

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

CHICAGO, ILLINOIS

560 E HEISE, W LÜHRSS und O NEUMHOEFFER Stoffwechsel der Tumorzelle  
 Adrenochrom hat auf das Wachstum von Transplantationstumoren  
 keinen Einfluß. Es ist wahrscheinlich, daß mit Hilfe von Dehydro-  
 ascorbinsäure Adrenalin zu Adrenochrom oxydiert werden kann.

# Summary

Adrenochrom is able to increase the respiration of tumours cells in  
 twice its amount.

Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. 82, S. 561-567 (1958)

Im dem Laboratorium (Leiter Prof Dr H DRUCKREY) der Chirurgischen Uni-  
 versitätsklinik (Direktor Prof Dr H KRATSS) Freiburg i Br und dem Patholo-  
 gischen Institut der Universität Bonn (Direktor Prof Dr H ST

☐ BORROWING LIBRARY

DATE OF REQUEST: 9/11/73

CALL NO

BORROWING LIBRARY (address in full)  
 DHEW, PHS, Food and Drug Administration  
 Medical Library, Room 11B-40 (8D-45)  
 5600 Fishers Lane  
 Rockville, Maryland 20852

SEND SHEETS A, B AND C TO LENDING LIBRARY AND ENCLOSE SHIPPING LABEL

FOLD

FOR USE OF: Kirchstein STATUS: DEPT:

AUTHOR (for periodical title, vol and year)  
 Z. Krebsforsch., vol. 62, 1958

TITLE (with author & pages for periodical articles) (for edition, place & date) ☐ This edition only  
 Schmahl, D.: Cancerogen wirkung von asbest bei implantation  
 an ratten. 561 to end.

DEMCO  
 Madison Wis.  
 Fresno, Calif.  
 NO 85 250

VERIFIED IN (for source of reference)

IF NON CIRCULATING, PLEASE SUPPLY ☐ MICROFILM ☐ HARD COPY IF COST DOES NOT EXCEED \$

LENDING LIBRARY

FILL IN PERTINENT ITEMS UNDER REPORTS, RETURN SHEETS B AND C TO BORROWING LIBRARY

LENDING LIBRARY (address in full)  
 NLAM

NOTE: The receiving library assumes responsibility for notification of non receipt.

AUTHORIZED BY (full name): *Ernest Hunning*

TITLE:

## A REQUEST

## INTERLIBRARY LOAN REQUEST

ACCORDING TO THE A. I. A. INTERLIBRARY LOAN CODE

REPORTS, CHECKED BY: *WKS*

SENT BY ☐ LIBRARY RATE ☐

CHARGES \$ INSURED FOR \$

DATE SENT

DUE

RESTRICTIONS:

☐ COPYING NOT PERMITTED

☐ FOR LIBRARY USE ONLY

☐

NOT SENT BECAUSE:

☐ NON-CIRCULATING ☐ NOT OWNED ☐ IN USE

☐

ESTIMATED COST OF MICROFILM

HARD COPY

BORROWING LIBRARY RECORD:

DATE RECEIVED

DATE RETURNED

BY ☐ LIBRARY RATE ☐

POSTAGE ENCLOSED \$ INSURED FOR \$

RENEWALS: (REQUEST AND REPORT ON SHEET C)

REQUESTED ON

RENEWED TO (OR PERIOD OF RENEWAL)

2000 Asbest haben wir in zwei verschiedenen Formen implantiert. Einmal  
 in feine Asbestfasern, die zu Filterzwecken verwendet werden,  
 und zum anderen in mineralischen Asbest. Die Asbestfasern wurden zunächst  
 aufgekockert und auf eine Länge von 0,5-1 cm geschnitten. 21 Ratten erhielten  
 je 100 mg dieses Asbestfasern subcutan und intraperitoneal implantiert. In der

\* Die Arbeit wurde durch die „Deutsche Forschungsgemeinschaft“ ermöglicht.  
 Z. Krebsforsch. 194: 62

Adrenochrom hat auf das Wachstum von Transplantationstumoren keinen Einfluß. Es ist wahrscheinlich, daß mit Hilfe von Dehydroascorbinsäure Adrenalin zu Adrenochrom oxydiert werden kann.

#### Summary

Adrenochrom is able to increase the respiration of tumours cells, to twice its amount but does not influence the aerobic and anaerobic glycolysis. Adrenochrom has no influence on the growth of implanted tumours. It is probable that adrenalin can be oxidized to adrenochrom by means of dehydroascorbic acid.

#### Literatur

GREEN, D. E., and F. G. OUSTON: The mechanism of the reaction substrates with molecular oxygen I/II. *Biochem. J.* **29**, 1983 (1935), 30, 629 (1936). — HARBESON, J.: The chemistry of adrenochrome and its derivatives. *J. chem. Soc.* **1930**, 2, 1276–1282. — HENSE, E., W. LÜHRMANN u. O. NEUBROCK: Über den Einfluß von Dehydroascorbinsäure auf den Tumorstoffwechsel. *Z. Krebsforsch.* **1958** (im Druck). — KIRSCH, B.: (1) Die Autokatalyse der Adrenalin-oxydation. *Biochem. Z.* **220**, 84, 82 (1930). — (2) Die Omega-katalyse der oxydativen Glykolyse spaltung. *Biochem. Z.* **236**, 380 (1931). — LETTKE, H., P. MARQUARDT u. E. C. WILHELM: Weitere Untersuchungen über die zellteilungshemmende Wirkung von Adrenalin und Derivaten. *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **291**, 99–103 (1952). — WARBURG, O.: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin 1926.

Prof. Dr. WALTER LÜHRMANN, Deutsche Akademie der Wissenschaften, Geschwulstambul, Berlin-Buch.

aus dem Laboratorium (Leiter: Prof. Dr. H. DRUCKREY) der Chirurgischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. H. KRATAS) Freiburg i. Br. und dem Pathologischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPEL).

#### Karzinogene Wirkung von Asbest bei Implantation an Ratten\*

Von

DIETRICH SCHMÄHL

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. August 1958)

Der kausale Zusammenhang zwischen „Asbestose“ und dem Auftreten von Lungenkrebs beim Menschen gilt heute als erwiesen (LYNCH und SMITH, NORDMANN, WEDLER, HUEPPE, WEISS, BOHLIG und JACOB). Nach NORDMANN bekommen etwa 20% aller Menschen, die an einer Asbestose leiden, später Lungenkrebs. Die Latenzzeit soll etwa 15 bis 20 Jahre betragen.

Experimentelle Arbeiten über eine karzinogene Wirkung von Asbest liegen nur wenige vor. NORDMANN und SORGE berichteten 1941 über Versuche an Mäusen, die Asbeststaub ausgesetzt worden waren. Etwa 20% der Tiere erkrankten an Lungenkrebs. Im Gegensatz zu diesem positiven Ergebnis verliefen Untersuchungen von HUEPPE (1955) an Ratten, denen Asbest in das Femurmark implantiert worden war, negativ. Keines der Versuchstiere entwickelte einen Tumor.

Wir haben im Verlauf unserer Untersuchungen über die Krebsentstehung durch makromolekulare Substanzen auch den Asbest geprüft. Über die Ergebnisse dieser Versuche, die 1953 begonnen wurden, soll im folgenden kurz berichtet werden.

#### Methodik

Die Versuche umfaßten insgesamt 50 Ratten beiderlei Geschlechts unseres Stammes BD IV. Bei Versuchsbeginn waren sie etwa 100 Tage alt. Die Fütterung bestand aus einer Mischung von Küchenabfällen, die mit Vitaminen, Proteinen, Fett und Salzen angereichert waren. Wasser wurde ad libitum gegeben. Die Tiere wurden bis zum Experimentbeginn beobachtet. Nach gründlicher Sedation erfolgte bei verurteilten Befunden eine histologische Untersuchung.

Den Asbest haben wir in zwei verschiedenen Formen implantiert. Einmal handelte es sich um reine Asbestfasern, wie sie zu Filterzwecken verwendet werden, und zum anderen um mineralischen Asbest. Die Asbestfasern wurden zunächst aufgelockert und auf eine Länge von 0,5–1 cm geschitten. 21 Ratten erhielten je 150 mg dieser Asbestfasern subkutan und intraperitoneal implantiert. In der

\* Die Arbeit wurde durch die „Deutsche Forschungsgemeinschaft“ ermöglicht.

zweiten Versuchsgruppe erhielten 18 Tiere den mineralischen Asbest in der gleichen Dosis eingepflanzt. Diese Form des Asbestes ist bruchig und wurde in kleinen, länglichen Brocken von etwa 0,2 cm Länge implantiert.

#### Ergebnisse

Die Implantationen wurden von den Tieren ohne akute Schädigung vertragen. Lediglich in 2 Fällen entwickelten sich nach der Einpflanzung der Asbestfasern Fisteln an der abdominalen Operationsnarbe, die über unter Sulfonamid-Puder-Behandlung ausheilten. Die mittlere Lebenserwartung der Tiere betrug in der ersten Serie 1900 Tage und 720 Tage in der zweiten. Sie lag damit etwa im Bereich der Norm.

22 Monate nach der Implantation des faserförmigen Asbestes entstand bei einer Ratte eine Geschwulst, die von dem im Netz liegenden Implantat ausging. Die histologische Untersuchung ergab ein stellenweise verschleimendes, faserbildendes Spindelzell Sarkom. Zu diesem Zeitpunkt lebten von den 21 eingesetzten Tieren noch 16. 5 weitere von ihnen entwickelten in der

Folgezeit noch bösartige Tumoren, und zwar eine Fibrosarkom, das um das intraperitoneale Implantat gewachsen war, mit Metastasen im Perikard und der Pleura, ferner ein Spindelzell Sarkom, vom Netz ausgehend mit Metastasen in der Leber und Milz in den Nieren und Axillarknötchen und schließlich 3 weitere Spindelzell Sarkome, die um das subcutane Implantat herum entstanden waren (Abb. 1) und nicht metastasiert hatten. Bei einer weiteren Ratte beobachteten wir noch in der Bauchhöhle ein verschleimendes Fibrom, das mit der Bauchwand verwachsen war.



Abb. 1. 21372. Subcutan gewachsenes Spindelzell Sarkom 27 Monate nach Implantation von faserförmigen Asbest.

Die Ausbeute an malignen Tumoren beträgt demnach 6 von 17 Tieren. Bei 3 Ratten entstanden die Geschwülste um das intraperitoneale Im-



Abb. 2. Ingot mineralischen Asbestes umgeben von einem faserförmigen peritonealen Sarkomgewebe mit Geschwulstgewebe. / faserförmige Massen im zentralen Hohlraum. 4 kleiner Asbest-Knoten im fibrosen Bindegewebe. 6 Fibromknoten peritoneales Gewebe. 7 Geschwulstgewebe.

plantat herum, bei den 3 anderen in der Subcutis an der Implantationsstelle. Es erscheint besonders interessant, daß die intraperitoneale

entstandenen Sarkome ausnahmslos metastasiert hatten, die subcutan gewachsenen dagegen nicht. Die Latenzzeit bis zum Auftreten der Tumoren nach der Implantation betrug  $27 \pm 4$  Monate, war also so lang, daß die Geschwülste erst im hohen Alter der Tiere auftraten.



Abb. 3. Asbestfasern in hyalinem Bindegewebe eingeschlossen (f), dieses umgeben von einem Granulationsgewebe (g) und umflossen mit Tumorgewebe (T).

Ein ähnliches Ergebnis erhielten wir in der zweiten Versuchsgruppe als bei den Tieren, die den mineralischen Asbest implantiert bekommen hatten. Die erste Geschwulst entstand hier bereits 15 Monate nach der Implantation im Bauchraum. Es handelte sich um einen, wahrscheinlich vom Pankreas ausgehenden, hamorrhagischen Tumor, der in den Thymus und in die Nebennieren metastasiert hatte. Histologisch erwies sich die Geschwulst als ein großkörniges Sarkom. Von den in diesem Zeitpunkt noch lebenden 12 Ratten entwickelten noch 4 weitere Spindelzell-sarkome, die sämtlich lokal entstanden waren, und zwar bei 2 Tieren um das intraperitoneale und bei 2 Tieren um das subcutane Implantat

herum. Auch hier konnte der implantierte Asbest im Tumor nachgewiesen werden. Die Ausbeute von 5 malignen Tumoren unter 13 überlebenden Ratten ist praktisch die gleiche wie in der Versuchsserie mit Asbestfasern, ebenso die Latenzzeit mit  $21 \pm 4$  Monaten.

Häufig gelang es, die Asbest-Fasern inmitten von Tumorgewebe nachzuweisen. Histologisch ergab sich dabei immer grundsätzlich dasselbe Bild, gleichgültig, ob es sich um faserigen Asbest oder mineralischen Asbest handelte. In größeren Depots findet sich ein zentraler Hohlraum, der von bröcklichen Asbestmassen erfüllt ist (Abb. 2 Z). Das ihn umgebende Granulationsgewebe schließt gegen die Peripherie zu immer kleiner werdende Herde von Asbest ein (Abb. 2 A), bis es sich schließlich nurmehr um einzelne, auseinandergesprengte fadenförmige Asbestfasern handelt. In den am weitesten zentral gelegenen Abschnitten ist das Granulationsgewebe gefäßreicher und faserreicher (Abb. 2 G). Die Asbestfasern liegen dann in einzelnen Büscheln in kernarmem hyalinem Bindegewebe eingebettet (Abb. 3 A). Weiter gegen die Peripherie zu wird das Granulationsgewebe zellreicher (Abb. 2, 3 G), enthält auch einzelne vielkernige Riesenzellen um die Asbestfasern. Erst außerhalb dieser Zone beginnt dann das Gebiet der geschwulstmäßigen Zellwucherung (Abb. 2, 3 T).

#### Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß Asbest bei der Ratte nach intraperitonealer und subcutaner Implantation zur Entwicklung von Tumoren führt. Damit ergibt sich erneut, daß eine Substanz, die beim Menschen Krebs erzeugt, auch im Experiment am Tier die gleichen Wirkungen hervorruft.

Der Wirkungsmechanismus der Krebszeugung solcher Implantate ist noch unklar. NOTHDMUKHT kam bei seinen Untersuchungen über die Erzeugung von Tumoren durch Folien von Kunststoffen und Metallen zu dem Schluß, daß sie weitgehend von der Form und Größe des implantierten Materials abhängt. Folienförmige Implantate ergaben bei seinen Versuchen die größten Tumorausbeuten, während das gleiche Material in Form von Pulver oder Fasern praktisch keinen Krebs erzeugte. In diesen Fällen kann die Entstehung von Tumoren wahrscheinlich auf einer unspezifischen, mechanischen Wirkung der Implantate beruhen, während ihre chemische Natur keine maßgebende Rolle zu spielen scheint, sofern das Material im Organismus nicht abgebaut werden kann. Es kommen aber in manchen Fällen auch chemische Wirkungen in Frage, z. B. bei Metallen. DRUCKREY, HAMPERL und SCHMAHL konnten inzwischen zeigen, daß metallisches Quecksilber nach intraperitonealer Injektion ebenfalls zu Sarkomen führt, obwohl es formlos ist und in kleine und kleinste Tröpfchen verteilt wird. Hier

tritt also die unspezifische mechanische Wirkung zurück. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen nun, daß Asbest, auch in Form von Fasern und kleinen Brocken implantiert, Krebs auslösen kann. Der Lungenkrebs bei der menschlichen Asbestose wird sogar durch feinsten Asbeststaub ausgelöst, der auch an der Maus in den Versuchen von NORDMANN und SORGE zu Lungenkrebs geführt hatte. Auf der anderen Seite haben eigene Vergleichsversuche, in denen andere Silikate, wie z. B. Augit und Tremolit, in der gleichen Form von kleinen Brocken an Ratten implantiert wurden, nur in ganz wenigen Fällen zu Tumoren geführt. Demnach kann die Erzeugung von Tumoren in diesen Versuchen mit Asbest nicht auf einer bloß mechanischen und daher unspezifischen Wirkung beruhen, sondern scheint doch noch andere Faktoren zu enthalten.

Bemerkenswert sind auch die rein örtlichen Beziehungen zwischen Asbest und Tumor, aus denen sich gewisse Rückschlüsse auf die Histogenese des jeweiligen Tumors ableiten lassen. Um den Ort der größten „Konzentration“ der Asbestfasern, also um das Zentrum des Implantates, finden wir nur eine hyaline bindegewebige Abkapselung, die offenbar die Reste der frühesten Reaktion des Organismus darstellt. Nach der Peripherie zu, dort, wo der Asbest in vereinzelte Nadeln und Fäden auseinandergesprengt ist, läßt sich eine zellreiche, frische bzw. noch in Gang befindliche Reaktion nachweisen, die an vielen Stellen fast unmerklich in das sarkomatöse Geschwulstwachstum übergeht. Wir glauben deshalb, zu dem Schluß berechtigt zu sein, daß die Sarkomentwicklung aus dieser um den zentralen Herd fortschwellenden Fremdkörperreaktion hervorgeht.

#### *Zusammenfassung*

Asbest wurde in Form von Fasern und kleinen Brocken an 39 Ratten bei subcutaner und intraperitonealer Applikation auf kreberzeugende Wirkung geprüft. 11 von 30 Ratten, die länger als 15 Monate lebten, entwickelten lokal an den Implantationsstellen Sarkome.

#### *Summary*

Asbestos was tested for carcinogenic activity in form of fibres and small crumbs in 39 rats by subcutaneous and intraperitoneal application. 11 of 30 rats, which lived longer than 15 months, developed sarcomas at the site of the implantation.

#### *Literatur*

BOHLIG, H., u. G. JACOB. Neuere Gesichtspunkte über den Lungenkrebs der Asbestarbeiter. *Dtsch. med. Wochr.* 1956, 231. — DRUCKREY, H., H. HAMPERL u. D. SCHMAHL: Cancerogene Wirkung von metallischem Quecksilber. *Z. Krebsforsch.* 61, 511 (1957).

— HUKPER, W. C.: Recent developments in environmental cancer. *Arch. Path. (Chicago)* 58, 360, 475, 645 (1954). — Experimental studies in metal carcinogenesis. *J. nat. Cancer Inst.* 15, 113 (1955). — LYNCH, K. M., and W. A. SMITH: Pulmonary asbestos carcinoma of lung in asbestosis-silicosis. *Amer. J. Cancer* 24, 56 (1935). — NORDMANN, M.: Lungenasbestose und Lungenkrebs. *Ber. 8. internat. Congr. Unfallmed. u. Berufskrankheit*, 1939. — NORDMANN, M., u. A. SORGE: Lungenkrebs durch Asbeststaub im Tierversuch. *Z. Krebsforsch.* 51, 168 (1941). — NOTHEDRIFT, H.: Experimentelle Sarkomauslösung durch eingeweilte Fremdkörper. *Strahlentherapie* 100, 192 (1956). — WEDLER, H. W.: Asbestose und Lungenkrebs. *Dtsch. med. Wochr.* 1945, 575. — WEISS, A.: Pleurakrebs bei Lungenasbestose, in vivo morphologisch gesichert. *Medizinische* 1953, Nr. 3.

Dr. DIETRICH SCHMAHL,  
Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik, Freiburg i. Br.

# 48

560 E. HEISE, W. LUHRS und O. NEUNHOEFFER: Stoffwechsel der Tumorzelle

Adrenochrom hat auf das Wachstum von Transplantationstumoren keinen Einfluß. Es ist wahrscheinlich, daß mit Hilfe von Dehydroascorbinsäure Adrenalin zu Adrenochrom oxydiert werden kann.

## Summary

Adrenochrom is able to increase the respiration of tumours cells to twice its amount but does not influence the aerobic and anaerobic glycolysis. Adrenochrom has no influence on the growth of implanted tumours. It is probable that adrenalin can be oxidized to adrenochrom by means of dehydroascorbic acid.

## Literatur

GREEN, D. E., and F. G. OOSTON: The mechanism of the reaction substrate with molecular oxygen 1/11. *Biochem. J.* **29**, 1983 (1935); **30**, 629 (1936). — HANLEY-MASON, J.: The chemistry of adrenochrome and its derivatives. *J. chem. Soc.* 1950, 2, 1276—1282. — HEISE, E., W. LUHRS u. O. NEUNHOEFFER: Über den Einfluß von Dehydroascorbinsäure auf den Tumorstoffwechsel. *Z. Krebsforsch.* 1958 (im Druck). — KISEN, B.: (1) Die Autokatalyse der Adrenalin oxydation. *Biochem. Z.* **220**, 84, 92 (1930). — (2) Die Omegakatalyse der oxydativen Glykokolyspaltung. *Biochem. Z.* **236**, 380 (1931). — LETTRÉ, H., P. MARQUARDT u. E. CARL: Weitere Untersuchungen über die zellteilungshemmende Wirkung von Adrenalin und Derivaten. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **291**, 99—103 (1952). — WARBURG, O.: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin 1926.

Prof. Dr. WALTER LUHRS, Deutsche Akademie der Wissenschaften, Geschwulstambul, Berlin-Buch

Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. 62, S. 561—567 (1958)

Aus dem Laboratorium (Leiter: Prof. Dr. H. DRUCKREY) der Chirurgischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. H. KRAUSS) Freiburg i. Br. und dem Pathologischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL)

## Cancerogene Wirkung von Asbest bei Implantation an Ratten\*

Von

DIETRICH SCHMÄHL

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. August 1958)

Der kausale Zusammenhang zwischen „Asbestose“ und dem Auftreten von Lungenkrebs beim Menschen gilt heute als erwiesen (LYNCH und SMITH; NORDMANN; WEDLER, HUEPER; WEISS; BOHLIG und JACOB). Nach NORDMANN bekommen etwa 20% aller Menschen, die an einer Asbestose leiden, später Lungenkrebs. Die Latenzzeit soll etwa 15 bis 20 Jahre betragen.

Experimentelle Arbeiten über eine cancerogene Wirkung von Asbest liegen nur wenige vor. NORDMANN und SORGE berichteten 1941 über Versuche an Mäusen, die Asbeststaub ausgesetzt worden waren. Etwa 20% der Tiere erkrankten an Lungenkrebs. Im Gegensatz zu diesem positiven Ergebnis verliefen Untersuchungen von HUEPER (1955) an Ratten, denen Asbest in das Femurmark implantiert worden war, negativ. Keines der Versuchstiere entwickelte einen Tumor.

Wir haben im Verlauf unserer Untersuchungen über die Krebserzeugung durch makromolekulare Substanzen auch den Asbest geprüft. Über die Ergebnisse dieser Versuche, die 1953 begonnen wurden, soll im folgenden kurz berichtet werden.

## Methodik

Die Versuche umfaßten insgesamt 39 Ratten beiderlei Geschlechts unseres Stammes BD IV. Bei Versuchsbeginn waren sie etwa 100 Tage alt. Die Nahrung bestand aus einer Mischkost von Küchenabfällen, die mit Vitaminen, Proteinen, Fetten und Salzen angereichert waren. Wasser wurde ad libitum gegeben. Die Tiere wurden bis zum Spontanod beobachtet. Nach gründlicher Sektion erfolgte bei verdächtigen Befunden eine histologische Untersuchung.

Den Asbest haben wir in zwei verschiedenen Formen implantiert. Einmal handelte es sich um reine Asbestfasern, wie sie zu Filterzwecken verwendet werden, und zum anderen um mineralischen Asbest. Die Asbestfasern wurden zunächst aufgelockert und auf eine Länge von 0,5—1 cm geschnitten. 21 Ratten erhielten je 150 mg dieser Asbestfasern subcutan und intraperitoneal implantiert. In der

\* Die Arbeit wurde durch die „Deutsche Forschungsgemeinschaft“ ermöglicht.

zweiten Versuchsgruppe erhielten 18 Tiere den mineralischen Asbest in der gleichen Dosis eingepflanzt. Diese Form des Asbestes ist bruchig und wurde in kleinen, länglichen Brocken von etwa 0,2 cm Länge implantiert.

### Ergebnisse

Die Implantationen wurden von den Tieren ohne akute Schädigung vertragen. Lediglich in 2 Fällen entwickelten sich nach der Einpflanzung der Asbestfasern Fi-



Abb. 1. 21175. Subcutan gewachsenes Spindelzellsarkom 27 Monate nach Implantation von faserförmigem Asbest

steln an der abdominalen Operationsnarbe, die aber unter Sulfonamid-Puder-Behandlung ausheilten. Die mittlere Lebenserwartung der Tiere betrug in der ersten Serie 900 Tage und 720 Tage in der zweiten. Sie lag damit etwa im Bereich der Norm.

22 Monate nach der Implantation des faserförmigen Asbestes entstand bei einer Ratte eine Geschwulst, die von dem im Netz liegenden Implantat ausging. Die histologische Untersuchung ergab ein stellenweise verschleimendes, faserbildendes Spindelzellsarkom. Zu diesem Zeitpunkt lebten von den 21 eingesetzten Tieren noch 16. 5 weitere von ihnen entwickelten in der

Folgezeit noch bösartige Tumoren, und zwar eine Fibrosarkom, das um das intraperitoneale Implantat gewachsen war, mit Metastasen im Perikard und der Pleura, ferner ein Spindelzellsarkom, vom Netz ausgehend, mit Metastasen in der Leber und Milz, in den Nieren und Axillärlymphdrüsen und schließlich 3 weitere Spindelzellsarkome, die um das subcutane Implantat herum entstanden waren (Abb. 1) und nicht metastasiert hatten. Bei einer weiteren Ratte beobachteten wir noch in der Bauchhöhle ein verschleimendes Fibrom, das mit der Bauchwand verwachsen war.

Die Ausbeute an malignen Tumoren beträgt demnach 6 von 17 Tieren.  
Bei 3 Ratten entstanden die Geschwulste um das intraperitoneale Im-



Abb. 2. Depot mineralischen Asbestos, umgeben von einem Fremdkörpergranulationsgewebe und Geschwulstgewebe. Z bröcklige Massen im zentralen Hohlraum. A kleinere Asbestdepots in fibrösem Bindegewebe. G Fremdkörpergranulationsgewebe. T Geschwulstgewebe

plantat herum, bei den 3 anderen in der Subcutis an der Implantations-  
stelle. Es erscheint besonders interessant, daß die intraperitoneal

entstandenen Sarkome ausnahmslos metastasiert hatten, die subcutan gewachsenen dagegen nicht. Die Latenzzeit bis zum Auftreten der Tumoren nach der Implantation betrug  $27 \pm 4$  Monate, war also so lang, daß die Geschwulste erst im hohen Alter der Tiere auftraten.

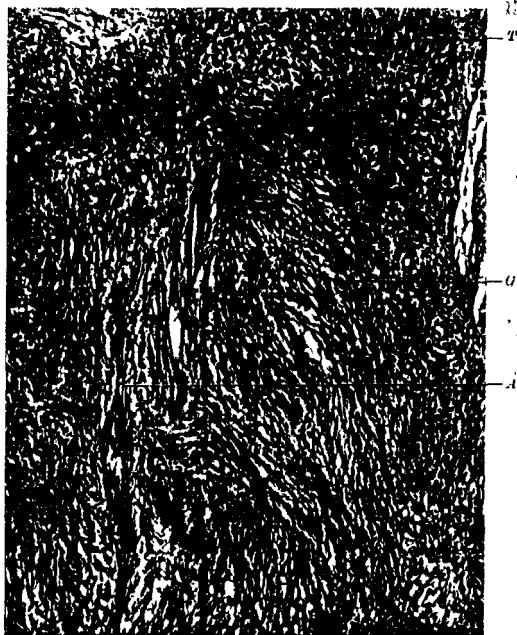


Abb. 3 Asbestfaser in hyalinen Bindegewebe eingeschlossen (A), dieses umgeben von einem Granulationsgewebe (G) mit eindringendem Tumorgewebe (T)

Ein ähnliches Ergebnis erhielten wir in der zweiten Versuchsgruppe, als bei den Tieren, die den mineralischen Asbest implantiert bekommen hatten. Die erste Geschwulst entstand hier bereits 15 Monate nach der Implantation im Bauchraum. Es handelte sich um einen, wahrscheinlich vom Pankreas ausgehenden, hämorrhagischen Tumor, der in den Thymus und in die Nebennieren metastasiert hatte. Histologisch erwies sich die Geschwulst als ein großzelliges Sarkom. Von den in diesem Zeitpunkt noch lebenden 12 Ratten entwickelten noch 4 weitere Spindelzellsarkome, die sämtlich lokal entstanden waren, und zwar bei 2 Tieren um das intraperitoneale und bei 2 Tieren um das subcutane Implantat

herum Auch hier konnte der implantierte Asbest im Tumor nachgewiesen werden. Die Ausbeute von 5 malignen Tumoren unter 13 überlebenden Ratten ist praktisch die gleiche wie in der Versuchsserie mit Asbestfasern, ebenso die Latenzzeit mit  $21 \pm 4$  Monaten.

Häufig gelang es, die Asbest-Fasern inmitten von Tumorgewebe nachzuweisen. Histologisch ergab sich dabei immer grundsätzlich das selbe Bild, gleichgültig, ob es sich um faserigen Asbest oder mineralischen Asbest handelte: in größeren Depots findet sich ein zentraler Hohlraum, der von bröckligen Asbestmassen erfüllt ist (Abb. 2 Z). Das ihn umgebende Granulationsgewebe schließt gegen die Peripherie zu immer kleiner werdende Herde von Asbest ein (Abb. 2 A), bis es sich schließlich nurmehr um einzelne, auseinander gesprengte fadenförmige Asbestfasern handelt. In den am weitesten zentral gelegenen Abschnitten ist das Granulationsgewebe gefäßreicher und faserreicher (Abb. 2 G). Die Asbestfasern liegen dann in einzelnen Büscheln in kernarmen hyalinem Bindegewebe eingebettet (Abb. 3 A). Weiter gegen die Peripherie zu wird das Granulationsgewebe zellreicher (Abb. 2, 3 G), enthält auch einzelne vielkernige Riesenzellen um die Asbestfasern. Erst außerhalb dieser Zone beginnt dann das Gebiet der geschwulstmäßigen Zellwucherung (Abb. 2, 3 T).

#### *Diskussion*

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß Asbest bei der Ratte nach intraperitonealer und subcutaner Implantation zur Entwicklung von Tumoren führt. Damit ergibt sich erneut, daß eine Substanz, die beim Menschen Krebs erzeugt, auch im Experiment am Tier die gleichen Wirkungen hervorruft.

Der Wirkungsmechanismus der Krebszeugung solcher Implantate ist noch unklar. NOTHDURFT kam bei seinen Untersuchungen über die Erzeugung von Tumoren durch Folien von Kunststoffen und Metallen zu dem Schluß, daß sie weitgehend von der Form und Größe des implantierten Materials abhängt. Folienförmige Implantate ergaben bei seinen Versuchen die größten Tumorausbeuten, während das gleiche Material in Form von Pulver oder Fasern praktisch keinen Krebs erzeugte. In diesen Fällen kann die Entstehung von Tumoren wahrscheinlich auf einer unspezifischen, mechanischen Wirkung der Implantate beruhen, während ihre chemische Natur keine maßgebliche Rolle zu spielen scheint, sofern das Material im Organismus nicht abgebaut werden kann. Es kommen aber in manchen Fällen auch chemische Wirkungen in Frage, z. B. bei Metallen. DRUCKREY, HAMPERL und SCHMÄHL konnten inzwischen zeigen, daß metallisches Quecksilber nach intraperitonealer Injektion ebenfalls zu Sarkomen führt, obwohl es formlos ist und in kleine und kleinste Tröpfchen verteilt wird. Hier

tritt also die unspezifische mechanische Wirkung zurück. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen nun, daß Asbest, auch in Form von Fasern und kleinen Brocken implantiert, Krebs auslösen kann. Der Lungenkrebs bei der menschlichen Asbestose wird sogar durch feinsten Asbeststaub ausgelöst, der auch an der Maus in den Versuchen von NORDMANN und SORGE zu Lungenkrebs geführt hatte. Auf der anderen Seite haben eigene Vergleichsversuche, in denen andere Silikate, wie z. B. Augit und Tremolit, in der gleichen Form von kleinen Brocken an Ratten implantiert wurden, nur in ganz wenigen Fällen zu Tumoren geführt. Demnach kann die Erzeugung von Tumoren in diesen Versuchen mit Asbest nicht auf einer bloß mechanischen und daher unspezifischen Wirkung beruhen, sondern scheint doch noch andere Faktoren zu enthalten.

Bemerkenswert sind auch die rein örtlichen Beziehungen zwischen Asbest und Tumor, aus denen sich gewisse Rückschlüsse auf die Histogenese des jeweiligen Tumors ableiten lassen. Um den Ort der größten „Konzentration“ der Asbestfasern, also um das Zentrum des Implantates, finden wir nur eine hyaline bindegewebige Abkapselung, die offenbar die Reste der frühesten Reaktion des Organismus darstellt. Nach der Peripherie zu, dort, wo der Asbest in vereinzelte Nadeln und Fäden auseinander gesprengt ist, läßt sich eine zellreiche, frische bzw. noch in Gang befindliche Reaktion nachweisen, die an vielen Stellen fast unmerklich in das sarkomatöse Geschwulstwachstum übergeht. Wir glauben deshalb, zu dem Schluß berechtigt zu sein, daß die Sarkomentwicklung aus dieser um den zentralen Herd fortschwellenden Fremdkörperreaktion hervorgeht.

#### *Zusammenfassung*

Asbest wurde in Form von Fasern und kleinen Brocken an 39 Ratten bei subcutaner und intraperitonealer Applikation auf krebserzeugende Wirkung geprüft. 11 von 30 Ratten, die länger als 15 Monate lebten, entwickelten lokal an den Implantationsstellen Sarkome.

#### *Summary*

Asbestos was tested for carcinogenic activity in form of fibres and small crumbs in 39 rats by subcutaneous and intraperitoneal application. 11 of 30 rats, which lived longer than 15 months, developed sarcomas at the site of the implantation.

#### *Literatur*

BOHLE, H., u. G. JACOB: Neuere Gesichtspunkte über den Lungenkrebs der Asbestarbeiter. Dtsch. med. Wschr. 1956, 231. — DRUCKREY, H., H. HAMPEL u. D. SCHMÄHL: Cancerogene Wirkung von metallischem Quecksilber. Z. Krebs-

forsch. 61, 511 (1957). — HUEPER, W. C.: Recent developments in environmental Cancer. Arch. Path. (Chicago) 58, 360, 475, 645 (1954) — Experimental studies in metal carcinogenesis. J. nat. Cancer Inst. 15, 113 (1955). — LYNCH, K. M., and W. A. SMITH: Pulmonary asbestosis carcinoma of lung in asbestosis-silicosis. Amer. J. Cancer 24, 56 (1935). — NORDMANN, M.: Lungenasbestose und Lungenkrebs. Ber. 8. internat. Kongr. Unfallmed. u. Berufskrankheit, 1939. — NORDMANN, M., u. A. SORGE: Lungenkrebs durch Asbeststaub im Tierversuch. Z. Krebsforsch. 51, 168 (1941). — NOTHURFT, H.: Experimentelle Sarkomauslösung durch eingeheilte Fremdkörper. Strahlentherapie 100, 192 (1956). — WEDLER, H. W.: Asbestose und Lungenkrebs. Dtsch. med. Wschr. 1943, 575. — WEISS, A.: Pleurakrebs bei Lungenasbestose, in vivo morphologisch gesichert. Medizinische 1953, Nr. 3

Dr. DIETRICH SCHMAHL,  
Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik, Freiburg i. Br.

IONAL

IONAL

IONAL

IONAL

IONAL

IONAL

IONAL

IONAL

IONAL

IONAL