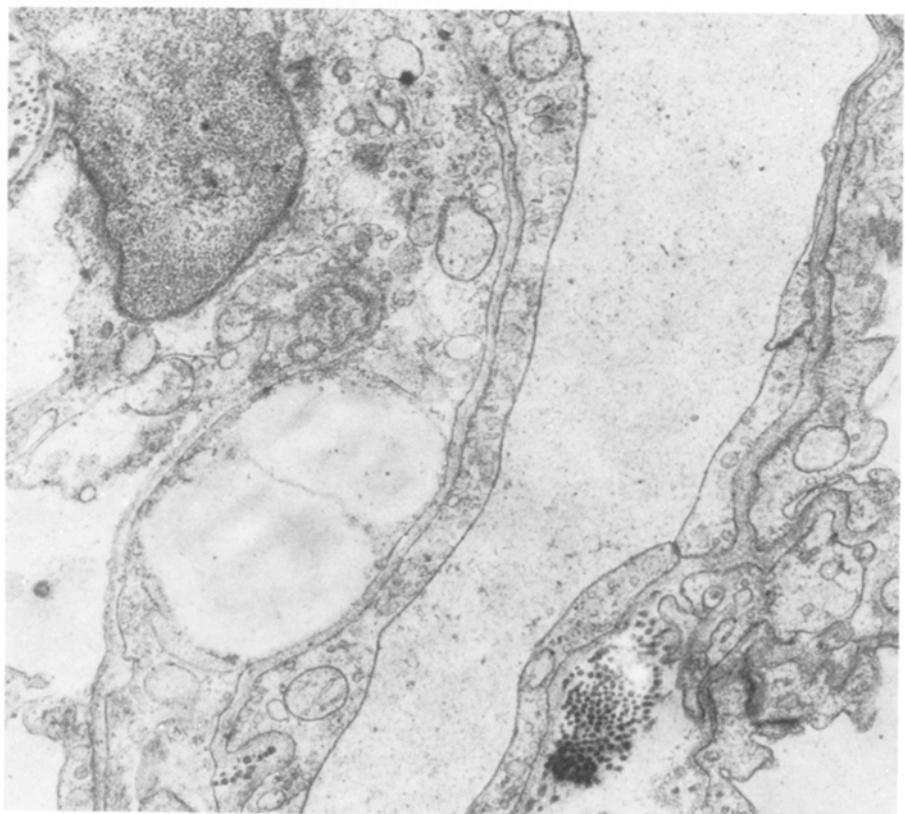
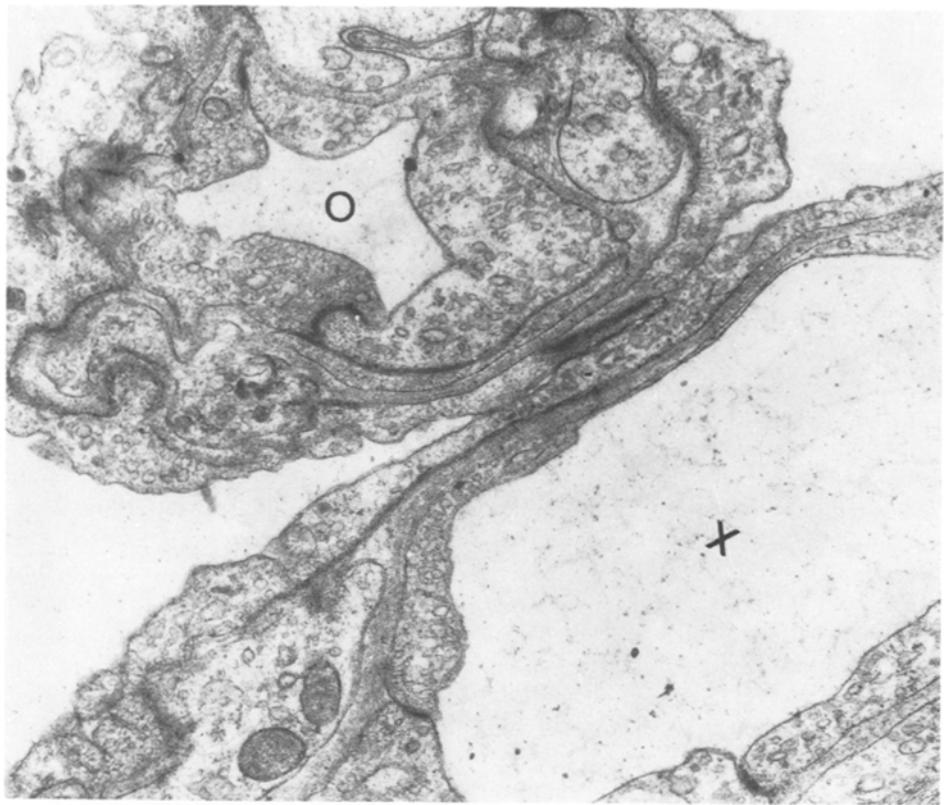
**Abb. 4.** Zerfallene Endothelzellmembran (→) (9 Monate nach Silikoninjektion). Vergr. 20000 ×

das Gefäßlumen „entleert“. In den Gefäßabschnitten ohne Silikonemboli kann das Endothel manschettenartig verbreitert sein und fast das gesamte Gefäßlumen ausfüllen (Abb. 5). Manchmal greifen zipfelige, plumpe Vorwölbungen von den Endothelzellen ausgehend in das Restlumen des Blutgefäßes. Die Endothelzellerne sind groß und plump, besitzen aber keine Invaginationen.

Auch bei Tieren, die länger als fünf Monate überlebten, zeigt sich vorwiegend eine Schädigung der Endothelien. Bis zu einer Überlebenszeit von 13 Monaten tritt keine Wandlung der geschilderten morphologischen Veränderungen als Folge einer Silikonembolie auf. Kapillarwandrupturen und Membranzerstörungen auf der einen Seite stehen manschettenartige Verbreiterungen der Endothe-

**Abb. 5.** Manschettenartig verbreiterte Endothelzellen. Gefäßlumen eingeengt (○). An der rechten Bildunterkante Kapillare mit regelrechten Endothelzellen und weitem Gefäßlumen (×) (9 Monate nach Silikoninjektion). Vergr. 20000 ×

**Abb. 6.** „Wolkiger“ Einschluß einer homogenen, mäßig elektronendichten Substanz (Silikon?) (9 Monate nach Silikoninjektion). Vergr. 20000 ×



lien mit weitgehender Verlegung des Kapillarlumens auf der anderen Seite gegenüber.

Im Interstitium treten vereinzelte strukturlose Einschlüsse unterschiedlicher Elektronendichte auf (Abb. 6). Die Pneumozyten zeigen keine wesentlichen Veränderungen. Der Blutgefäßinhalt ist bei allen Tieren unauffällig.

## Diskussion

Auch nach einer Überlebenszeit von 13 Monaten war es zu keiner merklichen Abnahme embolischen Silikons in den Lungenblutgefäßen gekommen. Bei der pulmonalen Fettembolie tritt im Gegensatz dazu binnen Wochenfrist bereits eine deutliche Reduzierung des embolischen Fettes ein (Threefoot, 1967; Hofmann et al., 1975). Die Lunge besitzt zur Eliminierung von Fremdstoffen drei Mechanismen: Expectoration, Ausschwemmung in den großen Kreislauf und Um- oder Abbau in der Lunge selbst. Eigene Untersuchungen zur pulmonalen Fettembolie zeigten: Expectoration und Ausschwemmung spielen mengenmäßig bei der Eliminierung von Fremdstoffen eine untergeordnete Rolle (Hofmann et al., 1975). Die Lunge übernimmt selbst die Hauptlast der Eliminierung durch Steigerung der enzymatischen Aktivität in den Makrophagen, Gefäßendothelien und wahrscheinlich Pneumozyten.

Expectoration und Ausschwemmung sind bei der Silikonembolie als Eliminierungsmechanismen nicht gehemmt, aber quantitativ unbedeutend. Blutgefäßrupturen, die einen Austritt von Silikon in die Alveole gestatten und damit Voraussetzung einer Expectoration sind, konnten bei allen Tieren nachgewiesen werden. Auch wird regelmäßig ein geringer Teil des embolischen Silikon in den großen Kreislauf ausgeschwemmt. Untersuchungen an den Nieren der getöteten Tiere zeigen geringe Mengen embolischen Silikons in den Kapillaren einzelner Glomerula. Eine Ausscheidung über den Harn ist mengenmäßig unbedeutend, wie Frick (1973) in infrarotspektrographischen Untersuchungen festgestellt hat.

Im Gegensatz zu embolischem Fett wird das Silikon nicht enzymatisch gespalten. Wir untersuchten diese Eliminierungsmöglichkeit an Hand der unspezifischen Esterase. Dieses Enzym zeigte keinen Anstieg der Intensität gegenüber dem Kontrolltier. Topisch bestand kein Zusammenhang zwischen embolischem Silikon und esterasepositiven Zellen, wie das bei der Fettembolie nachweisbar ist. Auch war kein Anstieg der Makrophagenzahl zu vermerken (Ausnahme Tier mit 9 Monaten Überlebenszeit). Es ist nicht anzunehmen, daß die Lunge über ein anderes Enzymsystem verfügt, das in der Lage ist, embolisches Silikon zu spalten, da die Silikonembolie auch nach 13 Monaten noch in unverminderter Menge in den Lungenblutgefäßen lagen.

Obwohl Silikon chemisch reaktionsträge ist, finden sich dennoch licht- und elektronenoptisch Folgeerscheinungen der Silikonembolie. Rupturen der kapillären Blutgefäße können unmittelbar im Anschluß an die Silikongabe, aber auch nach monatelanger Silikonexposition beobachtet werden. Derartige Rupturen treten auch bei der pulmonalen Fettembolie auf und werden hier mit einer toxischen Wandschädigung in Zusammenhang gebracht (Peltier, 1956). Eine

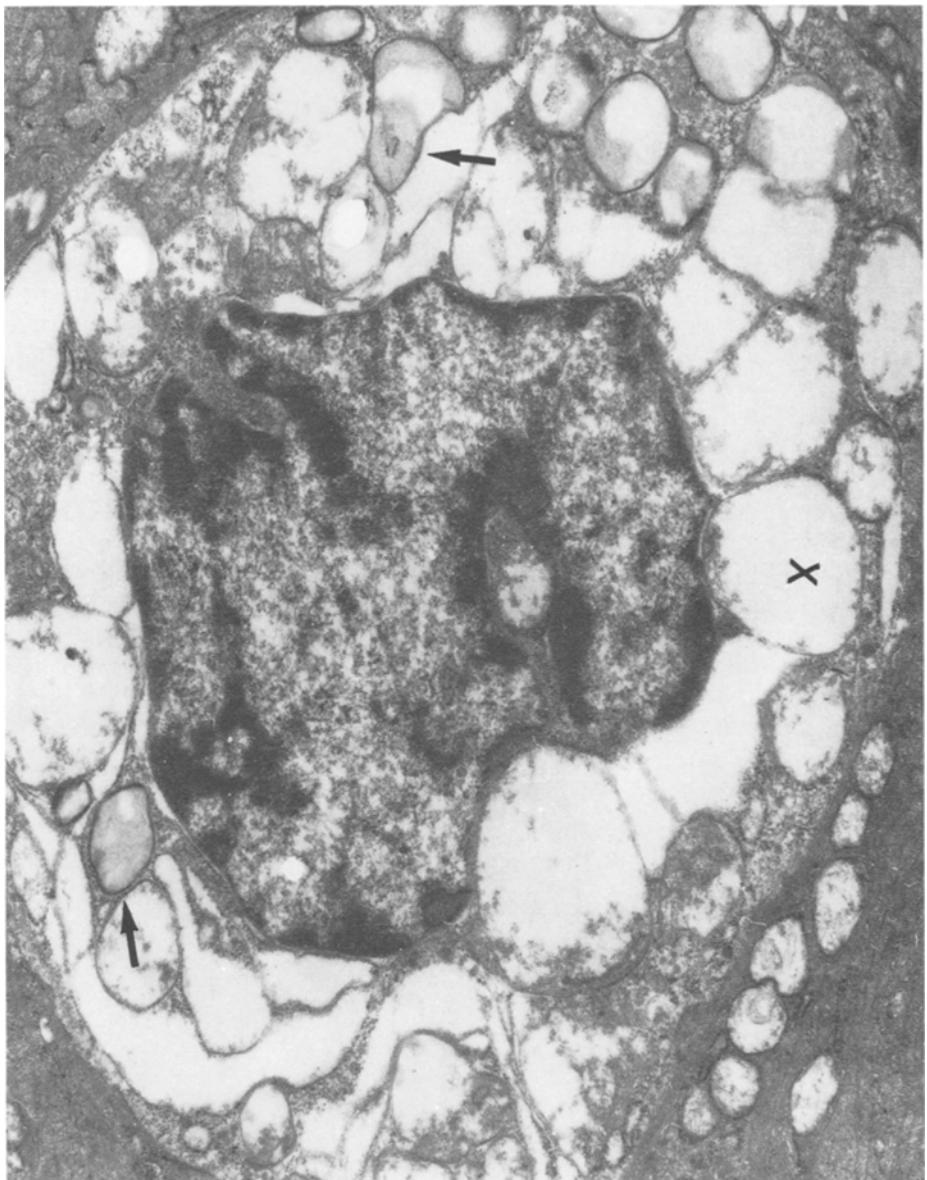


Abb. 7. Pneumozyt mit dicht gelagerten vakuoligen Einschlüssen, teils optisch leer (x), teils mit elektronendichtem Material (→) (2 Tage nach Silikoninjektion). Vergr. 25000 ×

unmittelbare toxische Wirkung des Silikon auf angrenzende Zellen ist unwahrscheinlich. Die kurz nach Versuchsbeginn auftretenden Rupturen der Blutgefäße sind mit einer Überdehnung durch das hochviskose Silikon zu deuten. Eine andere Erklärungsmöglichkeit bieten Hydrophobie und Oberflächenaktivität des Silikon (Noll, in: Winnacker, Küchler, 1972). Denkbar ist, daß bei einem Kontakt mit den hydrophilen Anteilen der Zellmembran Silikon sich auf dieser nicht ausbreiten kann und über hydrophile-hydrophobe Wechselbeziehungen

energetische Spannungen erzeugt, die für die Endothelschäden verantwortlich sind. Durch solche Läsionen kann Silikon ins Interstitium gelangen. Elektronenoptisch konnten unscharf begrenzte „wolkige“ Einschlüsse im Interstitium gesehen werden, bei denen es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um Silikon handelt. Es bleibt die Frage, warum Kapillarrupturen bei langfristig im Versuch stehenden Tieren (5 Monate und mehr) häufiger auftreten, als bei Tieren, die nur kurz- oder mittelfristig überlebten, da die schädigenden Einflüsse auf die Endothelien über den gesamten Versuchszeitraum vorhanden sind.

Tiere, die länger als fünf Monate überlebten, weisen in silikonfreien Gefäßabschnitten ödematöse Verquellungen der Endothelien auf, die das Gefäßlumen manschettenartig einengen. Teilweise ist nur noch ein minimales Restlumen vorhanden. Es ist denkbar, daß es sich hierbei um Zellen handelt, die jenseits eines Silikonembolus in einer von der Blutzirkulation abgeschnittenen Kapillare liegen. Damit unterliegen sie nicht den physiologischen Blutdruckverhältnissen.

In enger räumlicher Beziehung zu Silikonembolien treten im Lungengewebe eng umschriebene Atelektasen auf. Die Entstehung von Atelektasen wird entscheidend beeinflußt von Störungen in der Bildung des Antiatelektasefaktors, des Surfactanten oder seiner Ausschleusung aus den Pneumozyten 2. Ordnung, in denen er gebildet wird (Giesecking, 1971; v. Wiechert, 1973; Rüfer, 1973). Synthesestörungen sollen auftreten, wenn mit dem Blut toxisch wirkende Stoffe (wie bei Fettembolie) antransportiert werden, oder, wenn – wie bei Silikonembolie – die Transportstrecke weitgehend blockiert ist und die Bausteine des Surfactanten nicht angeliefert werden. Darüber hinaus führt die Sperrung des Transitweges zu zellulärem Energiemangel, der sich ebenfalls negativ auf die Surfactantsynthese auswirkt. Atelektasen werden bei der Schocklunge ebenfalls mit mikrothrombotischen Gefäßverschlüssen in den peripheren Gefäßstrecken der Lunge begründet (v. Wiechert, 1973). Morphologische Zeichen der Pneumozytenschädigung bei der Silikonembolie sind degenerierte Mitochondrien und Vakuolen (Abb. 7).

Im Gegensatz zur Fettembolie hat Silikon histologisch und elektronenoptisch keinen nachweisbaren Einfluß auf die Blutgerinnung. Fibrosen, wie Reed (1959) sie an Hundelungen gesehen hat, sind von uns nicht gefunden worden.

## Literatur

- Frick, R.: Über die histologische Differenzierung von Fettembolie und Silikonembolie nach extrakorporalem Kreislauf mit dem Beutelxygenator. Beitr. Path. **152**, 408–417 (1974)
- Frick, R., Baudisch, H.: Physikalisch-chemischer Nachweis von intravasalem Silikon in Hirn und Niere. Beitr. Path. **149**, 39–46 (1973)
- Frick, R., Schmidt, H., Leutschaft, R.: Die zerebrale Fettembolie bei Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine. Verh. dtsch. Ges. Path. **56**, 544–548 (1972)
- Giesecking, R.: Elektronenmikroskopische Befunde bei Atemnotsyndrom. Verh. dtsch. Ges. Path. **56**, 22–39 (1971)
- Hofmann, K., Brunner, P., Tulusan, A.H.: Die Aktivität unspezifischer Esterase der Lunge nach artifizieller Fettembolie. Verh. dtsch. Ges. Path. **59**, 444–445 (1975)
- Noll, W.: Silicone. In: Winnacker, K., Küchler, L., Chemische Technologie, Bd. 5, p. 247. München: Carl Hanser 1972

- Peltier, L.F.: The toxic properties of neutral fat and free fatty acids. *Surgery* **40**, 665–670 (1956)
- Reed, W.A., Kittle, C.F.: Observations on toxicity and use of antifoam A. *Arch. Surg.* **78**, 220–225 (1959)
- Rüfer, R.: Oberflächenkräfte und Atemmechanik der Lungen. *Fortschr. Med.* **91**, 698–701 (1973)
- Russel, F.E., Simmers, M.H., Hirst, A.W., Pudenz, R.H.: Tumors associated with embedded polymers. *J. nat. Cancer Inst.* **23**, 305 (1959)
- Sternberg, P.H., Ashley, F.L., Winer, L.H., Lehman, R.: Gewebsreaktionen auf injizierte flüssige Siliciumverbindungen. *Hautarzt* **13**, 281–286 (1964)
- Threefoot, S.A.: Pulmonary hazards of lymphography. In: *Progress of lymphography*. Ed.: A. Rüttimann. Stuttgart: Thieme 1967
- Wiechert, P. v.: Stoffwechselleistung der Lunge. *Fortschr. Med.* **91**, 541–542 (1973)

*Eingegangen am 10. Februar 1976*