

FILE NAME: German Articles - Some with English Translation (GER)

DATE: 1941

DOC#: GER046

DOCUMENT DESCRIPTION: Article by Martin Nordmann and Adolf Sorge - No Translation

Nuff

(Aus dem Pathologischen Institut der Hauptstadt Hannover.
Vorstand: Prof. Dr. Nordmann.)

Lungenkrebs durch Asbeststaub im Tierversuch.

Von

Martin Nordmann und Adolf Sorge.

(Mit 9 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 7. Dezember 1940.)

Im Jahre 1938 erhielten wir aus eigenen und fremden Beobachtungen die Gewißheit, daß die Arbeit im Asbest nicht nur zu der bis dahin bekannten Asbestosis und Fibrosis der Lungen führt, sondern auch in einem Teil der Fälle außer diesen Veränderungen einen Krebs bedingt. Die statistischen Ergebnisse und die Beschaffenheit der Einzelfälle ergaben das Bild eines „Berufskrebses der Asbestarbeiter“, das Nordmann in der Z. Krebsforsch. 47 beschrieben hat.

Die Beweise, die wir für diesen, bis dahin unbekannten Berufskrebs seinerzeit zusammengestellt haben, bestanden in dem großen Hundertsatz der Tumoren bei Sektionen von Asbestarbeitern; dieser betrug bei den verschiedenen Beobachtungen zwischen 12—20%. 1. Das Carcinom wurde im jugendlichen Alter bis herab zu 35 Jahren beobachtet. 2. Der Berufskrebs trat regelmäßig erst geraume Zeit nach der Aufnahme der Arbeit in Asbest auf, und zwar nach 12—21 Jahren, jedoch brauchte diese Zeit mit der Arbeit in einer Asbestfabrik nicht voll ausgefüllt zu sein. Es kamen lange, sogar jahrzehntelange Arbeitspausen bis zum Ausbruch des Krebses vor. 3. Bei dem Carcinom handelte es sich um einen sogenannten primären Lungenkrebs, der sich bei histologischer Untersuchung mit nur einer Ausnahme als ein verhornendes Plattenepithelcarcinom erwies und meist im Unterlappen lag. Metastasen pflegten nicht, oder nur sehr spät aufzutreten, jedoch wuchs der Tumor ohne Unterbrechung in die Nachbargewebe ein. Da das Plattenepithelcarcinom in der Lunge an Häufigkeit hinter dem Adenocarcinom zurücksteht, erschien diese regelmäßig eintretende Metaplasie besonders charakteristisch und für den ursächlichen Zusammenhang wohl von Belang. 4. Obwohl Carcinome im Verlauf von reinen Silikosen so gut wie nicht vorkommen, bereitete das Aufkommen maligner Neubildungen keine theoretischen Schwierigkeiten, schien es doch mit Wachstumstendenzen in Verbindung zu stehen, die der Asbestosislunge eigentümlich sind: die Fibrose, die massenhaft zur Abstoßung komprimierten Alveolarepithelien, Fremdkörperriesenzellen um die Asbestnadeln und die Asbestosiskörperchen und nicht zuletzt Wucherungen des Bronchialepithels in präcanceröser Form (vgl. die Abb. bei Nordmann, Mottura).

Lur
Aus allen diesen Merkmalen
sehen dem Asbeststaub
licher Zusammenhang

Unserer Auffassung
sprochen. Im Gegenteil
schaften erkannten den
holt als Berufserkrankung
und England wegen der
haltung an den Tag gek
obachtungen in seiner
in seinem Vaterland zw
schen Wissenschaften in
Vorsitz von Prof. Baade

Die Bestätigung u
duktionen gesichert we
Zeit verstreichen wird.
Todesfällen zusammen
einem Vortrag auf de
und Berufserkrankheiten
Erwartung Ausdruck
unseren Betrieben die
auf ein Mindestmaß h
die Aussicht, durch z
stätigungen für den u

Wir haben daher ir
duktionen alsbald den
Asbest beim Tier zu e
vorgetragen werden.
künstliche Erzeugung
Lungen machen, den
Veröffentlichungen vo
auf diesen Teil nur ob
Darstellung in Zusam

Als Versuchstier v
für die Erzeugung des
tane Tumoren bekom
für das Gelingen ein
muß für die zu erzeu
rasse gefordert werde
ständigkeit ist. Im
den Vergleich mit de
auch der Mensch b
schwülste.

Aus allen diesen Merkmalen haben wir den Schluß gezogen, daß zwischen dem Asbeststaub in der Lunge und dem Lungenkrebs ein ursächlicher Zusammenhang besteht.

Unserer Auffassung wurde, soweit uns bekannt ist, nicht widersprochen. Im Gegenteil, die Vertreter der deutschen Berufsgenossenschaften erkannten den Krebs der Asbestarbeiter in der Lunge wiederholt als Berufserkrankung an, obwohl frühere Beobachter in Amerika und England wegen des ursächlichen Zusammenhanges große Zurückhaltung an den Tag gelegt hatten. *Mottura* in Italien zitiert unsere Beobachtungen in seiner monographischen Darstellung der Asbestosis in seinem Vaterland zwar mit Vorbehalt, aber die Vertreter der deutschen Wissenschaften im Asbestosisausschuß in Deutschland unter dem Vorsitz von Prof. *Baader* schienen von unserer Beweisführung überzeugt.

Die Bestätigung unserer Behauptung könnte durch weitere Obduktionen gesichert werden. Es ist aber damit zu rechnen, daß lange Zeit verstreichen wird, ehe eine allgemein überzeugende Anzahl von Todesfällen zusammengekommen sein wird. *Nordmann* hat selbst in einem Vortrag auf dem Internationalen Kongreß für Unfallmedizin und Berufskrankheiten im September 1938 in Frankfurt a. M. der Erwartung Ausdruck verliehen, daß die hygienischen Maßnahmen in unseren Betrieben die Erkrankung der Asbestarbeiter von Berufs wegen auf ein Mindestmaß herabsetzen möge. Um so geringer erschien uns die Aussicht, durch zahlreiche autopsische Beobachtungen neue Bestätigungen für den ursächlichen Zusammenhang zu gewinnen.

Wir haben daher im Anschluß an unsere Feststellungen bei den Obduktionen alsbald den Versuch unternommen, den Lungenkrebs durch Asbest beim Tier zu erzeugen. Der Erfolg dieser Experimente soll hier vorgetragen werden. Wir werden dabei noch Ausführungen über die künstliche Erzeugung der Asbestosiskörperchen und der Fibrose der Lungen machen, denn keine von beiden erscheint nach den jüngsten Veröffentlichungen von *Giese* selbstverständlich. Allerdings werden wir auf diesen Teil nur oberflächlich eingehen, um nicht einer ausführlichen Darstellung in Zusammenarbeit mit Professor *Beger* vorzugreifen.

Als Versuchstier wählten wir die weiße Maus, weil sie sich schon für die Erzeugung des Teerkrebses bewährt hat und weil sie auch spontane Tumoren bekommt. Gerade die letzte Eigenschaft erscheint uns für das Gelingen eines experimentellen Krebses unerlässlich, denn es muß für die zu erzeugende Krankheit eine Empfänglichkeit der Tier rasse gefordert werden, was bei Infektionskrankheiten eine Selbstverständlichkeit ist. Im übrigen beeinträchtigt eine solche Empfänglichkeit den Vergleich mit der menschlichen Pathologie durchaus nicht, denn auch der Mensch bekommt spontane und beruflich bedingte Geschwülste.

stadt Hannover.

..)

Tierversuch.

orge.

10.)

enden Beobachtungen nur zu der bis dahin führt, sondern auch in einen Krebs bedingt. Einheit der Einzelfälle starbeiter“, las *Nord-*

t.

bekannten Berufskrebs

dem großen Hundert-

tern; dieser betrug bei

10%. 2. Das Carcinom

en beobachtet. 3. Der

sch der Aufnahme der

hren, jedoch brauchte

icht voll ausgefüllt zu

beitspausen bis zum

a handelte es sich um

sich bei histologischer

verhornendes Platten-

pen lag. Metastasen

och wuchs der Tumor

Da das Plattenepithel-

n Adenocarcinom zu-

Metaplasie besonders

mmenhang wohl von

inen Silikosen so gut

aligner Neubildungen

och mit Wachstums-

stosislunge eigentüm-

Bung kommenden Al-

Asbestnadeln und die

ngen des Bronchial-

Nordmann, Mottura).

Für die Bestäubung der Mäuse diente uns als Vorbild der schlecht gelüftete Spinnstuhl jener Fabrik, der zum Ausgangspunkte gerade für unsere Beobachtungen geworden war. Der Asbestsaal war nämlich von einem dichten Staube angefüllt, der auf den Menschen und den Maschinen lagerte, so daß diese wie frisch beschneit aussahen. Wir schufen uns daher den in Abb. 1 wiedergegebenen Apparat, einen Blechkasten, in dem durch die verglaste Vorderwand alle Vorgänge genau beobachtet werden konnten. Ein Drittel dieses Kastens wurde mit aufgekrepeltem Chrysotilasbest gefüllt und durch eine motorbetriebene Turbine aufgewirbelt. Zwischen dem Asbestraum und dem Aufenthaltsraum

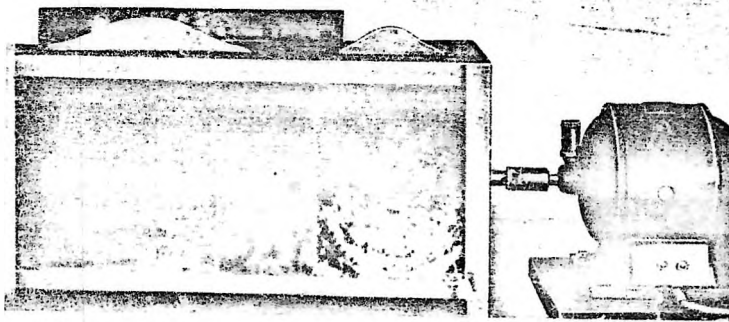


Abb. 1. Bestäubungskammer. In der kleinen Abteilung aufgewirbelter, gekrepelter Asbest, in der großen Abteilung in dichtem Staube die Versuchsmäuse.

der Mäuse befand sich eine Zwischenwand mit feinen Bohrungen, so daß während des Betriebes ein dichter Staub durch die Löcher und Ritzen der Zwischenwand drang und sich in dem Käfig und auf den Mäusen selber wie feiner Schnee niederschlug. Die Mäuse befanden sich also wie mangelhaft betreute Asbestarbeiter zwangsweise in gewissen Zeiten in einem dichten Asbeststaube, so daß zu erwarten war, daß er von den Tieren eingeatmet wurde.

Im ganzen unterzogen wir 150 Mäuse der Bestäubung. In dieser Schrift werden aber nur 100 Mäuse berücksichtigt, weil die letzte Versuchsabteilung von 50 Mäusen nach Beginn des Krieges durch eine Seuche vorzeitig vernichtet wurde. Je 10 erwachsene männliche Mäuse bildeten eine Versuchsserie und mußten alle 3—4 Tage 3½—5 Stunden in dem Asbeststaube verweilen. In der ersten Abteilung von insgesamt 50 Mäusen dauerten diese Bestäubungsversuche 47—54 Tage, also 6 Wochen. Die Mäuse brachten im Asbeststaube im ganzen 67 bis 80 Stunden zu. Bei der 2. Abteilung von wiederum 50 Mäusen wurde in etwas längeren Zwischenräumen bestäubt, so daß die Gesamtzeit 79—90 Tage dauerte, das sind 13 Wochen. Die im Asbest dabei zuge-

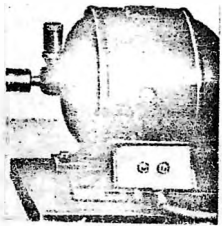
brachte Gesamtzeit war in der ersten Abteilung im Durchschnitt

Die Auswahl der Versuchsmäuse sollte eine Auswahl sein. Wenn wir das Lebensalter von 2½ Jahren voraussetzen, Bestäubungsperioden der Mäuse zu rechnen, so ergibt sich ein Durchschnittschnitt von 70 Jahren und herauskommen. Dabei bei einzelnen Fällen von Asbest zugebracht worden (Veröffentlichung). Selbige gleichen nur um ungefähr die Lebenszeiten der Mäuse, noch die Lebenszeiten auch nur

Der Bestäubungsversuch zeigt ein sichtbares Unbehagen der Mäuse etwa die Hälfte der Tiere starben innerhalb der ersten 6 Wochen in der ersten längeren Bestäubung von 50%. Das Sterben der Mäuse zeigt seinen Fortgang und schwerste Atemnot des Kopfes und der Brust wurde stumpf oder schmerzhaft. Näckiges Ekzem der Haut. Lebenszeit. 8—9 Monate. Die letzten Mäuse unterzogen. Die längste dabei beobachtete Lebenszeit betrug also mit 23 Jahren. Auch diese Abstände vom Beginn des Krebses in einer großen

Die anatomischen Beschreibungen des Lungengewebes der Lunge und einige Bemerkungen über die Todesursache der Tiere seziert, wenn sie das ist aber nur vereinzelt als 90 autoptische Be-

als Vorbild der schlecht
gangspunkte gerade für
stsaal war nämlich von
hen und den Maschinen
hen. Wir schufen uns
einen Blechkasten, in
änge genau beobachtet
urde mit aufgekrempe-
motorbetriebene Turbine
dem Aufenthaltsraum



Figurwirlbelter, gekrempelter
die Versuchsmäuse.

feinen Bohrungen, so
durch die Löcher und
im Käfig und auf den
die Mäuse befanden sich
angsweise in gewissen
erwarten war, daß er

Bestäubung. In dieser
gt, weil die letzte Ver-
es Krieges durch eine
sene männliche Mäuse
Tage $3\frac{1}{2}$ —5 Stunden
teilung von insgesamt
he 47—54 Tage, also
b im ganzen 67 bis
um 50 Mäusen wurde
daß die Gesamtzeit
m Asbest dabei zuge-

brachte Gesamtzeit wurde aber nicht erhöht und betrug bei dieser
Abteilung im Durchschnitt 72 Stunden.

Die Auswahl der Zeiten für die Bestäubungsperioden von 6 bis
13 Wochen sollte eine Annäherung an die Verhältnisse beim Menschen
sein. Wenn wir das Leben der weißen Maus mit einem Durchschnitt
von $2\frac{1}{2}$ Jahren veranschlagen, würden die von uns durchgeführten
Bestäubungsperioden den 20. bzw. 19. Teil ihres Lebens ausmachen.
Rechnen wir diese Zeiten auf ein Menschenleben mit einem Durch-
schnitt von 70 Jahren um, so würden Arbeitsperioden von $3\frac{1}{2}$ —7 Jah-
ren herauskommen. Das sind auch tatsächlich die Zeitabschnitte, die
bei einzelnen Fällen von Berufskrebs des Menschen bei der Arbeit in
Asbest zugebracht worden waren (vgl. unsere Tabelle in unserer ersten
Veröffentlichung). Selbstverständlich kann es sich bei solchen Ver-
gleichen nur um ungefähre Werte handeln, da weder die Lebenslänge
der Maus, noch die des Menschen feste Größen sind und sich in diesen
Lebenszeiten auch nur ein allgemeiner Gesundheitszustand ausdrückt.

Der Bestäubungsversuch wurde von den Mäusen zunächst ohne
sichtbares Unbehagen getragen, aber trotzdem erkrankten und starben
etwa die Hälfte der Tiere noch während der Bestäubungsperiode. Die
6 Wochen in der ersten Abteilung wurden nur von 66% überlebt, die
längere Bestäubung von 13 Wochen in der 2. Abteilung sogar nur von
50%. Das Sterben der Mäuse nahm auch nach Aufhören der Bestäu-
bung seinen Fortgang. Man konnte an den Tieren zuweilen schwere
und schwerste Atemnot beobachten, vielfach entstanden tiefe Cyanosen
des Kopfes und der Füße. Auch das äußere Haarkleid der Mäuse
wurde stumpf oder struppig. Manchmal zeigte sich auch ein hart-
näckiges Ekzem der Haut. Nur sehr wenig Mäuse erreichten eine längere
Lebenszeit. 8—9 Monate nach dem Beginn des Versuches waren auch
die letzten Mäuse unter den beschriebenen Erscheinungen eingegangen.
Die längste dabei beobachtete Lebenszeit nach dem Beginn der Bestäu-
bung betrug also mit 9 Monaten knapp $\frac{1}{3}$ der Gesamtdauer des Lebens.
Für den Menschen bedeutet eine solche Zeit bei 70jährigem Leben
23 Jahre. Auch diese Zeit entspricht etwa dem längsten und häufigsten
Abstand vom Beginn der Arbeit im Asbest bis zum Tode an Berufs-
krebs in einer großen Zahl von Fällen am Menschen.

Die anatomischen Befunde der Versuchstiere sind einzuteilen in die
Beschreibungen des eingeatmeten Asbestes, der Umbildungen des Binde-
gewebes der Lunge und schließlich ihres Epithels. Vorher sollen noch
einige Bemerkungen über die Anzahl der ausgeführten Sektionen und
die Todesursache der Mäuse gemacht werden. Es wurden sämtliche
Tiere sezziert, wenn sie nicht angefressen oder gar aufgefressen waren.
Das ist aber nur vereinzelt vorgekommen. Wir verfügen also über mehr
als 90 autopsische Beobachtungen, wobei die Lungen selbstverständlich

sämtlich mikroskopisch untersucht wurden. Frühzeitig während des Versuches eingegangene Tiere zeigten den Befund einer abscedierenden Bronchopneumonie, andere starben interkurrent an Infektionskrankheiten, z. B. an Paratyphus, eine große Reihe von Tieren zeigte aber als einzigen makroskopischen Befund eine schweres Emphysem.

Der Asbest war in den Mäuselungen schon kurze Zeit nach Beginn der Bestäubung als feine Asbestnadeln wieder aufzufinden. Es fiel auf, daß die Aufnahme von Asbestnadeln sehr unregelmäßig ausgefallen war, jedoch zeigten sich bei späterem Tod stets eine gehörige Anzahl von Nadeln. Die Asbestnadeln lagen nur zu einem Teil nackt und allein in der Alveolarwand, meistens waren sie in zahlreichen Exemplaren in eigentümlichen Gebilden zu sehen. Dabei konnte man wohl im Mikroskop die einzelnen Nadeln erkennen, sie lagen aber übereinander und nebeneinander im Schleim oder schienen von einer durchsichtigen rundlichen Eiweißhülle zusammen gehalten zu werden. An manchen Stellen konnte man noch sehr gut den Kern einer Alveolarzelle erkennen und diese Gebilde als Ausdruck einer intracellulären Speicherung ansprechen. Sehr häufig war aber ein Kern nicht zu sehen, so daß es fraglich erschien, ob das Gebilde aus einer Alveolarzelle, Schleim oder ähnlichem hervorgegangen war. Gleichzeitig mit den Asbestnadeln war in diesem Gebilde mit und ohne Kern ein indifferenter Staub zu erkennen.

Diese Gebilde lagen, wie die Abb. 2 zeigt, in den kleinen Bronchien und den Vorräumen der Alveolen. Wenn längere Zeit nach der Bestäubungsperiode verstrichen war, schrumpften die Asbestnadelnester, sie waren aber noch immer an der gleichen Stelle anzutreffen. In dieser Zeit haben die Hüllen, unabhängig von der Färbung des Schnittes einen dunkelgelben Farbton. Bei der Eisenfärbung kommt keine Reaktion zustande, es sei denn im Zusammenhang mit dem gleich zu beschreibenden Asbestosiskörperchen selbst.

Unsere Erwartung in wenigen Wochen die Bildung großer Mengen von Asbestosiskörperchen zu erleben und an Hand solcher eindrucksvollen Bilder den Asbeststaub in der Lunge leichter erkennen und abschätzen zu können, hat sich nicht erfüllt. Es war vielmehr notwendig, nach den Asbestosiskörperchen zu suchen. In einer kleinen Anzahl von Fällen waren solche Asbestosiskörperchen mit den gleichen Eigenschaften wie beim Menschen zu sehen. Sie kamen von der 20. Woche nach Beginn des Versuches ab zur Beobachtung (Abb. 3). Die Hülle der Asbestosiskörperchen nahm wiederholt die Kernfarbe Hämatoxylin an. Bei der Durchsicht der Lungenschnitte, die mit der Berliner Blau-Reaktion behandelt waren, traten sehr viel mehr Asbestosiskörperchen zutage, als man bei der Betrachtung einfacher Hämatoxylinfärbungen vermutet hätte, und zwar erschienen die Hüllen in außerordentlich feiner blauer Tönung als runde Tropfen oder lang ausgezogene Zylinder. Die

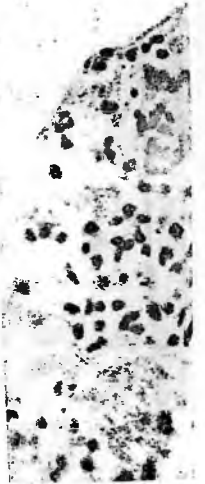


Abb. 2. Anhäufungen Bronchien und Pri



Abb. 3. Asbestosis Hyperplasie des Br

ühzeitig während des
einer abscedierenden
an Infektionskrank-
on Tieren zeigte aber
res Emphysem.

urze Zeit nach Beginn
aufzufinden. Es fiel
regelmäßig ausgefallen
eine gehörige Anzahl
Teil nackt und allein
dreichen Exemplaren
onnte man wohl im
en aber übereinander
einer durchsichtigen
werden. An manchen
lveolarzelle erkennen
iren Speicherung an-
ehen, so daß es frag-
le, Schleim oder ähn-
Asbestnadeln war in
r Staub zu erkennen.
n kleinen Bronchien
e Zeit nach der Be-
ie Asbestnadelnester,
nzutreffen. In dieser
g des Schnittes einen
nmt keine Reaktion
leich zu beschreiben.

lung großer Mengen
d solcher eindrucks-
er erkennen und ab-
vielmehr notwendig,
iner kleinen Anzahl
den gleichen Eigen-
von der 20. Woche
Abb. 3). Die Hülle
farbe Hämatoxylin
der Berliner Blau-
sbestosiskörperchen
uatoxylinfärbungen
Berordentlich feiner
gene Zylinder. Die

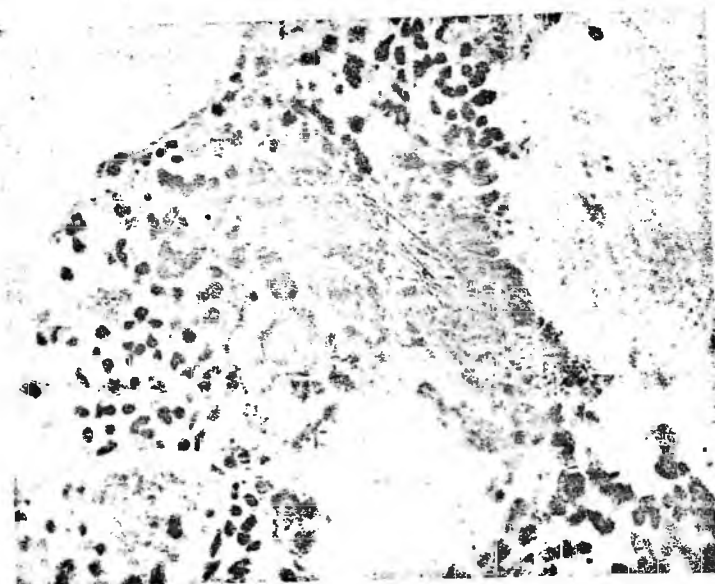


Abb. 2. Anhäufungen von Asbestnadeln in Schleim- und Alveolarzellen in kleinen Bronchien und Präalveolen. Tierversuch 91. 25 Tage nach Versuchsbeginn.



Abb. 3. Asbestosiskörperchen in Streichholzformat mitten in einer atypischen Hyperplasie des Bronchialepithels. Tierversuch 47. 154 Tage nach Versuchsbeginn.

blaue Eisenfarbe des Mantels schlug übrigens bei der Gegenfärbung der Kerne mit Carmin ohne jede Beeinträchtigung durch. Rückschlüsse auf die Eigenschaften dieser Hülle lassen sich also nicht aus der Kernfärbung machen. Vielmehr scheint es sich um eine Eigenschaft zu handeln, die mit der Ansprechbarkeit auf Hämatoxylin selbst etwas zu tun hat. Weitere Ausführungen zu dem Thema der Asbestosiskörperchen sollen aufgeschoben werden für weitere gründliche Untersuchungen in Zusammenarbeit mit dem Mineralogen.

Wie gesagt, erst seit der Betrachtung des Eisenpräparates erhielt man den richtigen Begriff von der Menge der gebildeten Asbestosiskörperchen. Dennoch kann von einer Regelmäßigkeit und Fülle wie beim Menschen keine Rede sein. Wenn also der Versuch grundsätzlich erwiesen hat, daß die Asbestosiskörperchen in der Lunge des Tieres in mehreren Wochen gebildet werden, so erscheint das Leben der Maus andererseits zu kurz, um jene „alten Formen“ der Asbestosiskörperchen hervorbringen zu können wie beim Menschen. Hier ist offenbar eine absolut lange Zeit notwendig, die Monate und Jahre umfaßt. Andererseits erscheint uns die Tatsache, daß die Asbestosiskörperchen überhaupt zustande gekommen sind, als weiterer Hinweis, daß sich die Maus für den Vergleich mit den Menschen betr. der Reaktionen auf den Asbest hervorragend eignet.

Außer diesen reinen Speicherungen des Asbeststaubes sind die anatomischen Veränderungen des Lungengewebes von Interesse. Die unmittelbaren Reaktionen auf diese Nadeln bestanden in Ansiedlung von Fremdkörperriesenzellen, jedoch ist dieser Befund nicht sehr häufig, es erscheint uns sogar, als sei er bei den Mäusen seltener als beim Menschen.

Als weitere typische Veränderungen der Mäuselunge infolge Anwesenheit der Asbestnadeln erscheint die fibröse Verdichtung des Lungengewebes. Es kommt unter den experimentellen Bedingungen, die wir geschaffen haben, bei einer Reihe von Mäusen schon ziemlich frühzeitig zu fibrösen Knotenbildungen (Abb. 4). Sie sind faserreich und zellarm, zeigen aber keine Tendenz sich wie eine Stein-taubschwiele abzurunden. Eine diffuse Vermehrung von Fasern im Zuge der Alveolarwände tritt nicht übermäßig häufig ein, jedoch haben wir in einzelnen Fällen deutliche Verdichtungen gesehen. Im ganzen allerdings handelt es sich nur ausnahmsweise um stärkere Grade einer diffusen Fibrosis; im übrigen ist auch beim Menschen die Asbestosislunge nur in einem Teil der Fälle fibrös.

Sehr viel eindrucksvoller als die Anreicherung der Fasern in der Alveolarwand war die Anfüllung der Lumina mit Schaumzellen, in denen wir abgestoßene und speichernde Deckzellen der Luftsäckchen erblicken. Diese Desquamation kam sehr häufig vor, und zwar in allen von uns untersuchten Stadien. Sie war daher auch überall vorhanden,

wo eine Wucherung erwarten konnten wir uns nach zu zeigen, daß diese Vermauserung der Alveolen selbst war. Wie aus uns wird, konnten wir das Bronchialepithelien in

Wir sind aber weit hier zu erörtern. Dazu

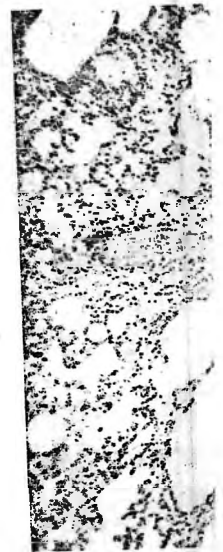


Abb. 4. Fibröses Knötchen ohne sichtbaren Asbest

Tatsache der Tumoren wir an eine enge en zwischen den auskleid

Ehe wir also die die vorangegangener unter unseren Vers der Lungenveränderung stand, die der Asbest Asbestnadeln lagen a zum Teil in Asbest Reihe von Fällen z und zwar in diffuse massenhaft alveoläre

bei der Gegenfärbung durch. Rückschlüsse also nicht aus der Kern- eine Eigenschaft zu matoxylin selbst etwas Thema der Asbestosis-tere gründliche Unter- logen.

Eisenpräparates erhielt gebildeten Asbestosis- ißigkeit und Fülle wie Versuch grundsätzlich er Lunge des Tieres in t das Leben der Maus r Asbestosiskörperchen Hier ist offenbar eine ihre umfaßt. Anderer- stosiskörperchen über- Hinweis, daß sich die r. der Reaktionen auf

tstaubes sind die ana- on Interesse. Die un- den in Ansiedlung von d nicht sehr häufig, es ner als beim Menschen. äuselunge infolge An- röse Verdichtung des entellen Bedingungen, läusen schon ziemlich . Sie sind faserreich ine Steinstaubschwiele n im Zuge der Alveo- h haben wir in einzel- Im ganzen allerdings Grade einer diffusen e Asbestosislunge nur

ng der Fasern in der mit Schaumzellen, in len der Luftsäckchen vor, und zwar in allen h überall vorhanden,

wo eine Wucherung epithelialer Elemente festzustellen war. Dennoch konnten wir uns nach dem Anblick unserer Schnitte nicht davon überzeugen, daß diese Vermehrung der Alveolarzellen oder besser diese Mauserung der Alveolarzellen der Vorläufer der epithelialen Wucherung selbst war. Wie aus unseren späteren Ausführungen noch hervorgehen wird, konnten wir dagegen sehr häufig das An- und Vorwachsen von Bronchialepithelien in die Luftsäcke deutlich erkennen.

Wir sind aber weit davon entfernt, diese Frage als eine grundsätzliche hier zu erörtern. Dazu erscheint uns im Rahmen unserer Darstellung die



Abb. 4. Fibröses Knötchen in der Lunge mit zahlreichen, bei dieser Vergrößerung nicht sichtbaren Asbestnadeln. Tierversuch 91. 25 Tage nach Versuchsbeginn.

Tatsache der Tumorerzeugung selbst viel zu wichtig. Außerdem glauben wir an eine enge entwicklungsgeschichtlich bedingte Verwandtschaft zwischen den auskleidenden Zellen der Bronchien und der Alveolen selbst.

Ehe wir also die epithelialen Hyperplasien besprechen, fassen wir die vorangegangenen Beobachtungstatsachen dahin zusammen, daß unter unseren Versuchsbedingungen eine weitgehende Ähnlichkeit der Lungenveränderungen bei der Maus mit jenen Veränderungen bestand, die der Asbestarbeiter von Berufs wegen erwerben kann. Die Asbestnadeln lagen ähnlich wie in der menschlichen Lunge, sie wurden zum Teil in Asbestosiskörperchen umgewandelt. Es kam in einer Reihe von Fällen zur faserreichen Verdichtung der Alveolarwände, und zwar in diffuser und knotiger Form. Außerdem schuppten sich massenhaft alveoläre Deckzellen ab.

Die Wucherungen des Epithels werden in der Reihenfolge beschrieben werden, wie sie zeitlich in Erscheinung traten. Damit erfaßt die Darstellung pathologische Veränderungen in stets wachsendem räumlichen Umfang.

Die allerersten Veränderungen sahen wir schon nach wenigen Wochen am Bronchialepithel. Die Zellen waren durch Schleimbildung aufgetrieben oder emporgehoben, vielfach bereits mehrschichtig, so daß sie als erster Beginn einer Hyperplasie gedeutet werden konnten (Abb. 5).

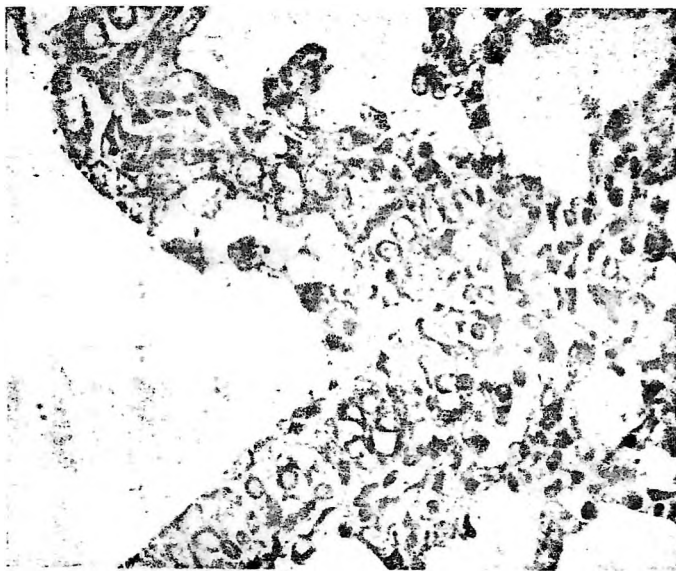


Abb. 5. Frühzeitige Hyperplasie des Bronchialepithels, Mehrschichtigkeit, vermehrte Schleimproduktion. Hyperplasie auf den Bronchus beschränkt, keine Exsudatzellen in der Bronchialwänden. Versuch 74. 33 Tage nach Versuchsbeginn.

Wie die Abbildung zeigt, handelt es sich hier nicht um eine landläufige Bronchitis mit verstärkter Schleimbildung, denn es fehlten entsprechende Infiltrationen mit Exsudatzellen; jedoch waren die Hyperplasien zunächst auf den Bronchus beschränkt.

Die epithelialen Wucherungen nahmen aber in anderen Fällen einen stärkeren Umfang an. Sie waren nicht nur auf der Innenseite kleiner Bronchien zu sehen, sondern griffen mehr oder weniger weit auf die benachbarten Alveolarwände über, ohne zunächst von ihrem Charakter als Zylinderzellen wesentliche Merkmale zu verlieren. Zwar waren die Epithelhyperplasien dieser Art häufig und multizentrisch, aber ganz ausnahmsweise von größerem Ausmaß.

In unserer Reihe von 100 Fällen sahen wir nur einmal eine Hyperplasie im größeren Stile ohne jede Tendenz zu plattenepithelialer Um-

bildung auftreten, so gesprochen werden dürfte präcanceröses aufzufassen. Bei Befunde geboten. Bei reihe niemals sogenannt in Lungenschrumpfung anzutreffen sind. Alle einen so schwerwiegenden zustande gekommen.

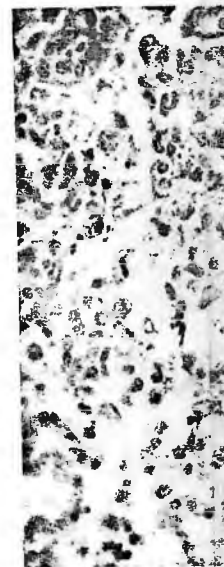


Abb. 6. Atypische Wucherung. Multizentrisches Auftreten in

Weitere Entwicklung also in der Erfassung sich das Epithel zu re Alveole völlig ausfülles zeigt, wie stark der- zum Plattenepithel Falle nur noch die V Fall den schon vollz Ein entscheidende des Bronchialepithels epithel. In diesen F Zentrum epithelialer wird zugleich der U

Reihenfolge beschrieben. Damit erfaßt die
s wachsendem räum-

nach wenigen Wochen
Schleimbildung aufge-
hört, so daß sie
werden konnten (Abb. 5).

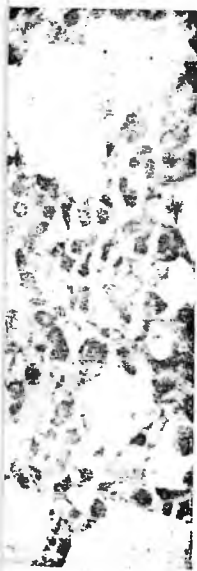


Abb. 5. Dichtigkeit, vermehrte Schleim-
zellen in den Bronchialwänden.
beginn.

ht um eine landläufige
s fehlten entsprechende
die Hyperplasien zu-

n anderen Fällen einen
der Innenseite kleiner
weniger weit auf die
t von ihrem Charakter
ieren. Zwar waren die
ltizentrisch, aber ganz

ur einmal eine Hyper-
plattenepithelialer Um-

bildung auftreten, so daß hier bereits von einem Adenocarcinom ge-
sprochen werden dürfte (Abb. 6). Dieses Stadium mindestens als ein
präcanceröses aufzufassen, erscheint im Hinblick auf die folgenden
Befunde geboten. Beiläufig sei bemerkt, daß wir in unserer Versuchs-
reihe niemals sogenannte Bronchialsprossen beobachtet haben, wie sie
in Lungenschrumpfung oder in fibrös veränderten Lungenteilen
anzutreffen sind. Alle unsere Epithelhyperplasien sind vielmehr ohne
einen so schwerwiegenden, vorangehenden Umbau des Lungengewebes
zustande gekommen.

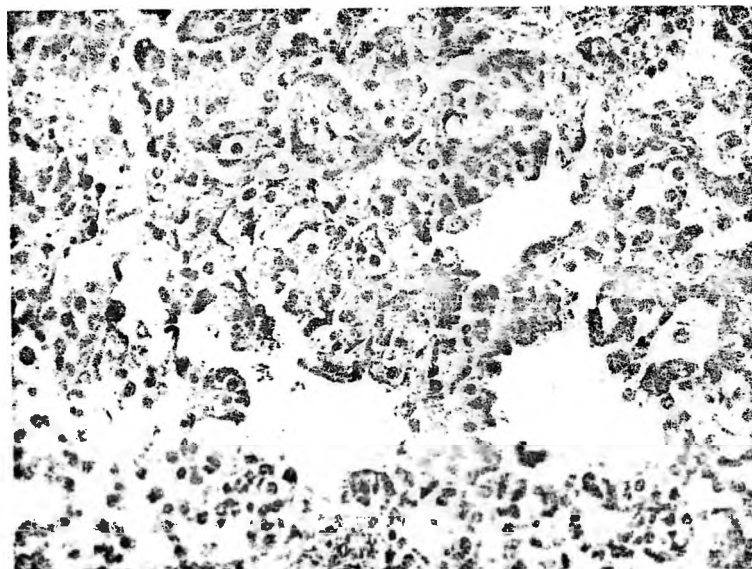


Abb. 6. Atypische Wucherung des Bronchialepithels in den Alveolarwänden ohne Metaplasie.
Multizentrisches Auftreten in einem ganzen Lungenlappen. Tierversuch 50. 200 Tage nach Ver-
suchsbeginn.

Weitere Entwicklungsstadien der epithelialen Hyperplasie bestanden
also in der Erfassung mehrerer benachbarter Alveolen. Dabei türmte
sich das Epithel zu regelrechten Schichtungskugeln auf und konnte die
Alveole völlig ausfüllen. Die beigegebene Abbildung eines solchen
Falles zeigt, wie stark sich der Charakter des Epithels schon vom Zylin-
der- zum Plattenepithel entwickelt hatte. Es fehlte eigentlich in diesem
Falle nur noch die Verhornung der Epithelzüge und Perlen, um den
Fall den schon vollzogenen Metaplasien zuzurechnen (Abb. 7).

Ein entscheidender Schritt in der Art und Menge der Hyperplasien
des Bronchialepithels bedeutete aber erst die Metaplasie zum Platten-
epithel. In diesen Fällen kamen entweder an der Oberfläche oder im
Zentrum epithelialer Zellpolster Verhornungen vor (Abb. 8). Damit
wird zugleich der Übergang in die maligne Neubildung vollzogen, da

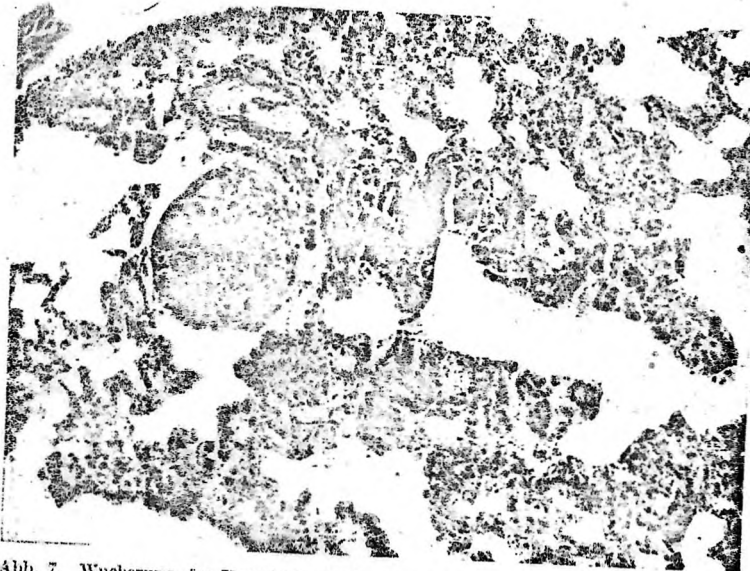


Abb. 7. Wucherung des Bronchialepithels auf benachbarte Alveolarwände mit peritubularem Epithelknoten aus platten Epithelien aber ohne Verhornung. Tierversuch 85. 122 Tage nach Versuchsbeginn.

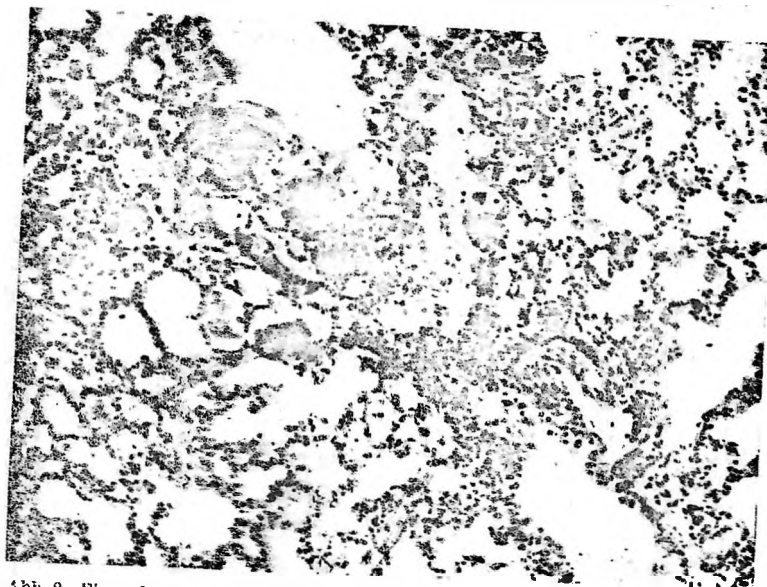


Abb. 8. Einwachsen des Bronchialepithels und Metaplasie in verhornendes Plattenepithel. Ausgesprochen präkanzeröser Zustand. Tierversuch 46. 115 Tage nach Versuchsbeginn.

derartige verhornende Zellen zusammensetzen sondern infiltrierend d

Wer eine solche großen Reihe von Entkeiit ermesen, in den oder noch von einer haben lediglich auf G die Bezeichnung des C



Abb. 9. Verhornendes Plattenepithel multizentrischer

das einbrechende atypischen Sektor ergriffen bis an die Pleura v

Zu den vorstehenden die Wucherungsprozesse einstellten, der Ursprünge Vorsprünge die ersten regelrechten

Endlich ist noch die Tastasen nicht aufgedeckt nachzuweisen.

Die zahlenmäßig

Bei der Berechnung indem wir von der

derartige verhornende Plattenepithelwucherungen sich aus atypischen Zellen zusammensetzen und nur seltener das Lungengewebe respektieren, sondern infiltrierend durchsetzen.

Wer eine solche experimentelle Geschwulstentstehung in einer großen Reihe von Entwicklungsstadien überblickt, wird die Schwierigkeit ermessen, in den Grenzfällen schon von Carcinom zu sprechen oder noch von einer metaplastischen epithelialen Hyperplasie. Wir haben lediglich auf Grund des ersten Eindrucks rein nach der Größe die Bezeichnung des Carcinoms gewählt und beibehalten, nämlich wenn



Abb. 9. Verhornendes Plattenepithelcarcinom mit Vorbuckelung der Pleura und ebenfalls multizentrischem Sitz. Tierversuch 30. 250 Tage nach Versuchsbeginn.

das einbrechende atypische Plattenepithel mit Verhornung einen größeren Sektor ergriffen hatte als zu einem mittleren Bronchus gehört und bis an die Pleura vorgestoßen war (Abb. 9).

Zu den vorstehenden Ausführungen ist noch zu ergänzen, daß sich die Wucherungsprozesse an mehreren Stellen der Lunge gleichzeitig einstellten, der Ursprung des Carcinoms also multizentrisch war. Geringe Vorsprünge dieser oder jener Stelle entschieden über den Ort des ersten regelrechten Krebses.

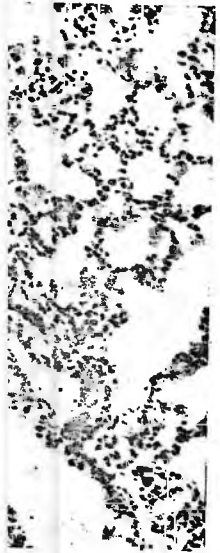
Endlich ist noch zu bemerken, daß in unseren Versuchsreihen Metastasen nicht aufgetreten sind. Auch andere Carcinome waren nicht nachzuweisen.

Die zahlenmäßige Verteilung unserer Beobachtungen:

Bei der Berechnung der Prozente verfahren wir in der üblichen Weise, indem wir von derjenigen Zahl von Mäusen ausgehen, deren Leben bis



Alveolarwände mit perl-
ornung. Tierversuch 85.



ornendes Plattenepithel.
e nach Versuchsbeginn.

in die in Frage kommende Zeit der Krebsbildung gereicht hat. Da wir das jüngste, voll entwickelte Carcinom erst nach 240 Tagen gesehen haben, sind von unseren 100 Mäusen nur 10 in dies Stadium hineingekommen, in dem ein Krebs überhaupt zu erwarten war. Da wir bei allerstrengstem Maßstab 2 Carcinome erhalten haben, bedeutet das einen Hundertsatz von 20%.

Da es sich bei unseren Beobachtungsreihen aber um zwei ganz verschiedene Bestäubungsperioden handelte, empfiehlt es sich, die beiden Reihen noch einmal getrennt zu betrachten und dabei auch die beginnenden Carcinome zu berücksichtigen.

Bei der kürzeren Bestäubung überlebten 33 Tiere, wovon 14 Wachstumserscheinungen am Epithel zeigten, darunter 5mal Metaplasie bzw. verhornendes Plattenepithelcarcinom. In Prozenten ausgedrückt: 42,4% epitheliale Neubildungen, davon 15% mit Metaplasie. Die 2. Reihe zeigte unter 28 überlebenden Tieren 16mal ein abnormes Wachstum von Epithel, darunter 5mal mit Metaplasie bzw. verhornendem Plattenepithelcarcinom. Die Berechnung auf den Hundertsatz ergibt 57% epitheliale Neubildungen, davon 18% mit Metaplasie.

Eine Übersicht verdeutlicht, wie verschieden sich die einzelnen Zehnerserien unseres Versuches verhalten haben. Die Mehrzahl der beobachteten Hyperplasien und Metaplasien bzw. Vorstufen zum Carcinom geht parallel zu der Anzahl der seit Beginn der Versuche verstrichenen Zeit; wo die Mäuse einer Serie besonders lange Versuchszeiten aufweisen, z. B. die Serien 51—60, wurden auch die meisten Epithelhyperplasien und Metaplasien beobachtet. In dieser besonders verlustarmen Serie kommt man auf 70% abnormer Wucherungserscheinungen am Epithel!

Wir haben also mit unseren Zahlen bei weitem mehr Lungencarcinome durch den Asbeststaub erzeugt, als etwa dem Durchschnitt von spontanen Tumoren an der Lunge der Mäuse bei disponierten und weniger disponierten Fassen entspricht (*Samsonow*). Um aber die von uns verwendeten Mäuse noch näher zu kennzeichnen, fügen wir hinzu, daß jene 50 Mäuse, die bei Beginn des Krieges einer Seuche zum Opfer fielen, nachdem sie ungefähr $\frac{1}{4}$ Jahr lang im Versuch gestanden hatten, weder ein Carcinom noch epitheliale Hyperplasie nennenswerter Ausmaße aufwiesen, und zwar ausweislich der mikroskopischen Untersuchungen dieser Lungen.

Ehe wir aber noch einige Vergleiche mit dem menschlichen Berufskrebs der Asbestarbeiter ziehen, möchten wir noch auf die experimentelle Erzeugung von Lungengeschwülsten überhaupt eingehen. Wir können uns allerdings hierbei sehr kurz fassen, da in vorletzten Bande dieser Zeitschrift *Samsonow* eine sehr ausführliche Studie darüber veröffentlicht hat. Aus dieser Arbeit entnehmen wir, daß das verhor-

nende Plattenepithel das Adenocarcinom, w daß es bis jetzt noch i zeugen. Eigens darau von *Vorwald* und *Ka* teerfreier Staub verw

Die Zahlenangabe schwanken außerdem carcinogenen Stoffen. verweisen auch die m so viele Carcinome er thelialen Wucherunge Deshalb erblicken wir zogenen Umbildung z lich beobachteten starke Stütze für die

Daß es bis heute überhaupt Tumoren unsere Versuche zu v beim Menschen selbst daß der Asbeststaub Zahl von Staubbung sprechende Anzahl v Bergwerke in Sachs Erde enthalten (Sel

Der Asbest ist e fach zusammensetz gnesium oder Eiser heute noch keinen des Asbestes eigentl verzichten, weitere durch den Tiervers menhang zwischen zu haben.

Zu gleicher Zeit körperchen zu erz Fibrosis der Lunge als einen weiteren vergleichen zu kön Beobachtungen au das für gewöhnlic

Wood unterzog Untersuchung und

g gereicht hat. Da wir
sch 240 Tagen gesehen
n dies Stadium hinein-
arten war. Da wir bei
1 haben, bedeutet das

n aber um zwei ganz
mpfiehlt es sich, die
ten und dabei auch die

tiere, wovon 14 Wachs-
5mal Metaplasie bzw.
ozenten ausgedrückt:
mit Metaplasie. Die
16mal ein abnormes
uplasie bzw. verhornen-
auf den Hundertsatz
3% mit Metaplasie.

en sich die einzelnen
en. Die Mehrzahl der
Vorstufen zum Carci-
inn der Versuche ver-
onders lange Versuchs-
den auch die meisten
t. In dieser besonders
ier Wucherungserschei-

om mehr Lungencarci-
dem Durchschnitt von
disponierten und weni-

Um aber die von uns
t, fügen wir hinzu, daß
er Seuche zum Opfer
such gestanden hatten,
ie nennenswerter Aus-
ikroskopischen Unter-

lem menschlichen Be-
noch auf die experi-
überhaupt eingehen.
sen, da im vorletzten
hrliche Studie darüber
wir, daß das verhor-

nende Plattenepithelcarcinom im Experiment seltener erzeugt ist als
das Adenocarcinom, weiter geht aus *Samsonows* Ausführungen hervor,
daß es bis jetzt noch nicht gelungen ist, durch Silicate Tumoren zu er-
zeugen. Eigens darauf gerichtete Studien an Tausenden von Mäusen
von *Vorwald* und *Karr* verliefen völlig ohne Ergebnis, solange dabei
teerfreier Staub verwertet worden ist.

Die Zahlenangaben über experimentell erzeugte Lungentumoren
schwanken außerdem so beträchtlich, daß man auch bei den bekannten
carcinogenen Stoffen durch die Zahlen allein nicht überzeugt wird. So
verweisen auch die meisten Autoren darauf, daß sie ja nicht nur so und
so viele Carcinome erzeugt haben, sondern eine ganze Reihe von epi-
thelialen Wucherungen vom ersten Anfang bis zur atypischen Neubildung.
Deshalb erblicken wir gerade in der mit so großer Regelmäßigkeit voll-
zogenen Umbildung zum Plattenepithel und dem so gut wie ausschließ-
lich beobachteten verhornenden Plattenepithelcarcinom auch eine
starke Stütze für die ursächliche Bedeutung des Asbeststaubes.

Daß es bis heute noch nicht gelungen ist, mit anderen Silicaten
überhaupt Tumoren zu erzeugen, hat uns nicht davor zurückgehalten,
unsere Versuche zu veröffentlichen. Wir haben dieselbe Situation auch
beim Menschen selbst vor uns gehabt, als wir die Überzeugung gewannen,
daß der Asbeststaub beim Menschen Krebs bedingt. Denn die große
Zahl von Staublungen in den modernen Betrieben kennt keine ent-
sprechende Anzahl von Carcinomträgern. Hiervon machen nur einige
Bergwerke in Sachsen eine Ausnahme, wo die Gruben radiumhaltige
Erde enthalten (Schneeberger Lungenkrebs).

Der Asbest ist ein Silicat, das sich chemisch verhältnismäßig ein-
fach zusammensetzt. Es enthält außer der Kieselsäure nur noch Ma-
gnesium oder Eisen. In seiner chemischen Struktur können wir also
heute noch keinen Hinweis finden, worin die carcinogene Eigenschaft
des Asbestes eigentlich begründet ist. Wir müssen auch diesmal darauf
verzichten, weitere Ausführungen zu machen und uns damit begnügen,
durch den Tierversuch unsere Behauptung vom ursächlichen Zusam-
menhang zwischen Asbeststaub und Carcinom einstweilen gestützt
zu haben.

Zu gleicher Zeit ist es uns auch gelungen, im Tierversuch Asbestosis-
körperchen zu erzeugen und, wenn auch nicht in vielen Fällen, eine
Fibrosis der Lungen. Schon weiter oben haben wir diese Beobachtungen
als einen weiteren Hinweis angesehen, zwischen Maus und Menschen
vergleichen zu können. Aus diesem Grunde soll der Vergleich unserer
Beobachtungen auch zahlenmäßig etwas weiter getrieben werden, als
das für gewöhnlich geschieht.

Wood unterzog 100 Angehörige einer Asbestfabrik einer klinischen
Untersuchung und erhielt dabei mindestens 2, vielleicht auch 3 Carci-

nome. Wir gingen von 100 Versuchsmäusen aus, die wir den Bedingungen der Asbestarbeiter unterwarfen, und erhielten auch 2 Carcinome.

Wenn man den Prozentsatz der Carcinome von allen Asbestosisfällen errechnet, die seziert worden sind, bei denen also berufliche Späterkrankungen vorlagen, kommt man auf etwa 20%. In unserer Versuchsreihe fanden wir unter unseren spätsezierten Mäusen auch 20% Carcinome.

Diese Vergleiche reihen sich gut an die übereinstimmenden Ergebnisse zwischen Maus und Mensch, die wir bei der Berechnung der Zeiten für die Bestäubung und dem Erwerb der Carcinome erhalten konnten. Wir hatten gezeigt, daß bei der Umrechnung auf die Lebensdauer der Maus bzw. des Menschen das Carcinom nach ähnlichen Arbeitszeiten und in ähnlichen Lebenszeiten zustande kommt. Unsere Tierversuche stellen also eine vollständige Reproduktion eines Krankheitsbildes beim Menschen dar.

Die zahlreichen Probleme, die bei der Bildung der Asbestosiskörperchen und der Entstehung des Carcinoms durch das Mineral Asbest noch offen sind, sollen in weiteren Studien bearbeitet werden.

Zusammenfassung.

1. Nach mehrwöchiger Bestäubung von Mäusen mit Asbeststaub erhielten wir in 20% der überlebenden Tiere ein verhornendes multizentrisches Plattenepithelcarcinom und in 42—57% epitheliale Neubildungen aller Stadien. Damit wird die ursächliche Bedeutung des Asbeststaubes für das primäre Lungencarcinom des Asbestarbeiters experimentell gestützt.

2. In der gleichen Versuchsanordnung bildeten sich nach mehreren Monaten Asbestosiskörperchen aus einer Reihe von Asbestnadeln. Außerdem konnte wiederholt eine diffuse oder knotige Fibrosis der Lungen erzeugt werden.

Literaturverzeichnis.

Beger, Virchows Arch. 290, 230; 293, 530. — Giese, Klin. Wschr. 1940 (Juni). — Motura, Rass. Med. industr. 5, 1. — Nordmann, Z. Krebsforsch. 47, 288 — VIII. Internat. Congr. Urolog. u. Berufskrankh. S. 983. — Samsonow, Z. Krebsforsch. 49, 525. — Vorwald u. Kurr, Amer. J. Path. 14, 49. — Weitere Literatur bei Beger u. Nordmann.

Noch ein

Der 1930 gema
offenbar keinen A
gelesen. Und doe
gestellt werden, i
machende Eigens

In den 10 Jal
stehung durch Ta
allerdings grundle
Nicotin anschuldi

Thys (1935) te
gismus“ zu leicht
zu denken. Es s
der Tabakrauch
spiele.

Roffo hat imm
produkte die Am

¹ Wie ich erst
in Tabakrauch ges
rauches auf den Or
Zborowski benutzte
die unterste wurde
und diente zur Fris
war mit einer Was
faß wurden Kanin
nach 57 bzw. 66 Ta
verloren die Freßh
der Tabakrauch au
beim Kaninchen
logisch fand er Vi
und in der Aortenw

² Simmross se
wirkung des Nicoti
Das ist ein Irrtum
ob Tabakrauch in
kommt in meiner
zu bekämpfen lieg
seine Bestrebungen