

K-1711-(100)

[1975]

R&S 135076

TRANSL. MID. NO. 10,773

NTC. NO.

MEDYCINA PRACY.

V.26(5)447-50(1975)

New occupational disease
-consequences of prolonged
exposure to vinyl chloride.

AUTHOR: Gluszcz, Maria

TRANSLATOR: Sunlone Inc.

DATE: November, 1976

REQUESTED BY: M. Heinlein, 1803

TRANSLATION NO.: 76-9-9

76-9-9

014407

A NEW OCCUPATIONAL DISEASE
- CONSEQUENCES OF PROLONGED
EXPOSURE TO VINYL CHLORIDE

Maria Głuszczyńska

Medycyna Pracy 26 (5), 447-456 (1975)

(Instytut Medycyny Pracy, Łódź
Director: Prof. Dr. Med. J. Nofer)

Translated from Polish by:

Sunlone, Inc.
1603 S. Highland
Arlington Heights, IL 60005

R&S 135077

Monochloroethylene ($\text{CH}_2 = \text{CHCl}$), commonly called vinyl chloride (VC), has been used in large quantities for nearly 40 years as the monomer in the production of polyvinyl chloride (PVC). Under ordinary conditions, vinyl chloride is a gas with 2.5 times the density of air, having a slightly sweet smell. With air in concentrations 4% to 22% v/v it gives rise to inflammable and explosive mixtures. (28,38)

From the toxicological point of view, it is an interesting fact that this substance was long considered only slightly toxic, resulting in severe poisoning only in cases of large concentrations, but numerous instances of disease in people chronically exposed to vinyl chloride in PVC production facilities have forced revision of that view.

Occurrences of severe VC poisoning are known both from experimental work and reports of poisoning in people under harmful conditions in industry. (11,30,38) Vinyl chloride's immediate effects are narcosis and weak irritation, resembling those of many other substances in the chlorinated aliphatic hydrocarbon group. In concentrations of 0.5 to 7.0% v/v vinyl chloride causes disturbances in the central nervous system, beginning with stupor and anesthesia, through dizziness, headache, nausea, disturbance of vision, and momentary "blacking out", all the way to actual loss of consciousness. Concentrations of 7 to 10% v/v bring about narcosis deep enough to fit the requirements of surgical operations. Concentrations around 20% v/v can result in sudden death.

R&S 135078

Vinyl chloride has been considered as a substance suitable for surgical anesthesia, yet it was found unsafe primarily because of the possibility of its bringing about disturbances in heart rhythm. It is similar in this respect to other chlorinated ethylenes, e.g. trichloroethylene.

Besides its anesthetic effects in severe poisonings, vinyl chloride causes enlargement of the liver, as has been observed both in experimental animals and in individual cases of fatal poisoning in humans. In animals exposed to concentrations of 15% to 20% v/v swelling of the lungs has also been observed.

The long-term toxicity of vinyl chloride has been studied in conjunction with the introduction of this substance into industry, and the occupational exposure of considerable numbers of workers in polyvinyl chloride production facilities. (30,38) In consequence of exposure over a period of a few months to concentrations in excess of 100 ppm, corresponding to about 250 mg/m^3 , enlargement of the liver was observed in experimental animals, while with concentrations of 500 ppm, i.e. 0.5% v/v, or roughly 1250 mg/m^3 , enlargement of the kidneys was also observed.

The last 10 to 12 years have thrown a completely new light on the long-term toxicity of vinyl chloride. In connection with the wide-ranging adaptation of the so-called "suspension method" to the production of PVC, which creates the possibility of periodic exposure of certain groups of workers to concentrations on the order of several hundred to a few thousand mg/m^3 (41,25) there have been reports in many countries of the appearance of a new disease

syndrome, unknown until now to occupational medicine. The symptoms of this syndrome transcend the framework of disease-induced changes observed in experimental animals. As early as 1963, Romanian authors⁽⁴⁰⁾ described the results of observations on the clinical state of 168 workers employed in the polymerization of VC. In addition to disturbances in the nervous system and enlargement of the liver, they confirmed dysfunction of the thyroid, symptoms of Raynaud's syndrome, and changes in the skin similar to scleroderma. These authors were of the opinion that they were dealing with primary damage to the central nervous system, chiefly to the brain itself, which damage was finding expression in disturbances of the circulatory system. Later reports, mainly from western countries, concern themselves primarily with bone changes^(18,50,31,7,33,2,13,9,12). The disorder of workers employed in cleaning autoclaves where polymerization of VC takes place, is called "occupational acroosteolysis" since the most important symptom is recognized to be the transverse belt of osteolysis in the internodal bones of the palm. However, it may be pointed out that osteolysis is often accompanied by Raynaud's syndrome. The experimental work of the Italian investigator Violi⁽⁴⁷⁾, presented to the International Conference on Occupational Medicine in Tokyo (1969), had essential meaning to the further development of knowledge concerning long-term vinyl chloride poisoning, also termed "vinyl chloride disease". After year-long exposure of rats to vinyl chloride in 3% v/v concentrations, Violi succeeded in observing symptoms similar to those in human VC poisoning, i.e. osteolysis, changes in the skin, thickening of vascular walls, and additional degeneration in the brain and large musculature. Further elements essential to an overall

picture of chronic vinyl chloride poisoning were provided by clinical investigations carried out in the university center in Bonn (19,49,34,20,25,26).

In addition to confirming symptoms already noted elsewhere, the German authors called attention to a process of fibrosis in the liver leading to an increase in pressure in the portal vein, with the clinical appearance of cirrhosis of the liver. Besides this, they advanced the suspicion that the overall disease also involves the respiratory system, leading to respiratory disturbances of the character of restrictions and partial irregularity in breathing⁽²⁵⁾. A new observation was the confirmation of thrombocytopenia.

The greatest anxiety was brought about by reports concerning significantly more frequent appearances, in long-time workers at PVC production plants, of a rarely encountered tumor, namely vascular sarcoma of the liver^(27,46,5,10). At present the chronic or long-term toxicity and carcinogenicity of vinyl chloride occupies the center of attention of toxicologists, specialists in occupational medicine, and investigators from other medical fields. The last two years have brought a wave of publications from various countries producing polyvinyl chloride. As background for the available literature and our own investigations at the Instytut Medycyny Pracy in Łódź, we can use the following approach of presenting the clinical aspect of the disease and offering suggestions as to its pathomechanism.

CLINICAL SYMPTOMS

Subjective Symptoms The earliest and most frequently encountered subjective symptom is oversensitivity to cold, especially in the palms and feet, as well

as the feeling that the skin is "crawling", numbness, and weakening of the sense of touch. In advanced cases patients sometimes complain of spreading pains in the fingers. As general subjective symptoms, various authors cite sluggishness, worsening of memory, nausea, increased perspiration, vague intermittent pains in the epigastrium, headaches and dizziness, buzzing in the ears, spots before the eyes, lack of appetite, disturbance of sleep, loss of weight, and loss of sexual desire. Of course, it is necessary to take into account the coincidental convergence of VC exposure with ailments arising from other causes.

Objective Symptoms The objective symptoms of long-term vinyl chloride poisoning are manifold, embracing various organs and systems.

Changes in bone Bone changes characteristic of long-term VC poisoning, evident in radiological examination, depend on the appearance of a transverse belt of osteolysis in the ungual internode, due to which the appearance is given of dislocation or detachment of the finger tip. At times the finger tip seems to disappear and the finger gives the appearance, on an x-ray plate, of having been partially amputated. These changes can occur in individual fingers, or in all fingers of both hands. Similar changes, though more weakly manifested, are observed in the bones of the feet. Osteolysis as described above has been obtained experimentally⁽⁴⁷⁾. Histopathological studies of affected fragments of bones from extremities indicate decalcification in regions of osteolysis, transformation of bony material, and internal stratification. The hands of

workers with osteolysis have a characteristic appearance on physical examination. The finger tip is cylindrically swollen, giving the impression of being shortened. The skin of the fingers is usually bluish, thickened, and rather inelastic,^{to} which is due to a loss of dexterity.

Whether prolonged exposure to vinyl chloride leads to other changes in bone is a subject open to discussion. In persons exposed to vinyl chloride other changes have been observed which appear often in various pathological conditions, namely osteoporosis, local sclerotization, cysts, obliteration of the outlines of glenoid surfaces, and bony growths, but convincing proof is lacking for the toxic etiology of these changes. In our studies, these so-called "uncharacteristic" changes in bone correlated with the age of the subjects. It is worthwhile noting, however, that osteolysis is not peculiar to vinyl chloride poisoning and appears in other disorders, such as: hereditary osteolysis, advanced scleroderma, certain forms of leprosy, inflammations of the joints due to psoriasis, or a far-advanced form of Raynaud's disease.

Changes in the Skin In workers engaged in the polymerization of VC allergic dermatoses may appear, but these do not establish the existence of chronic vinyl chloride poisoning. The loss of elasticity already described with bone change appears, as well as thickening of the skin and the livid hue of the fingers. It is likewise possible to observe excessive keratoseness, increased perspiration of the palms, and inappropriate shape of the fingernails, i.e. convex with transverse ridges. The most characteristic changes

in the skin have the character of flat, thinly branching or knobby incrustations, somewhat distributed over the surface of the skin. These do not differ essentially in temperature or coloration from the surrounding skin. These changes are described by various authors as being similar to scleroderma. Histopathological examination of tissue samples taken from incrustations, as well as samples from areas without obvious macroscopic changes but from subjects with Raynaud's syndrome, yields the following observations: thinning of the epidermis with loss of appropriate structure; local hyperkeratosis; thickening of the actual skin through swelling and homogenization of unnucleated collagen bundles, obstruction of the pores and appendages of the skin (glands, organs of touch); simultaneously one may observe swelling in intercellular spaces, and lymphocytic flow about the vessels and among collagen accumulations. Under the epidermis were observed widened loops of capillaries with thickened endothelium; vessels of central and deeper layers of skin had clearly thickened walls^(19,25). As it appears from the above account, the histological aspect of chronic vinyl chloride poisoning has features in common with the histological aspect of scleroderma. The difference consists in the retention of elastic elements which, it is true, undergo fragmentation in both diseases. However, in scleroderma, their numbers as seen in the microscope are not diminished. To the contrary--the degenerative changes in the skin lead to apparent increase in elastic fibers, while in VC disease, besides fragmentation one observes their color dilution⁽²⁵⁾. The incrustations of the skin discussed earlier are localized mainly on the palms and inner forearms, but are also described on the face, neck and upper chest.

According to our observations, which have not, however, been numerous, obvious incrustations of the skin are expressions of significant advance in the progress of the disease. They accompany osteolysis and full manifestation of Raynaud's syndrome.

Vascular Changes

The earliest and most frequently occurring symptoms of chronic vinyl chloride are poisoning changes in the circulatory system, leading to disturbances in proper flow of blood through the tissues. These disturbances are observed above all in abducent sections of the extremities. In the beginnings of the disease, symptoms of these disturbances consist in the subjective oversensitivity to cold, while in more advanced cases Raynaud's syndrome appears with sudden loss of color, under the influence of cold, in individual or in all fingers, and even in the entire hands and feet. Loss of color is accompanied by paresthesia, and on warming, bothersome pain. Another type of reaction to cold, similar to that in vibration sickness, may be atonic opening of the vessels, leading to livid swelling. Between attacks, insufficient circulation may be observed in abducent sections of the extremities, which are characterized by bluish color and a drop in temperature. Objective, early appraisal of a vascular syndrome is very important to medical treatment. Unfortunately, the objective detection of early stages in vascular changes, in contradistinction to changes in bone and skin, involves large difficulties. The coexistence of the functional component with organic changes in the vascular system assures that suitable methods of examination

do not yield reproducible results. For the objective confirmation of disturbances in circulation to peripheral sections of the extremities, methods known from diagnosis of other circulatory disorders are adaptable dermal thermometry, cooling tests, thermography, capillaroscopy, plate counts, oscillometry, angiography. One can likewise adapt an examination of flow rates in very fine capillaries using isotopic methods.

Interesting observations were published by the German authors⁽²⁵⁾, who carried out angiography of the upper extremities in seven cases of chronic VC poisoning. Results of the angiographic examinations^(31,25) correlate with results of microscopic examination of tissue sections taken from subjects with VC disease^(19,25) and from animals given long-term exposure to vinyl chloride⁽⁴⁷⁾. Histological examination showed thickening of arterial walls, while angiographic examination showed lessening of light in the arteries of the curve of the palm and of the fingers.

The vascular syndrome in VC disease may then be connected not only with neurogenic circulatory disturbances, as is the opinion of Basalajew, et al.⁽³⁾ as well as Suciu et al.⁽⁴⁰⁾, but is likewise a manifestation of local organic changes in the vessels. Pathologically altered arteries may likewise dysfunction in a secondary fashion, due to disrupted neurological stimuli. The pathology of the angiographic aspect included cases without clinical symptoms of Raynaud's syndrome, but with oversensitivity to cold⁽²⁵⁾.

On the basis of the accumulated data to this point, we may begin to suspect that Raynaud's syndrome in chronic vinyl chloride poisoning is a manifestation of generalized angiopathy, which most obviously asserts itself in abducent segments of the extremities.

Changes in the Liver On the subject of damage to the liver in persons employed in the production of synthetic materials, including polyvinyl chloride, Soviet authors were already writing in 1949⁽⁴⁵⁾. Likewise, Rumanian authors⁽⁴⁰⁾ confirmed in 1963 enlargement of the liver in nearly 30% of the population observed by them to have been exposed to vinyl chloride.^{insert} Liver damage was observed in experimental work^(30,38). Nevertheless, in descriptions of VC disease over the last few years, emphasis has been placed on the bone, skin, and vascular alterations. Reports of vascular sarcoma of the liver in persons employed in VC polymerization have turned the alert attention of investigators to this organ. To the elucidation of the character of changes in the liver have applied themselves chiefly the German investigators^(34,4) who carried out complicated, specialized examinations combining scintillography, biopsy, and laparoscopy on 20 cases of suspected liver damage, and on 45 patients hospitalized out of a 120-worker complement in a plant producing PVC for many years. Analysis of this work and other similar reports⁽¹⁴⁾ allows extraction of the conclusion, that in chronic VC poisoning, it comes down to the development of fibrous alterations encompassing the area of the portal vein and liver sac, with relatively small changes in the flesh of the liver itself. Depositing of fat and other pathological aspects of Insert: This observation was confirmed in 1967⁽⁴¹⁾

the liver cells, as encountered in some reports, may be linked with disturbances in circulation with the advance of the fibrosis. Supporting this approach to the problem is the disproportion between laparoscopic evidence and clinical symptoms of pressure on the portal vein on the one hand, and the lack of or weak progress of dysfunction in the liver in laboratory tests on the other. Difficulties in appraising the ongoing disease process in the liver with the aid of commonly employed, so-called "liver tests" probably constituted the main cause of lack of early data on changes in this organ, sustained in the course of chronic vinyl chloride poisoning.

R&S 135088

In advanced cases the bromsulfthalein test, and heightened activity of aminotransferase and other enzymes in the blood, have established themselves as additional indicators. Fibrosis around the portal vein and under the sac leads to stoppage of the circulation between the portal and the splenomegalia, the large veins of the esophagus and the bottom of the stomach, and later to dropsy. Regarding the spleen, it is not known whether its enlargement is solely due to blockage of the portal vein, or whether the organ itself is affected by the progress of the toxic disease.

Changes in Other Organs To the overall aspect of chronic vinyl chloride poisoning can be added certain symptoms, which may be expressions of disturbances in the central nervous system. Degenerative changes in the brain were found in experimental work^(47,3), chiefly in the cerebellum. Basalajew, et al. ⁽³⁾ interpret the vascular syndrome in terms of damage to the brain. In half their cases affected by skin changes, the Rumanian authors^(40,41,1)

confirmed dysfunction of the thyroid, basing the identification of this disturbance on tests involving the granulation of iodine. When we come to the peripheral nervous system, one of the early symptoms is weakening of the sense of touch and paresthesia. These symptoms may be consequences of circulatory disturbances, but worthy of attention are the histological examinations of the skin of rats in the experiment of Violi⁽⁴⁷⁾, and of human skin sections in the German work^(19,25) where mention is made of obstruction, by connecting tissue of nerve endings and other systems localized in the skin. Changes in the nervous system and their part in the pathomechanism of chronic vinyl chloride poisoning demand further investigation. The pathogenesis of low platelet count, described by German authors^(19,34,25) as one of the easily assessed objective symptoms of the disease under discussion, is completely unknown, and the symptom itself demands independent confirmation with other methods, while the literature from other countries does not take thrombocytopenia into account. Our clinical investigations, involving mild cases of VC poisoning, it is true, have likewise not afforded significant deviations from the norm.

The suspicion of a disease process in the lungs of workers exposed to vinyl chloride, expressed as restriction in spirometric examination and partial unevenness of respiration in gasometric examination of the blood, is borne out in more than a few cases, so it is possible to draw some connecting conclusions. In addressing ourselves to this problem it is well to keep in mind that workers in VC polymerization plants are likewise exposed to poly-

vinyl chloride dust through inhalation, which may be the source of reactions, from the lungs, having no connection with chronic vinyl chloride poisoning. Instances of pneumopathy caused by inhalation of PVC dust, or hair spray preparations supported on some other synthetic polymer, are known from the literature^(24,29)

Damage to the kidneys was likewise observed in experimental work involving exposure of animals to large concentrations of VC⁽³⁸⁾. Reports of kidney damage in humans suffering from chronic vinyl chloride poisoning are lacking.

CARCINOGENICITY OF VINYL CHLORIDE

In 1971 Violi, Bigotti and Caputo⁽⁴⁸⁾ published reports of numerous instances of skin cancer, lung tumors, and osteomas in the extremities of rats exposed to vinyl chloride, in 3% v/v concentrations, for 12 months.

On the basis of epidemiological examinations, a link was proven between vascular sarcoma of the liver and long-time employment in vinyl chloride polymerization facilities. A statistical analysis from the United States, presented at the International Symposium in Lyons in 1974, shows that employment involving exposure to vinyl chloride increases the probability of contracting this type of tumor 300-fold in relation to the whole population of the United States. The time elapsed between the beginning of exposure and contraction of the tumor falls between the boundaries of 12 to 29 years.

Up to 1974, 13 cases of angiosarcoma of the liver were identified in the United States among persons employed in VC polymerization, while 6 cases were reported in Europe. Reports on the subject of links between chronic VC exposure and other tumors are lacking, but the results of the experiment of the Italian authors⁽⁴⁸⁾ have provided the stimulus for work on this problem, by investigators of various countries.

In our country, there have been no confirmed instances of vascular sarcoma of the liver, or other tumors, which would have been suspected as causal links with employment in vinyl chloride polymerization.

DISCUSSION

Long-term vinyl chloride poisoning has the character of an ailment with manifold symptoms. In spite of its embracing various organs and systems, the disease should be viewed as a whole. In all organs manifesting symptoms of the disease, changes affected connective tissue and connective vascular systems, respectively. Dermal changes in clinical and histopathological aspects testify that in chronic vinyl chloride poisoning, we are dealing with toxic collagenosis, similar to scleroderma. In advanced scleroderma there likewise appear osteolysis and Raynaud's syndrome. There are differences between scleroderma and VC disease involving not only etiology, but also the histopathological and prognostic aspects. There are no data to indicate that VC disease has immunological character. Testimony to this conclusion

is offered by negative results of LE cell examinations, examination of rheumatoidal agent fractions of gamma-globulin in the proteinogram, and immunoelectrophoresis carried out by us and other authors.

Changes in the liver are characterized by development of connective tissue especially in the vicinity of the entrance of the portal vein and below the sac. On dissection of the liver, changes in the walls of vessels and sinuses⁽¹⁴⁾ are observed. Disturbances to the function of the liver appearing rather late, after long periods of exposure, may be manifestations of toxic changes connected with the direct effects of VC on liver cells, or consequences of insufficient circulation of blood caused by development of fibrous tissue and thickening of internal membranes in the vascular system. Similar judgments may be applied to osteolysis, which may be a manifestation of neurogenic disturbance of normal processes, insufficient supply of blood, or indeed direct influence of the toxic agent on the transformation of materials in the bones.

The pathomechanism of the vascular syndrome likewise requires elucidation. Angiographic and histopathological aspects indicate thickening of the walls of small caliber arteries and lessening of their light. From examinations of this type it turns out that central dysregulation does not explain the entire mechanism of the vascular syndrome in VC disease. Moreover the fact presents itself, that the capillaries are not the only organic foundation for insufficient blood supply. The vascular syndrome in chronic vinyl chloride poisoning seems to be a generalized angiopathy equally in the anatomical and function-

R&S 135092

al senses.

In the present state of knowledge regarding the disorder consequent to chronic exposure to vinyl chloride, the opinion may be expressed that the pathomechanism of this disease and its individual symptoms is completely unknown, and its clinical aspect is itself open to discussion on many points. For example, the matters of changes in the blood-producing system and the respiratory organs require elucidation. It is not known, moreover, in what relationships the individual syndromes of symptoms stand to one another. Can an isolated aspect of the liver appear without the other symptoms of chronic VC poisoning; do the changes associated with fibrosis in the liver precede the appearance of vascular sarcoma, or does the tumor arise independent of the development of other symptoms of VC poisoning, and is this independent of the development of fibrosis as well?

It would be possible to pose many questions, beginning with the metabolism of VC in the body and ending with prognosis, for which there are no answers as yet. The rather short time during which systematic observations have been made of persons affected, does not allow a firm statement on the subject of prognosis in chronic vinyl chloride poisoning. Observations are noted, in the literature heretofore available, of gradual subsiding of the changes in bone, skin, and vascular systems^(41,39) on cessation of exposure. Prognosis in vascular sarcoma of the liver is always unthinkable, and whether changes in working conditions or complete cessation of exposure help prevent the appearance of the tumor or lengthen the period of latency, are questions

which lead of no firm answers yet.

On the global scale, polyvinyl chloride is produced, transformed, and used in enormous quantities daily, and this may constitute a source of distribution for small quantities of vinyl chloride trapped with the polymer or perhaps arising from depolymerization. The problem thus arises not only of occupational exposure of workers producing PVC, but of the pollution of the environment and exposure of the entire populations of civilized nations to trace amounts of vinyl chloride. The chronic VC poisoning syndrome, disquieting in its clinical aspects, uncertain in prognosis, and with its carcinogenic aspect established, has caused widespread interest among scientific centers and in public opinion around the world. This produces certain chances for the elucidation of uncertainties and the taking of protective steps. The first step on the road to protection and prevention in the USA and Western Europe was changing the mandatory hygienic standards. At first, the concentration in air of VC considered safe was taken to be 500 ppm, i.e. 1250 mg/m^3 . In 1972 this maximum allowable concentration was lowered to 200 ppm and in 1974 to 50 ppm in the USA and 25 ppm on the European continent. In October, 1974 new standards were proposed, amounting to $1 \text{ ppm} = 2.5 \text{ mg/m}^3$. This standard aroused the opposition of producers as being technically unattainable. The nations of Western Europe variously adopted themselves to the American standard; in some the M.A.C. has been lowered and directives issued requiring the use of masks with aspirators in work involving higher concentrations of VC, while in others the matter is still in the discussion stage.

In the Soviet Union and in Poland, from the beginning, the M.A.C. for vinyl chloride has been 30 mg/m^3 , corresponding to 12 ppm. Evaluating that figure from the point of view of risk of causing chronic VC poisoning, it seems safe. In the USA, operating under the 50 ppm figure, there have been no reports of poisoning. The chemical industry has the urgent task of discovering and quickly developing such methods of PVC production, as will guarantee VC concentrations within the bounds of safe values of M.A.C., and will guarantee the purity and stability of the polymer and nonpollution of the environment surrounding the production facility.

REFERENCES

1. Anghelescu F. i wsp.: Considerati clinico-patogenice asupra fenomenului Raynaud la muncitorii de vinil. *Med Interna* 21, 473, 1969. — 2. Acroosteolysis. *Occupational Health*, 5, 24, 173, 1972. 3. Basalajew A. W. i wsp.: K patogeniezu zmian wznikajuszczich pri dlitelnom wozdejstwi winilchlorida. *Gigiena Truda i Prof. Zabolewania* 2, 24, 1972. — 4. Biersack H. J. i wsp.: Sequenzintigraphische Untersuchungen von Leber und Milz bei Patienten mit VC-Krankheit. *Dtsch. Med. Wochschr.* 21, 615, 1975. — 5. Block J. B.: Angiosarcoma of the Liver Following Vinyl Chloride Exposure. *J. A. M. A.* 229, 53, 1974. 6. Byczkowska Z., Langauer-Lewowicka H.: Zespół Raynaud'a u zatrudnionych na produkcji PCW. *Pcl. Tyg. Lek.* 34, 1461, 1974. — 7. Chatelein A., Motillon P.: Un syndrome d'acro-osteolyse d'origine professionnelle et de constanton nouvelle en France. *J. de Radiol. et d'Electrol.* 5, 48, 277, 1967. — 8. Christophers A. J.: Occupational Aspects of Raynaud's Disease. *Med. J. Aust-r* 23, 730, 1972. — 9. Cook W. A. i wsp.: Occupational Acroosteolysis-Ind. Hygiene Study. *Arch. Env. Health* 22, 74, 1972. — 10. Creech J. L. and Johnson M. N.: Angiosarcoma of Liver in the Manufacture of Polyvinyl Chloride. *J. of Occupational Med.* 16, 154, 1974.

11. Danziger H.: Accidental Poisoning by Vinyl Chloride. *Canad. Med. Ass. J.* 16, 528, 1959. — 12. Deason Y. M. i wsp.: Occupational Acroosteolysis — A Clinical Study. *Arch. Env. Health* 22, 83, 1972. — 13. Dinman B. D. i wsp.: Occupational Acroosteolysis — Epidemiological Study. *Arch. Env. Health* 22, 61, 1972. — 14. Folk H. i wsp.: Hepatic Disease Among Workers at a Vinyl Chloride Polymerization Plant. *J. A. M. A.* 230, 59, 1974. — 15. Flaig I., Thiess A. M.: Chromosomen-Untersuchungen bei Vinylchlorid-Exposition. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 12, 280, 1971. — 16. Gabor S. i wsp.: Aprecieri asupra unor modificari biochimice la muncitorii din industria sintezei si polimerizarii clorurii de vinil. *Igiena* 5, 409, 1964. — 17. Gafăduang durch Vinylchlorid. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 10, 226, 1974. — 18. Harris D. K., Adams W. G. F.: Acroosteolysis Occurring in Men Engaged in the Polymerisation of Vinyl Chloride. *Brit. Med. J.* 3, 712, 1967. — 19. Jühe S. i wsp.: Sklerodermieartige Hautveränderungen, Raynaud-Syndrom und Akroosteolysen bei Arbeitern der PCV-herstellenden Industrie. *Dtsch. Med. Wchnschr.* 97, 1922, 1972. — 20. Jühe S. i wsp.: Über die sogenannte Vinylchloridkrankheit. *Dtsch. Med. Wchnschr.* 98, 2034, 1973.

21. Korting G. W., Holzmann H.: die Sklerodermie und ihr nahestehende Bindegewebsprobleme. Thieme, Stuttgart, 1967. — 22. Kouac A. i wsp.: Akropathia extrematum in polymerysatione vinylchloridi — nova profesionalna bolest. *Lij. Vjes.* 91, 5, 1969. — 23. Kramer C. G. i wsp.: The Correlation of Clinical and Environmental Measurements for Workers Exposed to Vinyl Chloride. *Am. Industr. Hyg. Ass. J.* 33, 19, 1972. — 24. Lachnit V.: Neu aufgetretene Berufskrankheiten Wien. *Med. Wchnschr.* 120, 620, 1970. — 25. Lange C. i wsp.: Die sogenannte Vinylchloridkrankheit — eine Berufsbedingte Systemklerose? *Intern. Arch. Arbeitsmed.* 1, 32, 1974. — 26. Lange C. i wsp.: Über das Auftreten von Angiosarcomen der Leber bei zwei Arbeitern PVC-herstellenden Industrie. *Dtsch. Med. Wchnschr.* 99, 1598, 1974. — 27. Lee F. J., Harry D. S.: Angiosarcoma of the Liver in a Vinyl Chloride Worker. *The Lancet* 7870, 1316, 1974. — 28. Lefcuz R.: Chemie und Toxikologie der Kunststoffe. Mainz 1966. — 29. Lehnert G.: Gesundheitsschäden durch Kunststoffe und deren Vorprodukte. *Dtsch. Med. Wchnschr.* 6, 278, 1970. — 30. Lester D. i wsp.: Effects of single et repeated exposure of human and rats to vinyl chloride. *Industr. Hyg. J.* 24, 265, 1963.

31. Marin A. i wsp.: Acro-osteolyse d'origine professionnelle. *Rev. Rhuma* 6, 340, 1967. — 32. Markević A.: Neobychni sindrom akropatije kao nova profesionalna bolest. *Lij. wjes.* 91, 83, 1969. — 33. Markovitz S. S. i wsp.: Acroosteolysis profess. *Arch. Dermat.* 106, 219, 1972. — 34. Marsteller H. J. i wsp.: Chronisch-toxische Leberschä-

den bei Arbeitern in der PVC-Produktion. *Dtsch. Med. Wchnschr.* 98, 2311, 1973. — 35. Meyersohn L. B. i wsp.: Cutaneous Lesions in Acroosteolysis. *Arch. Dermat.* 106, 224, 1972. — 36. Puzin G. A.: O poraženju plećenju i železných putíj rabocích zafatých w proľwodstwie niekotórých wídwow plastmas. *Sow. Med.* 29, 4, 132, 1965. — 37. Rety J. i wsp.: Apport de la thermographie infrarouge au diagnostic et a la surveillance des affections consecutives aux operations de la polymerysation du chlorure de vinyle. *Arch. Malad. Prof.* 35, 733, 1974. — 38. Schottek W.: Zur Toxicologie Vinylchlorids. *Chemische Technik* 21, 700, 1960. — 39. Stein G. i wsp.: Handförmige Osteolysen in den Endphalangen des Handskeletts. *Fortschritte Röntgenstr.* 118, 60, 1973. — 40. Suciu I. i wsp.: Contribuții la studiul embolizărilor produse de clorura de vinil. *Med. Interna* 15, 967, 1963.

41. Suciu I. i wsp.: Etude des maladies dues au chlorure de vinyle. *Med. Lavoro* 58, 261, 1967. — 42. Thiess A. M.: Werksärztliche Vorsorge und technische Schutzmassnahmen in PVC-herstellenden Betrieben. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 12, 276, 1974. — 43. Thiess A. M., Versen P.: Arbeitsmedizinische Gedanken zur sogenannten „Vinylchloriderkrankung“. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 7, 146, 1974. — 44. Thiess A. M., Frenzel-Deyme R.: Retrospektive Erhebungen zur Mortalität und Morbilität nach VC Exposition. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 4, 73, 1975. — 45. Tribuch S. i wsp.: Ustowija truda i mieroprijatie po ich uzdarowleniu pri proizvodstwie i ispolzowani chlorowinylowych plastycznych mas. *Gigiena Sanit.* 10, 38, 1949. — 46. Vinyl Chloride, PVC and Cancer. *The Lancet* 7870, 1323, 1974. — 47. Viola P. L.: Pathology of Vinyl Chloride. *Med. Lavoro* 61, 174, 1970. — 48. Viola P. L. i wsp.: Oncogenic Response of Rat Skin, Lungs and Bones to Vinyl Chloride. *Cancer Res.* 31, 516, 1971. — 49. Weichardt H.: Dermatosen in Kunststoff-Industrie. *Berufsdermatosen* 18, 25, 1970. — 50. Wilson R. H. i wsp.: Occupational Acroosteolysis. *J. A. M. A.* 201, 83, 1967.

Translation of the German, French, Italian, Polish, Romanian and Russian titles in the references.

Note: i wsp. = and co-workers.

1. Clinical and pathological consideration on Raynaud's syndrome in vinyl workers.
2. English.
3. Pathogenesis of changes which take place upon prolonged exposure to vinyl chloride.
4. Sequence scintillography investigations of the liver and spleen in patients with VC-disease.
5. English.
6. Raynaud's syndrome in those employed in PVC production.
7. Acroosteolysis of occupational origin and of new observation (constant) in France.
8. - 14. English.
15. Chromosome investigation in exposure to vinylchloride.
16. Observation on certain biochemical modifications in workers in the vinyl-chloride synthesizing industry.
17. Hazards of vinyl chloride.
18. English.
19. Sclerodermal skin changes, Raynaud's syndrome and acroosteolysis in the PVC-producing industries.
20. The so-called vinyl-chloride disease.

21. Scleroderma and connective tissue problems related to it.
22. Acropathia extremitatum in vinyl chloride polymerization - a new occupational disease.
23. English.
24. New occupational diseases.
25. The so-called vinyl-chloride disease, - a new occupational system sclerosis?
26. On the occurrence of angiosarcomas of the liver in two workers in the PVC-manufacturing industry.
27. English.
28. Chemistry and toxicology of plastics.
29. Damage to health by plastics and their intermediate products.
30. English.
31. Acroosteolysis of occupational origin.
32. Unusual syndrome of acropathy as a new occupational disease.
33. English.
34. Chronic toxic liver damage in workers in PVC production.
35. English.
36. Liver and glandular damage (or lesions) of workers occupied in the production of certain types of plastics.
37. Infrared thermography in the diagnostics and monitoring of consecutive effects in operations in the polymerization of vinyl chloride.
38. Toxicology of vinyl chloride.
39. Band-shaped osteolysis in the end digits of the hand skeleton.
40. Contribution to the study of "imboluavirilor"*produced by vinyl chloride.
41. Study of illnesses due to vinyl chloride.
42. Plant medical care and technical protective measures in PVC manufacturing plants.
43. Occupational medical ideas concerning the so-called vinyl-chloride disease.
44. Retrospective survey on the mortality and morbidity after VC exposure.
45. Working conditions and measures to improve hygienic conditions in the production and uses of vinyl chloride plastics.
46. - 48. English.
49. Dermatoses in the plastics industry. Occupational dermatoses.
50. English.

* Could not find this Romanian word. - Translator.

Maria Gluszczyńska

NOWA CHOROBA ZAWODOWA — NASTĘPSTWO PRZEWLEKŁEGO NARAŻENIA NA CHLOREK WINYLU

Z Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi
Dyrektor: prof. dr med. J. Nofer

Jednochloroetylen ($\text{CH}_2 = \text{CHCl}$) zwany powszechnie chlorkiem winylu (CW) jest od blisko 40 lat używany w dużych ilościach jako monomer do produkcji polichlorku winylu (PCW). Chlorek winylu w normalnych warunkach jest gazem 2,5 razy cięższym od powietrza, o słabym słodkawym zapachu. Z powietrzem tworzy w stężeniach 4—22% objętościowych mieszaniny łatwopalne i wybuchowe (28, 38).

Z toksykologicznego punktu widzenia interesujący jest fakt, że przez długie lata substancja ta uważana była za mało toksyczną wywołującą jedynie ostre zatrucia w przypadku dużych stężeń i dopiero liczne zachorowania osób przewlekle narażonych w oddziałach polimeryzacji chlorku winylu w zakładach produkujących PCW zmusiły do rewizji tego poglądu.

Objawy ostrego zatrucia CW znane są zarówno z prac eksperymentalnych jak i doniesień o zatruciach u ludzi w sytuacjach awaryjnych w przemyśle (11, 30, 38). Chlorek winylu wywiera przede wszystkim działanie narkotyczne i słabe działanie drażniące, podobnie jak wiele innych substancji z grupy alifatycznych węglowodorów chlorowanych. W stężeniach 0,5—7,0% obj. chlorek winylu wywołuje zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego począwszy od lekkiego oszłomienia i znieczulenia poprzez zawroty głowy, bóle głowy, nudności, zaburzenia widzenia, zamroczenie, aż do utraty świadomości. W stężeniach 7—10% obj. wywołuje objawy narkozy o głębokości wymaganej przy zabiegach chirurgicznych. Stężenia wynoszące ok. 20% obj. mogą wywołać nagły zgon.

Chlorek winylu był brany pod uwagę jako substancja do narkozy chirurgicznej, okazał się jednak niebezpieczny szczególnie z powodu możliwości wywoływania zaburzeń rytmu serca. Jest on w tym względzie podobny do innych chloropochodnych etylenu jak np. tróchloroetylen.

Oprócz działania narkotycznego w ostrych zatruciach chlorek winylu wywołuje powiększenia wątroby, co stwierdzono zarówno u zwierząt doświadczalnych jak i w pojedynczych przypadkach ostrych śmiertelnych zatruc u ludzi. U zwierząt eksponowanych na stężenia 15—20% obj. stwierdzono również obrzęk płuc.

Przewlekłą toksyczność chlorku winylu badano w związku z wprowadzeniem tej substancji do przemysłu i narażeniem zawodowym znacznej grupy pracowników w zakładach produkujących polichlorek winylu (30, 38). W następstwie kilkumiesięcznej ekspozycji na stężenia powyżej 100 ppm.

co odpowiada w przybliżeniu 250 mg/m³ uzyskiwano u zwierząt powiększenie wątroby, a w wypadku stężeń 500 ppm tj. 0,5% obj., co równa się około 1250 mg/m³ również powiększenie nerek.

Ostatnie 10—12 lat rzuciły zupełnie nowe światło na przewlekłą toksyczność chlorku winylu. W związku z szerokim zastosowaniem do produkcji PCW tzw. metody suspensyjnej, która stwarza możliwość okresowego narażenia pewnych grup pracowników na stężenia rzędu kilkuset — do paru tysięcy mg/m³ (41, 25) pojawiły się w wielu krajach doniesienia o występowaniu niespotykanego dotąd w medycynie pracy zespołu chorobowego. Objawy tego zespołu wykraczają poza ramy zmian chorobowych uzyskiwanych u zwierząt doświadczalnych. Już w roku 1963 autorzy rumuńscy (40) opisali wyniki obserwacji stanu klinicznego 160 pracowników zatrudnionych przy polimeryzacji CW. Oprócz zaburzeń czynnościowych ze strony układu nerwowego i powiększenia wątroby stwierdzili niedoczynność tarczycy, objawy zespołu Raynaud'a i zmiany skórne o charakterze skleroderмии. Autorzy ci byli zdania, że mają do czynienia z pierwotnym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza międzymózgowia, co znajduje wyraz w zaburzeniach krążenia obwodowego i układu dokrewnego. Późniejsze doniesienia zwłaszcza z krajów zachodnich dotyczą w pierwszym rzędzie zmian kostnych (18, 50, 31, 7, 33, 2, 13, 9, 12). Chorobę pracowników zatrudnionych przy czyszczeniu autoklawów, w których zachodzi polimeryzacja CW, nazwano akroosteolizą zawodową, gdyż za najważniejszy objaw uznano poprzeczny pas osteolizy w kościach ostatniego paliczka dłoni. Zwrócono jednak uwagę na fakt, że osteolizie często towarzyszy zespół Raynaud'a. Dla dalszego rozwoju wiedzy o przewlekłym zatruciu chlorkiem winylu zwanym również „chorobą CW” istotne znaczenie miała praca eksperymentalna włoskiego badacza Violi (47), referowana na Międzynarodowym Zjeździe Medycyny Pracy w Tokio w roku 1969. Po rocznej ekspozycji szczurów na chlorek winylu w stężeniach 3% obj. udało się uzyskać zmiany naśladujące objawy chorobowe u ludzi tj. osteolizę, zmiany skórne, pogrubienie ścian naczyń i ponadto zmiany zwyrodnieniowe w mózgu i narządach mięsistych. Dalsze istotne elementy do obrazu przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu wniosły badania kliniczne przeprowadzone w ośrodku uniwersyteckim w Bonn (19, 49, 34, 20, 25, 26). Oprócz potwierdzenia znanych już skądinąd objawów autorzy niemieccy zwrócili uwagę na proces włóknienia w wątrobie prowadzący do zwiększenia ciśnienia w żyłę wrotnej z klinicznym obrazem marskości wątroby. Ponadto wysunęli podejrzenie, że choroba dotyczy również narządu oddechowego prowadząc do zaburzenia wentylacji o typie restrykcji oraz częściowej niewydolności oddechowej (25). Nowym spostrzeżeniem było również stwierdzenie trombocytopenii.

Najwięcej niepokoju wywołały doniesienia dotyczące znamienne częstszego występowania u wieloletnich pracowników zakładów produkujących PCW rzadko spotykanego nowotworu, mianowicie naczyniakomięsaka wątroby (27, 46, 5, 10). W chwili obecnej przewlekła toksyczność i kancerogenność chlorku winylu znajduje się w centrum uwagi toksykologów, specjalistów medycyny pracy i badaczy z innych dziedzin medycyny. Ostatnie 2 lata przyniosły całą falę publikacji z różnych krajów produkujących polichlorek winylu. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa i własnych badań Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi można w następujący sposób przedstawić obraz kliniczny tej choroby oraz sugestie co do jej patomechanizmu.

Objawy
objawem suł
i stóp, poza
awansowany
w palcach.
spowolnienie
nieokreślone
w uszach, n
ciężaru ciała
zbieżnością

Objawy
cia chlorkie
i układów.

Zmiany
zmiany kos
liczku pazn
je obraz o
kciowy zu
amputacji
ców, bądź
wyrażone.
się uzyska
fragmento
przebudow
dotknięty
gład. Palic
conego. S
przez co u

Jest zag
prowadzi
stwierdza
chorobow
zatarcie

ony
i ac
ba
ty
tyc
pev
ta
ii
V
ia
st
no

wać na
kształt
bardzie
czasto
powier
skóry

R&S 135100

OBJAWY KLINICZNE

Objawy subiektywne: Najczęściej i najwcześniej spotykanym objawem subiektywnym jest nadwrażliwość na zimno szczególnie dłoni i stóp, poza tym mrowienie, drętwienie, osłabienie czucia dotyku. W zaawansowanych przypadkach chorzy podają niekiedy rozpierające bóle w palcach. Jako objawy subiektywne ogólne, różni autorzy wymieniają spowolnienie, pogorszenie pamięci, nudności, wzmożoną potliwość, bliżej nieokreślone pobolewania w nadbrzuszu, bóle i zawroty głowy, szum w uszach, mroczki przed oczami, brak apetytu, zaburzenia snu, spadek ciężaru ciała, utratę libido. Oczywiście należy liczyć się z przypadkową zbieżnością narażenia na CW z dolegliwościami innego pochodzenia.

Objawy obiektywne. Przedmiotowe objawy przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu są wielokierunkowe, dotyczące różnych narządów i układów.

Zmiany kostne. Charakterystyczne dla przewlekłego zatrucia CW zmiany kostne w obrazie radiologicznym polegają na występowaniu w paliczku paznokciowym poprzecznego pasa osteolizy, wskutek czego powstaje obraz oderwania wyrostka paznokciowego. Niekiedy wyrostek paznokciowy zupełnie zanika i palec w obrazie rtg wygląda jak po częściowej amputacji ostatniego paliczka. Zmiany te dotyczą bądź pojedynczych palców, bądź wszystkich u obydwu dłoni. Podobne zmiany, aczkolwiek słabiej wyrażone, spostrzegano w kościach stóp. Opisaną powyżej osteolizę udało się uzyskać eksperymentalnie (47). Badanie histopatologiczne zmienionych fragmentów kości kończyn wykazało w miejscach osteolizy odwapnienie, przebudowę chrzęstną i nawarstwienia podokostnowe. Dłonie pracowników dotkniętych osteolizą mają w badaniu fizykalnym charakterystyczny wygląd. Paliczek paznokciowy jest paleczkowato rozdęty, robi wrażenie skröconego. Skóra na palcach jest z reguły sina, zgrubiała, mało elastyczna, przez co ulega upośledzeniu sprawność kończyn.

Jest zagadnieniem otwartym czy przewlekłe narażenie na chlorek winylu prowadzi również do innych zmian kostnych. U osób narażonych na CW stwierdzano również inne zmiany, występujące często w różnych stanach chorobowych, mianowicie osteoporozę, sklerotyzację miejscową, torbiele, zatarcie zarysów powierzchni stawowych i wyrośla kostne ale brak jest przekonujących dowodów na toksyczną etiologię tych zmian. W naszych badaniach te tzw. nieswoiste zmiany kostne korelowały się jedynie z wiekiem badanych. Zaznaczyć jednak należy, że osteoliza nie jest obrazem swoistym dla przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu, występuje bowiem w innych schorzeniach, jak: osteoliza rodzinna, zaawansowana sklerodermia, pewne postacie trądu, łuszczycowe zapalenie stawów czy daleko posunięta postać choroby Raynaud'a.

Zmiany skórne. U pracowników zatrudnionych przy polimeryzacji CW mogą występować dermatozy alergiczne, ale nie one stanowią istotę zmian skórnych w przewlekłym zatruciu chlorkiem winylu. W chorobie CW stwierdza się opisane już przy zmianach kostnych zmniejszenie elastyczności, zgrubienie i zasinienie skóry palców. Można również obserwować nadmierne rogowacenie, wzmożoną potliwość dłoni i nieprawidłowy kształt paznokci tj. paznokcie wypukłe z poprzecznym rowkowaniem. Najbardziej charakterystyczne zmiany skórne mają charakter płaskich, palczasto rozgałęzionych lub grudkowych nacieków, nieco uniesionych ponad powierzchnię skóry. Temperaturą i zabarwieniem nie różnią się istotnie od skóry otaczającej. Zmiany te określone są przez różnych autorów jako po-

dobne do sklerodermii. Badanie histopatologiczne wycinków skóry z miejsca nacieczzonego lub skóry bez wyraźnych zmian makroskopowych, ale pobranej od osób z zespołem Raynaud'a stwierdzono: zcieńczenie naskórka z zatarciem prawidłowej budowy, miejscową hyperkeratozę, zgrubienie skóry właściwej poprzez rozpęcznie i homogenizację ubogojądrzastych pasm kolagenowych, obmurowanie przydatków skóry (gruczoły, ciała czuciowe); równocześnie obserwuje się obrzęk w przestrzeniach pozakomórkowych oraz nacieki limfocytarne wokół naczyń i między pęczkami kolagenu. Pod naskórkiem obserwowano poszerzone pętle kapilarów ze zgrubiałym śródbłonkiem; naczynia śródskórnego i głębszej warstwy skóry miały wyraźnie zgrubiałe ściany (19, 25). Jak wynika z podanego wyżej opisu, obraz histologiczny skóry w przewlekłym zatruciu chlorkiem winylu ma wiele cech wspólnych z obrazem histologicznym sklerodermii. Różnica polega na zachowaniu się elementów sprężystych, które co prawda w obydwu chorobach ulegają fragmentacji, ale w sklerodermii ich liczba w obrazie mikroskopowym nie zmniejsza się. Przeciwnie — zmiany zanikowe skóry prowadzą do pozornego zagęszczenia włókien sprężystych, podczas gdy w chorobie CW oprócz fragmentacji obserwuje się wyraźne ich rozrzedzenie (25). Omawiane nacieki skórne umiejscowione są głównie na dłoniach i wewnętrznej stronie przedramion, ale opisywane są również na twarzy, szyi i w okolicy dekoltu.

Według naszych spostrzeżeń, aczkolwiek nielicznych, wyraźne nacieki skórne są wyrazem znacznego zaawansowania procesu chorobowego. Towarzyszą osteolizie i pełnoobjawowemu zespołowi Raynaud'a.

Zmiany naczyniowe. Najwcześniej i najczęściej występującym objawem przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu są zmiany w układzie naczyniowym, prowadzące do zaburzeń prawidłowego przepływu krwi przez tkanki. Zaburzenia te obserwuje się przede wszystkim w odsiebnych odcinkach kończyn. W początkach choroby objawy zaburzeń polegają na subiektywnej nadwrażliwości na zimno, a w bardziej zaawansowanych przypadkach występuje zespół Raynaud'a z napadowym blednięciem pod wpływem zimna pojedynczych lub wszystkich palców, a nawet całych dłoni i stóp. Blednięciu towarzyszą parestezje, a w chwili ogrzewania dokuczliwy ból. Innym typem reakcji na zimno, podobnie jak w chorobie wibracyjnej, może być atoniczne rozszerzenie naczyń prowadzące do siniego obrzęku. W okresie między napadami można również obserwować niedostateczne ukrwienie odsiebnych części kończyn objawiające się sinicą i obniżoną temperaturą. Obiektywne uchwycenie wczesnego stadium zespołu naczyniowego ma duże znaczenie dla profilaktyki lekarskiej. Niestety badanie przedmiotowe wczesnych zmian naczyniowych, w przeciwieństwie do zmian kostnych i skórnych nastręcza duże trudności. Współistnienie komponenty czynnościowej ze zmianami organicznymi w naczyniach powoduje, że stosowane metody badania nie dają wyników powtarzalnych. Do obiektywnego stwierdzenia zaburzeń w ukrwieniu obwodowych części kończyn zastosowano metody znane z badań innych schorzeń układu naczyniowego jak: termometria skórna, próba oziębienia, termografia, kapilaroskopia, pletyzmografia, oscylometria, angiografia. Można zastosować również badanie przepływu włósniczkowego metodą izotopową.

Interesujące spostrzeżenia opublikowali autorzy niemieccy (25), którzy w 7 przypadkach przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu wykonali angiografię kończyn górnych. Wyniki badań angiograficznych (31, 25) korelują z wynikami mikroskopowego badania wycinków skóry pobranej od ludzi z chorobą CW (19, 25) jak i zwierząt przewlekłe eksponowanych na chlo-

rek winylu
a badanie:
palców.

Zespół n
z neuroge
i wsp. (3) o
organiczny
wtórnie o
zie angiog.
zespołu R

Na pod
zespołu R
uogólnion
cinkach k

Zmiana
nych prz
nylu pisa
muńscy (o
osób w c
Spostrze
skiwano
by CW
czyniowa
trudnion
ten narz
głównie
o uszko
zakładu
nia spec
za tej p
cie wni
włókni
stosunk
w częś
wątrob
cesu w
między
wrotno
troby
w wąt
tzw. r
nienia
trucia
W

rek winylu (47). Badanie histologiczne wykazało zgrubienie ścian tętniczek, a badanie angiograficzne zwężenie światła tętnic łuku dłoniowego i tętnic palców.

Zespół naczyniowy w chorobie CW może być zatem związany nie tylko z neurogennymi zaburzeniami naczynioruchowymi, jak sądzi Basalajew i wsp. (3) oraz Suciu i wsp. (40), ale także jest wyrazem miejscowych zmian organicznych w naczyniach. Zmienione chorobowo tętnice mogą także wtórnie opacznie reagować na bodźce naczynioruchowe. Patologia w obrazie angiograficznym dotyczyła również przypadków bez klinicznego obrazu zespołu Raynaud'a, ale z nadwrażliwością na zimno (25).

Na podstawie dotychczas zebranych danych nasuwa się podejrzenie, że zespół Raynaud'a w przewlekłym zatruciu chlorkiem winylu jest wyrazem uogólnionej angiopatii, która najjaskrawiej ujawnia się w odsiebnych odciśnięciach kończyn.

Zmiany w wątrobie. O uszkodzeniach wątroby u osób zatrudnionych przy produkcji tworzyw sztucznych, w tym również polichlorku winylu pisali już autorzy radzieccy w roku 1949 (45). Również autorzy rumuńscy (40) w roku 1963 stwierdzili powiększenie wątroby u blisko 30% osób w obserwowanej przez nich populacji narażonej na chlorek winylu. Spostrzeżenia te potwierdzili w roku 1967 (41). Uszkodzenie wątroby uzyskiwano w pracach eksperymentalnych (30, 38). Mimo to w opisach choroby CW w ostatnich latach kładziono nacisk na zmiany kostne, skórne i naczyniowe. Doniesienia na temat naczyniakomięsaka wątroby u osób zatrudnionych przy polimeryzacji CW zwróciły baczna uwagę badaczy na ten narząd. Do wyjaśnienia charakteru zmian w wątrobie przyczynili się głównie autorzy niemieccy (34, 4), którzy w 20 przypadkach podejrzanych o uszkodzenie wątroby, na 45 hospitalizowanych ze 120 osobowej załogi zakładu produkującego od wielu lat PCW, wykonali skomplikowane badania specjalistyczne ze scyntygrafią, biopsją i laparoskopią łącznie. Analiza tej pracy jak i innych podobnych doniesień (14) pozwala na wyciągnięcie wniosku, że w przewlekłym zatruciu CW dochodzi do rozwoju zmian włóknistych obejmujących okolice żyły wrotnej i torebkę wątrobową, przy stosunkowo niewielkich zmianach w samym mięszu wątroby. Spotykane w części przypadków stłuszczenie czy inne obrazy patologiczne komórek wątrobowych można powiązać z zaburzeniami krążenia w następstwie procesu włóknistego. Za takim ujęciem zagadnienia przemawia dysproporcja między obrazem laparoskopowym i klinicznymi objawami nadciśnienia wrotnego, a brakiem lub słabym zaawansowaniem zaburzeń czynności wątroby w badaniach laboratoryjnych. Trudności uchwycenia toczącego się w wątrobie procesu chorobowego za pomocą powszechnie wykonywanych tzw. prób wątrobowych była prawdopodobnie główną przyczyną niedocenienia początkowo zmian w tym narządzie w przebiegu przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu.

W zaawansowanych przypadkach stwierdza się dodatnią próbę bromsulfoaleinową i podwyższenie aktywności aminotransferaz i innych enzymów we krwi. Zwłóknienie okołowrotne i podtorbkowe prowadzi do zastojów w krążeniu wrotnym ze splenomegalią, żylakami przełyku i dna żołądka, a później do wodobrzusza. Odnosnie do śledziony nie wiadomo, czy jej powiększenie jest wyłącznie wyrazem zastojów w żyłach wrotnych, czy sam narząd jest również dotknięty procesem chorobowym pochodzenia toksycznego.

Zmiany w innych narządach. Do obrazu przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu zalicza się pewne objawy, które mogą być wyrazem

zaburzeń w ośrodkowym układzie nerwowym. W pracach eksperymentalnych (47, 3) znaleziono zmiany zwyrodnieniowe w mózgu, głównie w podwzgórzu. Basalajew i wsp. (3) w uszkodzeniu mózgu dopatrują się przyczyny zespołu naczyniowego. Autorzy rumuńscy (40, 41, 1) w połowie przypadków dotkniętych zmianami skórnymi stwierdzili niedoczynność tarczycy opierając rozpoznanie tego zaburzenia na próbie spichrzania jodu. Jeżeli chodzi o obwodowy układ nerwowy, to jednym z wczesnych objawów jest osłabienie czucia dotyku i parestezje. Objawy te mogą być następstwem zaburzeń w krążeniu, ale na uwagę zasługuje również badanie histologiczne skóry szczurów w eksperymencie Violi (47) jak i wycinków skóry ludzkiej w pracach niemieckich (19, 25), w których mówi się o obmurzaniu tkanki łączną zakończeń czuciowych i innych tworów zlokalizowanych w skórze. Zmiany w układzie nerwowym i udział ich w patomechanizmie przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu wymagają dalszych badań. Patogeneza opisanej przez autorów niemieckich małopłytkowości (19, 34, 25) jako jednego z łatwo uchwytanych, obiektywnych objawów omawianej choroby jest zupełnie nieznana, a sam objaw wymaga potwierdzenia przez inne ośrodki, gdyż piśmiennictwo z innych krajów nie uwzględnia trombocytopenii. Nasze badania kliniczne, dotyczące co prawda lekkich przypadków choroby CW, nie dostarczyły również znamiennych odchyleń od normy.

Podejrzenie procesu chorobowego w płucach pracowników narażonych na chlorek winylu wyrażającego się restrykcją w badaniu spirometrycznym i częściową niewydolnością oddechową w badaniu gazometrycznym krwi (25) oparte jest na zbyt małej liczbie przypadków, aby móc wyciągnąć wiążące wnioski. W wyjaśnieniu tego zagadnienia należy brać pod uwagę fakt, że pracownicy oddziałów polimeryzacji CW są narażeni również na wdychanie pyłu polichloru winylu, który może być źródłem odczynów ze strony płuc nie pozostających w związku z przewlekłym zatruciem chlorkiem winylu. W piśmiennictwie znane są przypadki pneumopatii spowodowanej wdychaniem pyłu PCW lub lakieru do włosów opartego na innym polimerze syntetycznym (24, 29).

W pracach eksperymentalnych, w których zwierzęta ekspozowano na duże stężenia CW obserwowano również uszkodzenie nerek (33). Brak jest doniesień o uszkodzeniu nerek u ludzi cierpiących na przewlekłe zatrucie chlorkiem winylu.

KANCEROGENNOŚĆ CHLORKU WINYLU

W roku 1971 Viola, Bigotti i Caputo (48) opublikowali doniesienie o wystąpieniu licznych przypadków raka skóry, gruczolakoraka płuc i kostniakochręstniaków kończyn u szczurów ekspozowanych przez 12 miesięcy na chlorek winylu w stężeniach 3% obj.

Na podstawie badań epidemiologicznych udowodniono związek naczyniakomiesaka wątroby z wieloletnią pracą w oddziałach polimeryzacji chloru winylu. Opracowanie statystyczne ze Stanów Zjednoczonych przedstawione na Międzynarodowym Sympozjum w Lyonie w czerwcu 1974 r. wskazuje, że praca w narażeniu na chlorek winylu zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania na ten typ nowotworu około 300 razy w stosunku do całej populacji USA. Czas upływający od początku narażenia do zachorowania waha się w granicach 12–29 lat.

Do roku 1974 wśród osób zatrudnionych przy polimeryzacji CW rozpoznano w USA 13 przypadków angiosarkoma wątroby, w Europie 6 przypadków. Brak jest doniesień na temat związku innych nowotworów z za-

wodowy
włoskie
tym za

W na
mięsa
zek prz

Prze
objawo
leży ro
wniono
czynio
nym św
z toksy
roderm
między
nież o
to, że
tywne
gamma
r

R&S 135104

Wyj.
Obraz
małeg
regula
go w c
nie ty
Zespół
być at
ściowy

W c
wlekle
chaniz
a i sa
śnieni
oddech
poszcz
stać w
ny wł

wodowym narażeniem na chlorek winylu, ale wynik eksperymentu (48) włoskich autorów dał bodziec badaczom z różnych krajów do pracy nad tym zagadnieniem.

W naszym kraju nie stwierdzono dotąd żadnego przypadku naczyniakomięsaka wątroby ani innego nowotworu, który byłby podejrzany o związek przyczynowy z pracą w produkcji polichlorku winylu.

DYSKUSJA

Przewlekłe zatrucie chlorkiem winylu ma charakter schorzenia wielobjawowego. Mimo zajęcia tak różnych narządów i układów chorobę tę należy rozpatrywać jako całość. We wszystkich narządach, w których ujawniono objawy chorobowe zmiany dotyczyły tkanki łącznej względnie naczyniowo-łącznej. Zmiany skórne w obrazie klinicznym i histopatologicznym świadczą o tym, że w przewlekłym zatruciu CW mamy do czynienia z toksyczną kolagenozą, podobną do sklerodermii. W zaawansowanej sklerodermii występuje również osteoliza i zespół Raynaud'a. Istnieją różnice między sklerodermią a chorobą CW dotyczące nie tylko etiologii, ale również obrazu histopatologicznego i rokowania. Nie ma żadnych danych na to, że choroba CW ma charakter immunologiczny. Świadczą o tym negatywne wyniki badania komórek LE, czynnika reumatoidalnego frakcji gamma-globulin w proteinogramie oraz immunoelektroforeza wykonana przez nas i innych autorów.

Zmiany w wątrobie charakteryzują się rozwojem tkanki łącznej szczególnie w okolicy wejścia żyły wrotnej i pod torebką. W obrębie wątroby obserwuje się również zmiany w ścianach naczyń i zatok (14). Zaburzenia funkcji wątroby występujące stosunkowo późno, po długim okresie narażenia mogą być wyrazem zmian toksycznych związanych z działaniem CW bezpośrednio na komórkę wątrobową lub następstwem niedostatecznego ukrwienia spowodowanego rozwojem tkanki włóknistej i zgrubieniem błony wewnętrznej układu naczyniowego. Podobne rozważania można zastosować do osteolizy, która może być wyrazem: eurogennych zaburzeń troficznych, niedostatecznego ukrwienia lub też bezpośredniego wpływu czynnika toksycznego na przemianę materii w kościach.

Wyjaśnienia wymaga również patomechanizm zespołu naczyniowego. Obrazy angiograficzne i histopatologiczne ukazują zgrubienia ścian tętnic małego kalibru i zwężenie ich światła. Z badań tego typu wynika, że dysregulacja centralna nie wyjaśnia całego mechanizmu zespołu naczyniowego w chorobie CW. Pozatem zwraca uwagę fakt, że nie kapilary, względnie nie tylko kapilary są organicznym podłożem niedostatecznego ukrwienia. Zespół naczyniowy w przewlekłym zatruciu chlorkiem winylu wydaje się być angiopatią uogólnioną w sensie zarówno anatomicznym jak i czynnościowym.

W obecnym stanie wiedzy na temat choroby będącej następstwem przewlekłego narażenia na chlorek winylu można wyrazić pogląd, że patomechanizm tej choroby i poszczególnych jej objawów jest zupełnie nieznany, a i sam obraz kliniczny w wielu punktach jest jeszcze dyskusyjny. Wyjaśnienia wymaga np. sprawa zmian w układzie krwiotwórczym i narządzie oddechowym. Nie wiadomo m. in., w jakim stosunku pozostają do siebie poszczególne zespoły objawów. Czy może występować wyodrębniona postać wątrobową bez innych objawów przewlekłego zatrucia CW; czy zmiany włókniste w wątrobie poprzedzają wystąpienie naczyniakomięsaka, czy

też nowotwór powstaje niezależnie od rozwoju innych objawów zatrucia chlorkiem winylu, w tym również od rozwoju włóknienia w wątrobie.

Można by postawić wiele pytań poczynając od metabolizmu CW w ustroju a skończywszy na rokowaniu, na które nie ma jeszcze odpowiedzi. Zbyt krótki czas systematycznej obserwacji chorych nie pozwala na wiążącą wypowiedź na temat rokowania w przewlekłym zatruciu chlorkiem winylu. W dotychczasowym piśmiennictwie notowane są spostrzeżenia stopniowego cofania się zmian kostnych, skórnych i naczyniowych (41, 39) po przerywaniu ekspozycji. Rokowanie zależy oczywiście od rodzaju i stopnia zaawansowania objawów chorobowych. Rokowanie w naczyniaku mięsaka wątroby jest zawsze niepomyślne, a czy zmiana warunków pracy lub całkowite przerwanie narażenia chroni przed wystąpieniem nowotworu lub przedłuża okres utajenia nie można jeszcze wypowiedzieć się.

W skali światowej produkuje się, przerabia i używa na co dzień ogromnych ilości polichloru winylu, który może być źródłem wydzielania niewielkich ilości chlorku winylu uwiecznionego w polimerze lub powstającego na drodze depolimeryzacji. Powstaje więc problem nie tylko narażenia zawodowego pracowników produkujących PCW, ale również sprawa zanieczyszczenia środowiska i narażenia całej populacji krajów cywilizowanych na śladowe ilości CW. Niepokojący w obrazie klinicznym i niepewny w rokowaniu zespół przewlekłego zatrucia CW, a nade wszystko kancerogenność tej substancji spowodowała zainteresowanie tym zagadnieniem wielu ośrodków naukowych i opinii publicznej na świecie. Daje to pewne szanse na wyjaśnienie niewiadomych i podjęcie kroków profilaktycznych. Pierwszym krokiem na drodze profilaktyki w USA i Europie Zachodniej była zmiana obowiązującego normatywu higienicznego. Początkowo za bezpieczne uznano stężenie CW w powietrzu wynoszące 500 ppm tj. 1250 mg/m³. W roku 1972 obniżono to najwyższe dopuszczalne stężenie do 200 ppm, a następnie w roku 1974 do 50 ppm w USA i 25 ppm na kontynencie europejskim. W październiku 1974 r. zaproponowano nowy normatyw higieniczny wynoszący 1 ppm = 2,5 mg/m³. Normatyw ten obudził sprzeciw producentów jako technicznie nieosiągalny. Kraje Europy Zachodniej różnie ustosunkowały się do normatywu amerykańskiego; w jednych obniżono NDS i wydano zarządzenie zobowiązujące do używania przez pracowników masek z pochłaniaczami do prac związanych z wyższymi stężeniami CW, w innych sprawa jest jeszcze w okresie dyskusji.

W Związku Radzieckim i w Polsce od początku najwyższe dopuszczalne stężenie chlorku winylu na stanowiskach pracy wynosiło 30 mg/m³, co odpowiada 12 ppm. Oceniając to pod kątem ryzyka powstawania objawów przewlekłego zatrucia CW stężenie to wydaje się być bezpieczne. W zakładach pracy USA, w których stężenia nie przekraczały 50 ppm nie notowano zachorowań. Przed przemysłem chemicznym stoi pilne zadanie opracowania i szybkiego zrealizowania takich metod produkcji PCW, które zagwarantują stężenie CW na stanowiskach pracy mieszczące się w ramach bezpiecznych wartości NDS, czystość i stabilność polimeru i nie zanieczyszczanie środowiska wokół zakładu.

1. Angl
naud la n
tional He
znikajusze
lewania z
gen von I
615, 1975.

R&S 135106

8
A
sis — E
Hepatic
A. 230, 1
nylchlor
bor S. i
stria sir
durch V
D. K.,
tion of
miearti
der PC
i wsp.:
1973.

21. I
gewebe
mitatur
5, 1969
Measu
19, 197
120, 61
Berufs
ge C.
PVC-1
Harry
1316,
29. Lc
Med.
posur
31.
1967.
lest.
Derm

PIŚMIENNICTWO

1. Anghelescu F. i wsp.: Considerati clinico-patogenice asupra fenomenului Raynaud la muncitorii de vinil. *Med Interna* 21, 473, 1969. — 2. Acroosteolysis. *Occupational Health* 5, 24, 173, 1972. (3) Basalajew A. W. i wsp.: K patogeniezu zmian wznikajuszczich pri dlitielnom wozdejstwi winilchlorida. *Gigiena Truda i Prof. Zabolowania* 2, 24, 1972. — 4. Biersack H. J. i wsp.: Sequenzintigraphische Untersuchungen von Leber und Milz bei Patienten mit VC-Krankheit. *Dtsch. Med. Wchnschr.* 21, 615, 1975. — 5. Block J. B.: Angiosarcoma of the Liver Following Vinyl Chloride Exposure. *J. A. M. A.* 229, 53, 1974. (6) Byczkowska Z., Langauer-Lewowicka H.: Zespół Raynaud'a u zatrudnionych na produkcji PCW. *Pcl. Tyg. Lek.* 34, 1461, 1974. — 7. Chatelein A., Motillon P.: Un syndrome d'acro-osteolyse d'origine professionnelle et de constation nouvelle en France. *J. de Radiol. et d'Electrol.* 5, 48, 277, 1967. — 8. Christophers A. J.: Occupational Aspects of Raynaud's Disease. *Med. J. Aust-r* 23, 730, 1972. — 9. Cook W. A. i wsp.: Occupational Acroosteolysis-Ind. Hygiene Study. *Arch. Env. Health* 22, 74, 1972. — 10. Creech J. L. and Johnson M. N.: Angiosarcoma of Liver in the Manufacture of Polyvinyl Chloride. *J. of Occupational Med.* 16, 150, 1974.
11. Danziger H.: Accidental Poisoning by Vinyl Chloride. *Canad. Med. Ass. J.* 16, 828, 1969. — 12. Deason Y. N. i wsp.: Occupational Acroosteolysis — A Clinical Study. *Arch. Env. Health* 22, 83, 1972. — 13. Dinman B. D. i wsp.: Occupational Acroosteolysis — Epidemiological Study. *Arch. Env. Health* 22, 61, 1972. — 14. Falk H. i wsp.: Hepatic Disease Among Workers at a Vinyl Chloride Polymerization Plant. *J. A. M. A.* 230, 59, 1974. — 15. Fleig I., Thiess A. M.: Chromosomen-Untersuchungen bei Vinylchlorid-Exposition. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 12, 280, 1974. — 16. Gebor S. i wsp.: Aprecieri asupra unor modificari biochimice la muncitorii din industria sintezei si polimerizarii clorurii de vinil. *Igiena* 5, 409, 1964. — 17. Gefährdung durch Vinylchlorid. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed* 10, 226, 1974. — 18. Harris D. K., Adams W. G. F.: Acroosteolysis Occurring in Men Engaged in the Polymerisation of Vinyl Chloride. *Brit. Med. J.* 3, 712, 1967. — 19. Jühe S. i wsp.: Sklerodermieartige Hautveränderungen, Raynaud-Syndrom und Akroosteolysen bei Arbeitern der PCV-herstellenden Industrie. *Dtsch. Med. Wchnschr.* 97, 1922, 1972. — 20. Jühe S. i wsp.: Über die sogenannte Vinylchloridkrankheit. *Dtsch. Med. Wchnschr.* 98, 2034, 1973.
21. Korting G. W., Holzmann H.: die Sklerodermie und ihr nahestehende Bindegewebsprobleme. Thieme, Stuttgart, 1967. — 22. Kováč A. i wsp.: Akropathia extremitatum in polimerysatione vinylchloridi — nova profesionalna bolest. *Lij. Vjes.* 91, 5, 1969. — 23. Kramer C. G. i wsp.: The Correlation of Clinical and Environmental Measurements for Workers Exposed to Vinyl Chloride. *Am. Industr. Hyg. Ass. J.* 33, 19, 1972. — 24. Lachnit V.: Neu aufgetretene Berufskrankheiten Wien. *Med. Wchnschr.* 120, 620, 1970. — 25. Lange C. i wsp.: Die sogenannte Vinylchloridkrankheit — eine Berufsbedingte System-sklerose? *Intern. Arch. Arbeitsmed.* 1, 32, 1974. — 26. Lange C. i wsp.: Über das Auftreten von Angiosarcomen der Leber bei zwei Arbeitern PVC-herstellenden Industrie. *Dtsch. Med. Wchnschr.* 99, 1594, 1974. — 27. Lee F. J., Harry D. S.: Angiosarcoma of the Liver in a Vinyl Chloride Worker. *The Lancet* 7870, 1316, 1974. — 28. Lefaux R.: Chemie und Toxikologie der Kunststoffe. Mainz 1966. — 29. Lehnert G.: Gesundheitsschäden durch Kunststoffe und deren Vorprodukte. *Dtsch. Med. Wchnschr.* 6, 278, 1970. — 30. Lester D. i wsp.: Effects of single et repeated exposure of human and rats to vinyl chloride. *Industr. Hyg. J.* 24, 265, 1963.
31. Marin A. i wsp.: Acro-osteolyse d'origine professionnelle. *Rev. Rhuma* 6, 340, 1967. — (32) Markević A.: Neobyćni sindrom akropatije kao nova profesionalna bolest. *Lij. vjes.* 91, 83, 1969. — 33. Markovitz S. S. i wsp.: Acroosteolysis profess. *Arch. Dermat.* 106, 219, 1972. — 34. Marsteller H. J. i wsp.: Chronisch-toxische Leberschü-

R&S 135107

den bei Arbeitern in der PVC-Produktion. Dtsch. Med. Wchnschr. 98, 2311, 1973. — 35. Meyersohn L. B. i wsp.: Cutaneous Lesions in Acroosteolysis. Arch. Dermat. 106, 224, 1972. — 36. Pussin G. A.: O poražení piečení i železných putiej raboczich zaníatých w proizvodstwie niekotorych widow plastmas. Sow. Med. 28, 4, 132, 1965. — 37. Rety J. i wsp.: Apport de la thermographie infrarouge au diagnostic et a la surveillance des affections consecutives aux operations de la polymerysation du chlorure de vinyle. Arch. Malad. Prof. 35, 733, 1974. — 38. Schottick W.: Zur Toxikologie Vinylchlorids. Chemische Technik 21, 700, 1969. — 39. Stein G. i wsp.: Handförmige Osteolisen in den Endphalangen des Handskeletts. Fortschritte Röntgenstr. 113, 60, 1973. — 40. Suciu I. i wsp.: Contributi la studiul imboluavirilor produse de clorura de vinil. Med. Interna 15, 967, 1963.

41. Suciu I. i wsp.: Etude des maladies dues an chlorure de vinyle. Med. Lavoro 58, 261, 1967. — 42. Thiess A. M.: Werksärztliche Vorsorge und technische Schutzmassnahmen in PVC-herstellenden Betrieben. Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 12, 276, 1974. — 43. Thiess A. M., Versen P.: Arbeitsmedizinische Gedanken zur sogenannten „Vinylchloriderkrankung“. Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 7, 146, 1974. — 44. Thiess A. M., Frentzel-Beyme R.: Retrospektive Erhebungen zur Mortalität und Morbilität nach VC Exposition. Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 4, 73, 1975. — 45. Tribuch S. i wsp.: Uslowija truda i mieroprijatie po ich uzdarowleniu pri proizvodstwie i ispolzowani chlorowinylowych plasticzeskich mas. Gigiena Sanit. 10, 38, 1949. — 46. Vinyl Chloride, PVC and Cancer. The Lancet 7870, 1323, 1974. — 47. Viola P. L.: Pathology of Vinyl Chloride. Med. Lavoro 61, 174, 1970. — 48. Viola P. L. i wsp.: Oncogenic Response of Rat Skin, Lungs and Bones to Vinyl Chloride. Cancer Res. 31, 516, 1971. — 49. Weichardt H.: Dermatosen in Kunststoff-Industrie. Berufsdermatosen 18, 25, 1970. — 50. Wilson R. H. i wsp.: Occupational Acroosteolysis J. A. M. A. 201, 83, 1967.

Adres autorki: 90-950 Łódź, ul. Teresy 8.

W dniach
pożum Tox
tyką:

1. Zmian
i rolniczye
 2. Nowe
 3. Aparat
- Termin
1975 roku.

Adres K