

Meat-Wrapper's Asthma

A New Syndrome?

William N. Sokol, MD; Yossef Aclony, MD; Gil'on N. Beall, MD

Three patients employed as meat wrappers developed respiratory symptoms when exposed to the fumes of a polyvinyl chloride film cut with a hot wire. The patients were middle-aged women who smoked cigarettes and demonstrated reversible airway obstruction on pulmonary function testing. The cause of their symptoms is not known, but some ingredient of the polyvinyl chloride film is suspected.

We have recently treated three patients who are employed as meat wrappers and who had severe respiratory problems. In all three, the onset of respiratory difficulty followed exposure to fumes produced by cutting with a hot wire a plastic film made of the common polymer, polyvinyl chloride. We are reporting these cases because we suspect the phenomenon is not uncommon, yet it has not been reported previously in the medical literature.

Report of Cases

CASE 1.—A 40-year-old woman who had worked as a supermarket meat wrapper for ten years without respiratory difficulty was first seen in 1972. Following the introduction of a new plastic film to wrap the meat, she began to experience dyspnea, coughing, and wheezing after four to

five hours of work. She attributed this reaction to the fumes produced when the plastic film was cut with a hot wire. Her symptoms were most severe on Mondays when the breathlessness often prevented her from completing the day's work. As the week progressed, her symptoms still occurred after four to five hours of wrapping, but each day they seemed to be less in intensity. She had smoked a pack of cigarettes each day for 15 years but stopped when her symptoms began. There was no personal or family history of eczema, hay fever, or asthma. The patient was first examined when a severe episode of wheezing forced her to leave work. At that time, results of physical examination were normal, except for a few end-expiratory wheezes and moderate expiratory delay.

Complete blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, routine blood chemical assays, urinalysis, VDRL test for syphilis, and chest x-ray film were within normal limits. Skin tests for common allergens were all negative. Tests of pulmonary function showed a mild obstructive defect with a decreased vital capacity and increased residual lung volume responsive to bronchodilator therapy.

Treatment with orally administered bronchodilators relieved her symptoms. She has been able to prevent further attacks and continue working by leaving work

From the Department of Medicine (Dr. Sokol, Aclony, and Beall), Harbor General Hospital, Torrance, Calif; and UCLA School of Medicine, Los Angeles (Dr. Beall). Dr. Sokol is a Fellow in Allergy and Immunology and Dr. Aclony is a Fellow in Respiratory Disease at Harbor General Hospital.

Reprint requests to Harbor General Hospital, 1090 W Carson St, Torrance, CA 90501 (Dr. Sokol).

dilators orally each workday. Discontinuation of therapy is followed by recurrence of wheezing and dyspnea at work. No medication is required in the evening or on weekends.

CASE 2.—A 45-year-old woman experienced dyspnea while working as a supermarket meat wrapper. She had worked at this market for ten years without respiratory difficulty until soon after a process was introduced to wrap the meat in a plastic film cut with a hot wire. While wrapping, the patient noted the gradual onset of breathlessness and wheezing, and she was forced to leave work. She felt well but did not work for the next six months. On returning to meat wrapping, she developed shortness of breath and wheezing within 20 minutes. The dyspnea became so disturbing that she came to hospital emergency room.

The patient had smoked a pack of cigarettes a day for 26 years. Her family history and personal history were negative for asthma, hay fever, eczema, or atopy. Results of physical examination (five hours after leaving work) were normal.

Complete blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, routine blood determination, latex fixation, VDRL test for syphilis, and chest x-ray film were within normal limits or negative. Skin tests with common allergens were negative. Pulmonary function testing showed a decreased maximal expiratory flow rate that improved with bronchodilation. The patient was given bronchodilators orally to take prophylactically. Using this medication, she has been able to wrap meat intermittently without any respiratory symptoms. She is asymptomatic after work and on weekends, requiring no medications at those times.

CASE 3.—A 54-year-old woman had a three-year history of intermittent wheezing and coughing. Her illness began six years after she started working in a supermarket as a meat wrapper. A few weeks before her symptoms commenced, the wrapping material was changed to a plastic film, which she cut with a wire heated to 161 C. Many people working in the area complained of the fumes produced when the film was cut. One of her co-workers was unable to wear his contact lenses near the fumes, and another developed coughing when exposed to the fumes. Thirty minutes after first inhaling these fumes, the patient noted tightness in her chest, followed by wheezing, shortness of breath, and coughing. Her symptoms improved after moving away from the fumes but returned on reexposure. She denied having headache, chills, fever, or sore throat. In the next nine months, she continued to experience difficulty only during working hours. During one severe episode, she was hospitalized for pneumonia and asthma.

On returning to work, she developed wheezing and breathlessness, requiring readmission to hospital. Her symptoms eventually developed after working hours and on weekends. Believing that her respiratory problem was related to the plastic fumes, she quit her job. In the ensuing two years, she has developed nonseasonal wheezing, shortness of breath, and coughing, punctuated by upper respiratory infections. She currently develops one-night dyspnea and produces one quarter of a cup of sputum daily for approximately four months of the year. The patient smoked one pack of cigarettes per day for nine years, but she stopped smoking when her present illness began.

History showed a contact dermatitis but no previous history of hay fever, rhinitis, or asthma. Her family history is negative for atopy or asthma.

The results of physical examination were within normal limits, except for her chest, which showed scattered wheezes on expiration and persistent bibasilar crepitant rales.

Laboratory tests including a complete blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, VDRL test for syphilis, and routine blood chemistries were within normal limits. An x-ray film of the chest showed mild overinflation, with apical capping of both upper lobes. Histoplasmin and intermediate-strength tuberculin tests were negative. A coccidioidin skin test gave 10 mm of induration at 48 hours. Intradermal tests to common allergens were negative. Pulmonary function studies showed a decreased vital capacity and an increased functional residual capacity. The forced vital capacity responded to bronchodilation. Nitrogen washout was increased to 4.6% retention after seven minutes of oxygen breathing, with a normal of <2%.

Comment

These three case reports strongly suggest that a causal relationship exists between the inhalation of plastic fumes and respiratory symptoms. In each instance, the plastic film was polyvinyl chloride made by the same manufacturer. All patients had worked in similar areas and had no respiratory symptoms wrapping meat with other materials for six to ten years prior to the use of the polyvinyl chloride film. In each patient, symptoms occurred only after exposure to the polyvinyl chloride fumes. The areas where the meat was wrapped were rather crowded, without special ventilation for fume removal, and were chilled to approximately 11 C. The patients had worked in these same areas, however, before the in-

roduction of polyvinyl chloride and had experienced no symptoms.

The time required for development of symptoms was brief (30 minutes) in patients 2 and 3 and was delayed (five hours) in patient 1. In patient 3, symptoms eventually occurred independently of fume exposure, and she now has chronic dyspnea and produces sputum. Patients 1 and 2 have symptoms only on exposure to the plastic fumes. All three patients smoked cigarettes (10 to 26 years) before their illnesses, and all three had reversible airway obstruction on pulmonary function testing. None demonstrated peripheral eosinophilia, reactions to common allergens administered by intracutaneous skin testing, roentgenographic abnormalities, or marked personal or family history of atopy.

We do not know the frequency of this syndrome, but we suspect it is not rare. The first patient told us about the second patient. The third patient came independently but has told us about a co-worker (whom we have not seen) who has suffered similar symptoms apparently from exposure to the polyvinyl chloride film. We have learned from local physicians of two other patients with similar histories. Unfortunately, we have not been able to study these patients.

The manufacturer of the polyvinyl chloride film used by these meat wrappers has informed us that because of previous reports from several cities of respiratory problems associated with polyvinyl chloride fumes produced in the meat wrapping process, an investigation of the matter has already been completed. The investigation, in which polyvinyl chloride film was pyrolyzed and the resulting gases identified and quantitated, concluded that these fumes did not present any hazard to meat wrappers.

Other investigators, however, have suggested that polyvinyl chloride does have toxic potentialities. Guess and Haberman¹ implanted polyvinyl chloride shivers into rabbit muscle, which resulted in an unusual number of eosinophils in a foreign-body granuloma with numerous giant cells, while the control plastic (polyethylene) showed only the usual nontoxic, non-eosinophilic-containing, foreign-body reaction. In addition, pure poly-

vinyl chloride resin destroyed cells in vitro cultures. The cell culture inhibition experiments have been independently confirmed.² There is some evidence that the eosinophil-rich foreign-body reaction noted by Guess and Haberman may be seen in humans. Szende et al³ described a 31-year-old factory employee who shoveled polyvinyl chloride dust. His chest roentgenogram showed many minute nodules, along with an interstitial fibrotic pattern. Lung biopsy specimens showed a foreign body surrounded by a granuloma, with striking eosinophilia. The foreign body could be dissolved with a polyvinyl chloride solvent, cyclohexanol.

The problem posed by our patients is whether fumes generated from heated polyvinyl chloride are toxic. Cornish and Abar⁴ pyrolyzed polyvinyl chloride polymers in a stream of air by gradually raising the temperature from ambient to 600 C. Exposure to this air stream supplemented with oxygen produced pulmonary edema and interstitial edema in rats. Some animals also showed focal bronchial and intra-alveolar hemorrhage. It is doubtful, however, if this level of exposure was ever experienced by our patients.

Our patients resemble somewhat those individuals, first described by Harris,⁵ who experienced respiratory difficulty when exposed to heated Teflon. This syndrome has been called polymer fume fever. The symptoms include attacks of tightness of the

chest, difficulty in breathing, sometimes with a dry, irritating cough, and fever beginning several hours after exposure to the heat-degradation products of polytetrafluoroethylene (Teflon). Recovery is rapid and usually complete. The patients who develop this syndrome work in plants where polytetrafluoroethylene is processed, and smoke cigarettes. The plastic adheres to the cigarette and is given off when heated to >300 C as a very fine particulate sublimate. The syndrome is thought to be due to the inhalation of this sublimate.^{6,7}

Our patients differed from those with polymer fume fever by not experiencing chills, fever, or sore throat. This example of a polymer-fume-related syndrome, coupled with the evidence that polyvinyl chloride may have some toxic potential strengthen our suspicion that the patients' symptoms are caused by exposure to the polyvinyl chloride fumes.

Cornish and Abar⁴ have reported that carbon monoxide and hydrochloric acid are the products of major toxicologic importance from the combustion of vinyl chloride polymer. O'Mara et al,⁸ in describing the combustion profile of vinyl chloride monomer, noted phosgene as well as hydrochloric acid and carbon monoxide. Hydrochloric acid and phosgene are both bronchial irritants that could conceivably cause the patients' symptoms.

Conclusion

Although the cause of the syn-

drome is unclear and we have only described three cases, it seems advisable to call this matter to general attention to gain some idea of its prevalence and to inform physicians and their patients of the potential hazard of fumes from polyvinyl chloride film.

References

1. Guess W, Haberman S: Toxicity profiles of vinyl and polyolefin plastics and their additives. *J Biomed Mater Res* 2:312-325, 1969
2. Dismann RL, et al: Occupational pneumoconiosis. *Arch Environ Health* 22:61-74, 1971
3. Szende B, et al: Pneumoconiosis caused by the inhalation of polyvinylchloride dust. *Med Lett* 61:433-436, 1970
4. Cornish H, Abar E: Toxicity of pyrolysis products of vinyl plastics. *Arch Environ Health* 19:15-21, 1969
5. Harris DK: Polymer-fume fever. *Lancet* 2:1006-1011, 1951
6. Williams N, Smith FK: Polymer-fume fever. *JAMA* 219:1557-1559, 1972
7. Lewis CE, Kerby GR: An epidemic of polymer-fume fever. *JAMA* 191:57-58, 1965
8. Polymer fume fever, editorial. *Lancet* 2:27-28, 1972
9. O'Mara MD, Crider LR, Daniel RL: Combustion products from vinyl chloride monomer. *Am Ind Hyg Assoc J* 32:153-155, 1971

CORRECTION

Wrong Pollution.—Two errors occurred in the second item on the ANAGRAMS page of the Sept 17 issue (225:1435, 1973).

The title of the booklet on pollution should have been given as "The Physician's Guide to Odor Pollution," not air pollution (paragraph 1) or water pollution (paragraph 5).

ENVIRONMENTAL AND INDUSTRIAL TOXICOLOGY

See also: Public Health - Occupational Health, Radiation Health

- † 11443. JONES, R. D. (Pharm. Div., I. C. I. Ltd., Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, Engl., UK.), B. T. COMBINS and A. A. CTRNOK. Blood lead and carboxyhaemoglobin levels in London taxi drivers. *LANCET* (NORTH AM ED) 3(7772): 302-303, 1972. Among 50 London taxi drivers the mean blood-lead was 28.7 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$. There was a difference of statistical significance in the blood-lead levels of smokers and non-smokers, and between the blood-leads of night-shift and day-shift drivers. Carboxyhaemoglobin levels of smokers were significantly higher than those of non-smokers, and the levels were significantly higher in day drivers than in night drivers.
- † 11444. MC INTIRE, MATILDA S. and CAROL R. ANGLE. (Dep. Pediatr., Univ. Neb., Coll. Med., Omaha, Neb., 68105, USA.) Air lead: Relation to lead in blood of black school children deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase. *SCIENCE* (WASH.) 177(4048): 320-322, illus., 1972. Black children (44) at 2 elementary schools within 0.7 mi of a battery plant had significantly higher ($P < .01$) concentrations of Pb in their bloods (34.1 $\pm$ 9.7, $\mu\text{g}/100\text{ mm}$, mean $\pm$ SD) than 122 students (26.3 $\pm$ 7.1) at 7 schools 1-3 mi distant; 5 mo. later there was a comparable difference between red cell Pb values (54.3 $\pm$ 18.5 vs. 37.4 $\pm$ 12.6). Among the blacks, those deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase had a higher ($P < .005$) concentration of Pb in the blood after correction for anemia (32.9 $\pm$ 6.7) than the nondiseased (25.7 $\pm$ 8.8), and a higher concentration in the red cells (47.3 $\pm$ 14.7 as compared to 35.6 $\pm$ 15.6, $P < .001$); the enzyme effect was independent of geographic location.
- † 11447. MARKOWITZ, SAUL S., CHARLES J. MC DONALD (Roger Williams Gen. Hosp., 825 Chalkstone Ave., Providence, R. I. 02908, USA.), WILLIAM F. THERRE and MARVIN S. KERNZNER. Occupational acroosteolysis. *ARCH DERMATOL* 106(2): 219-223, illus., 1972. Occupational acroosteolysis is an unusual disease in which affected persons have scleroderma-like lesions of the skin, conditions similar to Raynaud's phenomenon, and asymptomatic, bony defects of the extremities. Evidently, the disease is confined solely to workers in the plastics industry, specifically those engaged in the production of polyvinyl chloride from vinyl chloride. The incidence of the disease is unknown but is thought to occur in 3% or less of workers.
- † 11449. WILDER, D. J. (Fish. Res. Board, Can. Biol. Stn., St. Andrews, N. B., Can.) Acute toxicity of polyoxyethylene ethers and polyoxyethylene ethers to *S. salar* and *G. oceanicus*. *WATER RES* 6(7): 459-462, illus., 1972. Polyoxyethylene ethers are more toxic to aquatic fauna than polyoxyethylene esters. Polyoxyethylene (4) lauryl ether is 9 times more toxic than polyoxyethylene (14) monolaurate at the LL₅₀ (incipient lethal levels) to *Salmo salar* and 14,000 times more toxic at the 96-hr LC50 [lethal concentration median] to *Gammarus oceanicus* Sergestralis.
- † 11449. HOFMANN, A. (Inst. Toxikol., E. Merck Darmstadt, D-6100 Darmstadt 2, West Ger.) and H. NEUFELDER. Tierexperimentelle Untersuchungen zur gewerbetoxikologischen Beurteilung von 2-chloroethylisocyanat. (An investigation of 2-chloroethyl isocyanate in laboratory animals with regard to the evaluation as a potential occupational hazard.) *ARCH TOXIKOL* 23(1): 73-84, illus., 1972. (Engl. summ.) The acute oral toxicity of 2-chloroethyl isocyanate (CAIC) is 396 mg/kg for male rats and 630 mg/kg for female mice. The extremely small quantity of 5 μL CAIC caused severe irritation in the eyes of rabbits, particularly of the conjunctiva. The skin was also affected considerably. Inhalation experiments, involving a new version of a proven method for generating air-vapor mixtures, produced no evidence of systemic toxicity, but let CAIC be classified as an irritant vapor to the respiratory tract. The LC₅₀ for rats is 6.3 ppm after exposure for 6 hr, while rats in 2 experiments involving 10-day exposures to vapor concentrations of 3.1 and 3.8 ppm, respectively, survived. After a fortnight's withdrawal following each experiment, histological examinations showed tracheobronchitis and bronchopneumonia but no pathological change in any other organ examined. A threshold limit value (TLV) of 0.02 ppm was suggested.
- † 11450. JOSE, FRANCISCO R. (Dep. Physiol., Nutr., Univ. Philipp., Manila, Philipp.) A study of lead hazard in some lead processing industries. *ACTA METALLURG* 21(1): 48-51, 1972. Two battery plants, 2 paint establishments and 1 company manufacturing lead oxide were studied to evaluate the extent and intensity of Pb hazard. Methods of evaluation used were levels of Pb in air, and urinary Pb, stippled red cell count and clinical manifestations suggestive of Pb intoxication among employees in the establishments. Levels of Pb in air, Pb concentration in the urine and stippled red cell count were higher in the lead oxide and battery plants than in those engaged in paint manufacturing. Clinical manifestations suggestive of Pb poisoning were also more frequent. Good correlation was observed between the laboratory findings and the clinical manifestations indicative of mild Pb poisoning.
- † 11451. GOONWIN, JOHN W. (Day, Zimmermann, Inc., Lone Star Div., Texas, Tex., 75501, USA.) Twenty years handling TNT in a shell loading plant. *AM IND HYG ASSOC J* 33(1): 41-44, illus., 1972. In the handling of TNT within the munitions industry, human exposure to this substance cannot be completely avoided. The goal of a Preventive Medical Program is to prevent such exposures from causing any permanent damage to workers. Exhaust ventilation with wet scrubbers, use of protective clothing, mandatory practice of good personal hygiene, and careful medical supervision have combined to accomplish this goal. The use of the Thymol Turbidity Test in such a program was a valuable indicator of liver malfunction.
- † 11452. KRAMER, C. G. (New Chem. Co., Midland, Mich., 48640, USA) and J. E. MUTHILFER. The correlation of clinical and environmental measurements for workers exposed to vinyl chloride. *AM IND HYG ASSOC J* 33(1): 17-30, illus., 1972. A method is described for the statistical consolidation and correlation of environmental measurements and clinical findings using as an example a group of healthy male workers exposed routinely to vinyl chloride for periods up to 25 yr. Retrospective in nature the study reveals several statistically significant effects from chronic exposures to vinyl chloride and traces of vinylidene chloride.
- † 11453. EL-DAKRAKHNY, ABDEL-AZIZ and YASIN M. F. L-SADEK. (Dep. Occup. Health, High Inst. Public Health, Alexandria Univ., Alexandria, UAR.) Lead in hair among exposed workers. *AM IND HYG ASSOC J* 33(1): 31-34, illus., 1972. In a study performed on 67 Pb exposed workers, a correlation was found between levels of Pb in hair and the biochemical and clinical findings. A Pb level in hair of more than 30 $\mu\text{g/g}$ could be considered as a sign of excessive Pb level.
- † 11454. LAUWERYS, R., R. DELDROECK and M. D. VENS. (Unite Toxicol., Pathol., Travail, Cathol. Univ. Louvain, Ave. Chapelier-ans Champs 4, 1200 Brussels, Belg.) Automated analysis of skin-aminobevulinic acid in urine. *CLIN CHEM ACTA* 40(2): 443-447, illus., 1972. The addition of an internal standard of 3-aminobevulinic acid to the urine allows the colorimetric determination of this metabolite without the need of a preliminary chromatographic separation. The speed and accuracy make the procedure suitable for the periodic control of workers exposed to Pb.
- † 11455. MOKSIC, J. and S. HUKOVIC. (Inst. Farmakol. Tiskol., Med. Fak., Sarajevo, Yugosl.) Uroci i uatajania kronnog optrebnog bronhitis u radnika crne metalurgije. (Causes of chronic obstructive bronchitis in ferrous metallurgy workers.) *ARKH HIGIENI I TOXIKOL* 24(1): 6-12, illus., 1972. (Engl. summ.) An analysis was performed on 400 people working and living under different conditions of exposure to air pollution. Respiratory symptoms were questioned and the ventilation function of the lungs, O₂ and CO₂ content of arterial blood, presence of allergic phenomena, data on smoking habits and the consequences in pulmonary and cardiovascular systems were studied. The 8 metal ions that constituted the dust were investigated. Experiments were also performed on frogs (*Rana ridibunda*).--J. F. L.
- † 11456. GONCHARUK, E. I., A. A. POLYANSKI, I. I. SHVAKO and A. A. CHIKIN. (Dep. Public Hyg., Kiev Med. Inst., Kiev, USSR.) Fazovy izmenenija funktsii shchitovidnoi shlezhy u kryt pri khronicheskom vozdeistvii dibromantana. (Phase alterations of thyroid function in rats exposed to the chronic activity of dibromanthene.) *GIG SANIT* 36(10): 106-109, illus., 1971 (recd. 1972). The functional condition of the thyroid was studied in rats with 1-131 after drinking H₂O with dibromanthene concentrations close to those found in swimming pools disinfected with this chemical. In the 1st mo., there was some excitation of thyroid function. In a 4 mo. experiment, this later effect was replaced at later periods by pronounced inhibition. Harmful effects on humans are not certain.--K. L. G.
- † 11457. FROLOVA, A. D. (On the methods of studying biotransformation of poisons in organisms.) *PIRAC LEK* 24(2/3): 61-66, 1972. (Czech. and Engl. summ.) The mechanism of the toxic effect of industrial poisons was discussed. The lack of methods for identification of chemical substances and products of their transformation in biologic material, made these studies rather difficult. Simple methodic approach affording indirect assessment of the fate of foreign substances in the organism had not yet lost its importance. The effectiveness of proposed simple procedures for studies of the fate of poisons was demonstrated with 3 representatives from the series of fluorinated compounds.--J. A. L.
- † 11458. FISEROVA-BERGEROVA, VERA (Reprints: Vera Fiserova-Bergerova Thomas, 145 S.E. 25th Road, Miami, Fla. 33129, USA.) and J. LUDVIG CFTTL. Elektricky model pro vybehovan metabolismu s tybucovani benzenu a cloveka. (Electric model for the absorption metabolism and excretion of benzene in man.) *PIRAC LEK* 24(2/3): 66-68, illus., 1972. (Czech. and Engl. summ.) The values for the resistance and capacities in the electrical analogue were derived by analogy to physiological factors for a 70 kilo man (blood flow in tissues,

BFG09259

21030014

d) Eine bei vielen chirurgischen Patienten erwünschte Nebenwirkung der parenteralen Hyperalimentation ist die Reduktion von Menge und Enzymgehalt nahezu aller enteraler Sekrete (4). Die Wirkungsweise ist noch nicht restlos geklärt; sie scheint an eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels gebunden zu sein (10). Dieses Erkenntnis bildet einen wesentlichen Fortschritt in der Prophylaxe der Nahtinsuffizienz nach Darm Anastomosen und in der Behandlung enterokutaner und pankreatogener Fisteln; sie erweitert daher die Indikation der parenteralen Hyperalimentation in der postoperativen Phase.

Literatur

- (1) Ashcraft, K. W., L. L. Leape: *Candida sepsis complicating parenteral feeding*. J. Amer. med. Ass. 212 (1970), 414.
- (2) Dudrick, S. J., D. W. Wülfert, H. M. Vora, J. E. Rhoads: Long-term

total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. Surgery 64 (1968), 134.

- (3) Dudrick, S. J., B. V. Maciajny Jr., Ch. T. Van Buren, R. L. Roberg, A. T. Maynard: Parenteral hyperalimentation. Metabolic problems and solutions. Ann. Surg. 176 (1972), 239.

(4) Hamilton, R. F., W. C. Davis, D. V. Stephenson, D. F. Magee: Effects of parenteral hyperalimentation on upper gastrointestinal tract secretions. Arch. Surg. 102 (1971), 348.

(5) Hargood, D. M.: Protein and amino acid requirements in man. In: Long, K., W. Fell, G. Berg (Hrsg.): *Balancierte Ernährung in der Therapie* (Thieme: Stuttgart 1971), 12.

(6) Lichtman, M. A., D. R. Miller, J. Cohen, Ch. Waterhouse: Reduced red cell glycolysis, 2,3-diphosphoglycerate and adenine triphosphate concentrations, and increased hemoglobin-oxygen affinity caused by hypophosphatemia. Ann. intern. Med. 74 (1971), 562.

(7) Sorbent, R. Y., M. T. Rindler: Use of a concentrated, balanced, liquid elemental diet for nutritional management of catabolic states. Ann. Surg. 179 (1969), 642.

(8) Warriss, M., et al.: Studies in metabolic control on employing a metabolic defined diet. I. Essential feeding of normal human adult subjects. Effects on gut microflora populations. Amer. J. clin. Nutr. 23 (1970), 325.

(9) Wiedel, A.: Complete intravenous nutrition. Nutr. Metabol. 14, (1972), Suppl. 1.

(10) Zajack, R., J. C. Amato, W. C. Shoemaker, R. J. Baker: The relationship between blood glucose levels and external pancreatic secretion in man. J. Trauma 9 (1969), 639.

Privatdozent Dr. M. Jenny
Chirurgische Abteilung
Kantonsspital
CH-5750 Glarus

R-0156

Übersichten

L. med. Wschr. 95 (1973), 2034-2037
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Über die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit

S. Jühe, C.-E. Lange, G. Stein und G. Veltman

Universitäts-Hautklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. Lammbeck)

Seitdem 1958 erste Mitteilungen über gesundheitliche Schäden bei Arbeitern der Vinylchlorid (VC)-herstellenden Industrie (10) und 1963 über solche bei Arbeitern der Polyvinylchlorid (PVC)-herstellenden Industrie (25) bekannt wurden, ist die Aufmerksamkeit durch weitere Berichte mehrfach auf diesen Zweig der chemischen Industrie gelenkt worden (3, 4, 7, 8, 12, 28). Es handelt sich dabei um ein in den Haut- und Knochenveränderungen sklerodermie-ähnliches, in Ätiologie und Pathogenese ungeklärtes Krankheitsbild, als dessen Leitsymptome bisher Raynaud-Syndrom, knotige bis flächenhafte derbe Hautveränderungen und bandförmige Osteolysen der Fingerendphalangen galten.

Über erste Beobachtungen dieses Krankheitsbildes in Deutschland konnten wir 1972 berichten (15, 16, 17). Da das klinische Bild zunächst an eine Sonderform der progressiven Sklerodermie erinnerte, unterzogen wir alle Arbeiter einer sorgfältigen internen Untersuchung, um zu klären, ob auch hier eine viszerale Beteiligung vorhanden ist. Über die bis Ende 1972 vorliegenden Ergebnisse, die für die Beurteilung der Krankheit neue Aspekte eröffnen und – wie wir glauben – auch der weiteren Forschung neue Anregung geben dürften, haben wir kürzlich ausführlich berichtet (18). Hier sollen die wesentlichsten Gesichtspunkte zusammenfassend dargestellt werden.

Die von April bis Dezember 1972 untersuchten 13 Arbeiter waren 29 bis 52 Jahre alt (Durchschnittsalter 39 Jahre) und mindestens 2, längstens 18 Jahre (durchschnittlich 7 Jahre) in einem PVC-hersstellenden Betrieb an wechselnden Arbeitsplätzen, überwiegend jedoch als Autoklavenreiniger tätig. Erste Krankheitssymptome traten bei elf Patienten 1½ bis 3½ Jahre, bei zwei Patienten 7 und 11 Jahre nach Beschäftigungsbeginn auf.

Symptome und Befunde

Von den *anamnestischen Angaben* sind als häufigste Erstsymptome vermehrte Kälteempfindlichkeit an Händen und Füßen, Taubheitsgefühl und Kribbelparästhesien zu nennen. Außerdem wurden Druckschmerz in einzelnen Fingerkuppen, Verdickung der Fingerendglieder und Nagellockerung sowie Allgemeinbeschwerden wie starke Müdigkeit, Verlangsamung und Vergeßlichkeit, synkopienartiges Schwindelgefühl, Übelkeit am Arbeitsplatz, vermehrtes Schwitzen und Oberbauchbeschwerden angegeben.

Eine wesentliche Rolle kommt den *Hautveränderungen* in der Diagnostik des Krankheitsbildes zu: Sieben Patienten wiesen trommelschlägelförmig veränderte Fingerendphalangen auf (kolbige Aufreibung und Verkürzung, Uhrglasnägel, Verkürzung der Nagelplatte). Bei acht

Patienten sahen wir sklerodermie-ähnliche Hautveränderungen: kleinknotige oder mehr plattenartige, sehr derbe, relativ scharf abgegrenzte, meist etwas über das Hautniveau erhabene Infiltrate an den Handstreckseiten, an distalen Drittel der Unterarmbeugeseite und im Wangenbereich. Drei Patienten hatten keine klinischen Hautveränderungen.

Relativ uniform war der *histologische Befund* der von allen Patienten entnommenen Probeexzisionen (rechte oder linke Hand). Neben Hyperorthokeratose und Epidermisatrophie waren eine Erweiterung und Vermehrung der Kapillaren in der oberen Cutis, eine Vermehrung, Verbreiterung und Homogenisierung der kollagenen Bündel und eine deutliche Rarefizierung und Fragmentation der elastischen Fasern nachweisbar. Bei den Patienten ohne klinische Hautveränderungen ließen sich die gleichen Befunde an der Epidermis und an den Gefäßen in der oberen Cutis nachweisen. Die histologischen Veränderungen an der Epidermis und dem kollagenen Bindegewebe erinnern an das ödematöse bis infiltrative Stadium der progressiven Sklerodermie. Ihr gegenüber ermöglichen aber die teils ganz erhebliche Schädigung der elastischen Fasern und die Gefäßveränderungen eine eindeutige Abgrenzung.

Durchblutungsstörungen sind bisher das häufigste Symptom: Neun der 13 Patienten klagten darüber, acht von ihnen gaben diese Beschwerden sogar als *Erstsymptom* an. Dabei reicht die Beschwerdeskala von verstärkter Kälteempfindlichkeit und Akrozyanose bis hin zum Raynaud-Syndrom (vier Patienten). Die Durchblutungsstörungen konnten mit Hilfe von Temperaturmessung, Bestimmung der Wiedererwärmungszeit nach Kälteexposition, Kapillarmikroskopie und Arm-Hand-Arteriographie objektiviert werden. Ozillographie und Plethysmographie ergaben bei keinem Untersuchten einen sicher pathologischen Befund, so daß man wohl folgern kann, daß die Ursache für die Durchblutungsstörungen in der Peripherie und nicht im Bereich der großen Gefäße zu suchen ist. Diese Überlegung wird gestützt durch die angiographischen und kapillarmikroskopischen Befunde: Bei vier Patienten mit Kälteempfindlichkeit waren am Nagelfalz ampullenartige Erweiterungen der Kapillaren nachweisbar, wie sie beim Raynaud-Syndrom beschrieben wurden (14). Alle sieben arteriographierten Patienten wiesen pathologische Gefäßbilder auf. Die Veränderungen reichten von leichter Einengung der distalen peripheren Arterien bis zu hochgradigen Stenosen und segmentären Verschlüssen, zum Teil sogar Füllungsausfall der Arterien auf der gesamten Fingerlänge und deutlicher Stenosierung auch der Hohlhandbögen. Nach den bisherigen Untersuchungen scheint eine direkte Beziehung zwischen der Expositionsdauer und dem Ausmaß der Gefäßschädigung zu bestehen.

Häufigster röntgenologischer Befund dieser Krankheit sind handförmige Osteolysen zwischen Processus unguicularis und Phalangenschaft an einzelnen oder allen Fingern bei sechs Untersuchten. Zusätzlich konnten bei sechs Patienten Fragmentationen und Randschlechte der Processus unguiculares festgestellt werden. Auch bei den

Knochenveränderungen lassen sich verschiedene Schweregrade unterscheiden: In leichteren Fällen ist nur eine schmale lytische Zone sichtbar, in fortgeschrittenem Stadium ist der Phalangenschaft fast völlig zerstört, der Processus unguicularis sitzt der Basis der Phalanx haubenförmig auf. Eine völlige Restitution des Knochens ist nach den bisherigen Befunden nicht zu erwarten (23, 24). Bemerkenswerterweise besteht eine feste Korrelation von Akroosteolysen und kolbiger Auftreibung der Endphalangen. Somit sind die »Trommelschlegelfinger« Ausdruck des lytischen Knochenprozesses und nicht Symptom einer internen Erkrankung.

Die Untersuchung des *blutbildenden Systems und der Blutgerinnung* ließ uns auf einen bemerkenswerten Befund aufmerksam werden: Alle 13 Patienten wiesen eine leichte bis erhebliche Thrombopenie auf. Die Thrombozytenwerte lagen wiederholt zwischen 30 000 und 119 000/ μ l (untere Normgrenze 150 000/ μ l). Die zur Klärung dieses Befundes bei sechs Patienten vorgenommene Sternalpunktion ergab in keinem Fall Hinweise auf eine Störung der Thrombozytopoese, eine Osteomyelofibrose oder -sklerose. Die übrigen Untersuchungen zeigten bis auf eine leichte Retikulozytose bei acht Patienten (zwischen 16 und 26%) und eine leichte Leukopenie bei fünf Patienten (2350 bis 3950 Leukozyten/ μ l) keine wesentlichen Normabweichungen. Retikulozytose und Leukopenie dürften durch die bei zwölf Patienten nachgewiesene Splenomegalie bedingt sein. Nicht zu deuten ist bisher die Thrombopenie, obwohl zu vermuten ist, daß es sich um eine Umsatzstörung oder einen verstärkten Abbau in der Peripherie handelt.

Bei der Erhebung der Anamnese war bemerkenswert, daß drei Patienten rezidivierende Schmerzen im linken Oberbauch angaben und ein Patient über Schmerzen im rechten Oberbauch und Völlegefühl berichtete, frühere Erkrankungen von *Leber und Milz*; langfristige Medikamenteneinnahme oder starker Alkoholgenuß jedoch nicht eruiert war. Allerdings fanden sich bei drei Patienten ohne sklerodermie-artige Hautveränderungen und Akroosteolysen anamnestisch Hinweise auf eine chronische Lebererkrankung (Ösophagusvarizenblutung, splenorenale Anastomose; portaler Hypertonus; Ösophagusvarizen, Splenomegalie). Die Bromsulfalein-Retention war deutlich erhöht, dagegen waren die Werte für die Serum-Transaminasen und -Phosphatasen im wesentlichen unauffällig. Diese Diskrepanz ließ sich auch bei den übrigen zehn Patienten nachweisen. Bei vier Patienten bestanden Ösophagusvarizen, bei zwölf war szintigraphisch eine Splenomegalie nachweisbar. Die laparoskopischen und leberbiopsischen Befunde, die uns bis Ende 1972 von fünf Patienten zur Verfügung standen, zeigen eine auffällige Übereinstimmung: Leberoberfläche fein oder deutlich gewellt, Kapselfibrose, vermehrte Blut- und Lymphgefäßzeichnung, histologisch eine leichte bis deutliche Fibrosierung der Portalfelder und Einzelzellnekrosen, leichte grobtrophige Verfettung. Diese Befunde, die wir inzwischen weiter absichern konnten (19), lassen uns folgende Vermutung aussprechen: Außer leichten toxischen Veränderungen an den Leberzellen kommt es durch Bindegewebsvermehrung in den portalen Feldern zu dif-

fusen Durchblutungsstörungen in der Leber und in fortgeschrittenen Stadien zu einem intrahepatischen Block (wohl wegen des Hindernisses in Höhe der portalen Felder am ehesten als präsinusoidaler Block denkbar) mit Ösophagusvarizen. Ob die Splenomegalie nur sekundär bedingt ist oder ob diesem Befund auch primär toxische Veränderungen zugrunde liegen, bleibt noch zu klären.

Bei Überprüfung der Lungenfunktion (Anamnese, Röntgenuntersuchung, Ruhespirometrie, Ganzkörperplethysmographie, Blutgasanalyse) zeigten sich bei neun Patienten Hinweise auf vorwiegend restriktive Veränderungen, bei acht Patienten bestand eine Partialinsuffizienz. Ob diese Störungen darauf zurückzuführen sind, daß sich an der Lunge ähnliche Veränderungen abspielen wie am kollagenen und elastischen Bindegewebe der Haut, also eine beginnende diffuse Lungensfibrose zugrunde liegt, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Der auslösende Faktor

Es handelt sich um ein beruflich bedingtes Krankheitsbild, dessen führende Symptome (nach der Häufigkeit geordnet) Thrombopenie, Splenomegalie, ein toxischer Leberschaden, Ventilationsstörungen, Durchblutungsstörungen, Haut- und Knochenveränderungen sind. Dieser Symptomkomplex ist keinem bisher bekannten Syndrom zuzuordnen. Ätiologie und Pathogenese sind ungeklärt.

Gelingt es, durch Vergleich des bisher aus der Literatur Bekannten mit unseren Ergebnissen einen gewissen Einblick in Ätiologie und Pathogenese zu gewinnen? Was ist als auslösender Faktor denkbar?

Flüssiges Vinylchlorid polymerisiert nach Zugabe von Wasser und zahlreichen, nach den Eigenschaften des gewünschten Kunststoffes unterschiedlichen Additiven bei gleichzeitiger Druck- und Temperatursteigerung zu Polyvinylchlorid. Unabhängig von der Art der Zusatzstoffe wurden in verschiedenen Ländern bei Autoklavenreinigern ein Raynaud-Syndrom und Akroosteolyse festgestellt. Diese Symptome schienen so kennzeichnend, daß sie in den letzten Jahren zur Krankheitsbezeichnung »berufsbedingte Akroosteolyse« führten und zur Diagnosestellung gefordert wurden (28). Es ist nicht anzunehmen, daß die nach Herstellungs- und -verfahren verschiedenen Additive eine wesentliche Rolle spielen, wenn auch durch die vielen Kombinationsmöglichkeiten nicht ausgeschlossen werden können. Damit rückt das Vinylchlorid, die mengenmäßig am stärksten vertretene Substanz, in den Mittelpunkt des Interesses. Das Monomer Vinylchlorid wird zunächst über ein geschlossenes System in die Autoklaven gepumpt. Möglichkeiten des Gasaustrittes – und damit der Inhalation – bestehen jedoch innerhalb des Produktionsprozesses an mehreren Stellen:

1. Undichtigkeiten am Autoklaven (Zu- und Ableitungen) während der Polymerisation und beim Rückgewinnungsverfahren;

2. beim Ablassen und Öffnen der Autoklaven sowie beim Trocknungsprozeß des fertigen Polyvinylchlorids. Das Restgas besteht zu 90% aus Vinylchlorid (6) und

führt bei den Arbeitern häufig zu bleierner Müdigkeit und kurzzeitiger Desorientiertheit;

3. aus den in den Polymerisatniederschlägen der Reaktorinnenwand enthaltenen Kavernen (5).

Vom technischen Ablauf her bestünde also durchaus die Möglichkeit, daß Vinylchlorid das hier erörterte Krankheitsbild auslöst.

Über die Wirkungen des Vinylchlorids auf den menschlichen und tierischen Organismus ist bereits einiges gesichert. Seine narkotische Wirkung ist seit langem bekannt (22). Über angioneurotische Störungen bis hin zum Raynaud-Syndrom bei Arbeitern der Vinylchloridherstellenden Industrie wurde seit 1958 wiederholt berichtet (1, 10, 21). Vereinzelt finden sich in der Literatur Hinweise auf Intoxikationen mit Vinylchlorid, wobei reversibles Schwindelgefühl, leichte bis ausgeprägte Benommenheit, Desorientiertheit, Hauterscheinungen wie bei einer Verbrennung zweiten Grades und verminderte Blutgerinnung als Symptome festgestellt wurden (6, 9, 11). Ein Arbeiter starb an den Vergiftungsfolgen.

Tierexperimentell konnten als Folge einer akuten Intoxikation mit Vinylchlorid Lungenödem, Blutstauung in Lunge, Leber und Niere sowie eine verminderte Blutgerinnung nachgewiesen werden (20). In Langzeitversuchen ließen sich an der Leber zentrolobuläre Degeneration und Nekrosen mit schaumiger Vakuolisierung sowie periportale zellige Infiltration erzeugen (26). Jüngst wurde über Haut-, Lungen- und Knochenumoren und Störungen im Knochenaufbau berichtet (27). Diese tierexperimentellen Befunde führten dann 1970 erneut zu einer Senkung des MAK-(maximale Arbeitsplatzkonzentration-) Wertes auf nun 100 ppm (13). Über regelmäßige Gaskonzentrationsmessungen am Arbeitsplatz ist uns bisher nichts bekanntgeworden.

Die im Rahmen der geschilderten Krankheit angeführten Symptome: Raynaud-Syndrom, toxische Leberveränderungen, Störungen im Knochenaufbau und prä-narkotisches Syndrom, sind also durch Vinylchlorid auslösbar, so daß wir in Kenntnis der Arbeitsplatzverhältnisse den dringenden Verdacht äußern, daß langfristige Vinylchlorid-Exposition zumindest eine, wenn nicht sogar die krankheitsauslösende Ursache ist. Weil außerdem das Krankheitsbild durch Mitbeteiligung zahlreicher Organe den Charakter einer Systemkrankheit erhält und die Bezeichnung »berufsbedingte Akroosteolyse« nur auf ein für die Prognose sicher nicht entscheidendes Symptom hinweist, haben wir die Bezeichnung »sogenannte Vinylchlorid-Krankheit« vorgeschlagen.

Pathogenese

Die Pathogenese ist nach wie vor ungeklärt. Aufbauend auf unseren Befunden sprechen wir aber die Vermutung aus, daß der Krankheit als pathogenetisches Prinzip im weitesten Sinne eine Störung am Bindegewebe oder Gefäßbindegewebe zugrunde liegt. Für die Auffassung, daß das toxische Agens nicht nur per Inhalation, sondern auch perkutan wirksam wird, spricht die Tatsache, daß nur unbedeckte Hautpartien sklerodermie-artige Umwandlung zeigen und daß die bandförmigen Osteolysen

nur an den Fingerendphalangen gefunden wurden. Sowohl sklerodermie-artige Hautveränderungen als auch Osteolysen sahen wir nur bei Arbeitern, die langjährig mit der Autoklavenreinigung beschäftigt waren, was vielleicht dadurch erklärt wird, daß in Nähe der Autoklavenwand 600–1000 ppm Vinylchlorid gemessen werden konnten (5). Als Hinweis auf eine zugrunde liegende Störung am Bindegewebe sahen wir die qualitativen und quantitativen Veränderungen des kollagenen und elastischen Bindegewebes der Haut, die Vermehrung kollagener Fasern in den portalen Feldern der Leber, die kapillarmikroskopisch und histologisch in der oberen Cutis sichtbare Vermehrung und Erweiterung der Kapillaren ebenso an wie die klinisch, angiographisch und thermographisch nachweisbaren peripheren Durchblutungsstörungen. Auch die Veränderungen am Knochen (Osteolysen als Folge trophischer Störung durch Schädigung der Vasa nutritia) und der Lunge (restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen) könnten gleichsinnig gedeutet werden. Die Prognose der Krankheit – in der Literatur bisher recht optimistisch beurteilt – scheint uns im Hinblick auf Thrombopenie, Splenomegalie und portale Hypertension ernst, und auch hinsichtlich der Knochenveränderungen sollte sie nach unseren Beobachtungen mit Zurückhaltung gestellt werden.

Konsequenzen für die Praxis

Als Systemkrankheit, ernste Prognose und relativ hohe Morbidität (nach unseren Erhebungen bisher sicher mehr als 10%) überwiegend junger Männer veranlaßt uns, folgende Forderungen aufzustellen:

1. Durchführung epidemiologischer und präventivmedizinischer Untersuchungsreihen. Dabei reicht es unserer Ansicht nach nicht mehr aus, nur nach Raynaud-Syndrom, knotigen Hautveränderungen und bandförmigen Osteolysen zu fahnden, da diese Symptome – so charakteristisch sie sind – schon den fortgeschrittenen Erkrankungsgrad kennzeichnen. Vielmehr sollten außerdem in regelmäßigen Zeitabständen bei allen Angehörigen der PVC-herstellenden Industrie Kontrollen der Thrombozytenzahl durchgeführt werden, um Arbeiter mit einer konstanten Thrombopenie – sie scheint das erste objektivierbare Symptom zu sein – aus diesem Industriezweig herauszunehmen, ehe sich weitere schwerwiegende interne Befunde hinzugesellen.

2. Keine Einstellung von Arbeitern mit Leberkrankheiten oder Durchblutungsstörungen.

3. Regelmäßige Gaskonzentrationsmessungen an verschiedenen Arbeitsplätzen, um Überschreitungen des MAK-Wertes zu vermeiden. Verfahrenstechnische Verbesserungen mit dem Ziel weitestgehender Automatisierung und Verbesserung der Belüftungsverhältnisse, um die Möglichkeiten einer Inhalation von Gasen auf ein Mindestmaß zu reduzieren.

4. Entschädigung schon erkrankter Arbeiter und Anerkennung der Krankheit als entschädigungspflichtige Berufskrankheit durch Aufnahme in die Liste zur BKVO.

S. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Vinylchlorid unter besonderer Berücksichtigung von Haut, Knochen, Leber und Milz.

Literatur

- (1) Angelescu, F., M. Oniu, E. Dubrinescu, L. Magyarscher-Duvies, G. Dobrinescu, V. Ganes: *Consideratii clinico-patogenetice asupra fenomenului Raynaud la muncitorii din industria polimerilor de vinil*. Med. interna (Buc.) 21 (1969), 473.
- (2) Basalov, A. V., A. N. Vozin, A. G. Kochetkov: *On the pathogenesis of changes developing due to a long-term exposure to the effect of vinyl chloride*. Gig. Tr. prof. Zabol. 16 (1972), 24.
- (3) Chastelain, A., P. Motillon: *Un syndrome d'acro-osteolyse d'origine professionnelle et de constatation nouvelle en France*. J. Radiol. Electrol. 48 (1967), 277.
- (4) Cordier, J. M., C. Fievez, M. J. Lefevre, A. Sevin: *Acroosteolyse et lésions cutanées associées chez deux ouvriers affectés au nettoyage d'autoclaves*. Csh. Med. Travail 4 (1966), 3.
- (5) Cook, W. A., P. M. Giever, B. D. Dinman, H. J. Magnuson: *Occupational acroosteolysis. II. An industrial hygiene study*. Arch. environm. Hlth 22 (1971), 74.
- (6) Danziger, M.: *Accidental poisoning by vinyl chloride*. Canad. med. Assoc. J. 82 (1960), 828.
- (7) Dinman, B. D., W. A. Cook, W. M. Whitehouse, H. J. Magnuson: *Occupational acroosteolysis. I. An epidemiological study*. Arch. environm. Hlth 22 (1971), 61.
- (8) Dodson, V. N., B. D. Dinman, W. M. Whitehouse, A. N. M. Nasr, H. J. Magnuson: *Occupational acroosteolysis. III. A clinical study*. Arch. environm. Hlth 22 (1971), 83.
- (9) Dublin, L. J., R. J. Vane: *Occupational hazards and diagnostic science*. Bulletin No. 342 (1933), Bulletin No. 41 (1941), U.S.A. Dept. Labor; zitiert in: Danziger (6).
- (10) Filatova, V. S., L. J. Balakhonova, E. S. Gromberg: *Hygienic conditions in the production of vinyl chloride*. Gig. Tr. prof. Zabol. 1 (1958), 6; zitiert in: Public Health Engin. Abstr. 40 (1960) No. 4, p. 6.
- (11) Harris, D. K.: *Health problems in the manufacture and use of plastics*. Brit. J. Industr. Med. 10 (1953), 235; zitiert in: Mahon, K. F., R. L. Ziefhus (ed.): *Industrial Toxicology and Dermatology in the Production and Processing of Plastics* (Elsevier, Amsterdam 1964), 143.
- (12) Harris, D. K., W. G. F. Adams: *Acro-osteolysis occurring in men engaged in the polymerization of vinyl chloride*. Brit. med. J. 1967/3, 712.
- (13) Henschler, H. (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten* (Verlag Chemie Weinheim 1972).
- (14) Jacoby, H.: *Periphere Durchblutungskrankheiten im Spiegel der Mikrocirkulation*. Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen, Nr. 1485 (Westdeutscher Verlag, Köln 1962).
- (15) Jühe, S., G. Veltman: *Zur Klinik der sog. Vinylchlorid-Krankheit I. Internationales Symposium der Werksärzte der chemischen Industrie*, 27. 4. 1972.
- (16) Jühe S., C.-E. Lange: *Sklerodermie-artige Hautveränderungen, Raynaud-Syndrom und Akroosteolysen bei Arbeitern der PVC-herstellenden Industrie*. Dtsch. med. Wochschr. 97 (1972), 1922.
- (17) Jühe S., C.-E. Lange, G. Stein, G. Veltman: *Zur Klinik der sog. Vinylchlorid-Krankheit. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin*, 26. 10. 1972.
- (18) Lange, C.-E., S. Jühe, G. Stein, G. Veltman: *Die sog. Vinylchlorid-Krankheit – eine berufsbedingte Systemkrankheit*. Int. Arch. Arbeitsmed., im Druck.
- (19) Lange, C.-E., S. Jühe, M. J. Masteller, R. Müller, G. Veltman: *Leberschäden im Rahmen der sog. Vinylchlorid-Krankheit. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin* 18. 3. 1973.
- (20) Mastromatteo, E., A. M. Fisher, M. Christie, M. Danziger: *Acute inhalation toxicity of vinyl chloride to laboratory animals*. Amer. industr. Hyg. Ass. J. 1 (1960) 394; zitiert in: Mahon, K. F., R. L. Ziefhus (ed.): *Industrial Toxicology and Dermatology in the Production and Processing of Plastics* (Elsevier, Amsterdam 1964).
- (21) O'Connor, R. B.: *A new occupational disease is born*. J. occup. Med. 12 (1970), 234.
- (22) Peoples, A. S., C. D. Leake: *The anesthetic action of vinyl chloride*. J. Pharmacol. exp. Ther. 46 (1923), 284.
- (23) Stein, G., S. Jühe, C.-E. Lange, G. Veltman: *Bandförmige Osteolysen in den Endphalangen des Mandibularkl. Fortschr. Röntgenstr. 118 (1973), 60.*
- (24) Stein, G., S. Jühe, C.-E. Lange, G. Veltman: *Sklerotische Veränderungen bei der sog. Vinylchlorid-Krankheit. Röntgenpraxis, im Druck.*
- (25) Sociu, I., J. Dreiman, M. Valachi: *Contributii la studiul imbolnavirii produse de clorura de vinil*. Med. interna (Buc.) 13 (1963), 967.
- (26) Torkelson, T. R., F. Oyen, V. K. Rowe: *The toxicity of vinyl chloride as determined by repeated exposure to laboratory animals*. Amer. industr. Hyg. Ass. J. 22 (1961), 379; zitiert in: Mahon, K. F., R. L. Ziefhus (ed.): *Industrial Toxicology and Dermatology in the Production and Processing of Plastics* (Elsevier, Amsterdam 1964).
- (27) Vaula, P. L., A. Bignetti, A. Casore: *Oncogenic response of rat skin, lungs, and bones to vinyl chloride*. Cancer Res. 31 (1971), 316.
- (28) Wilson, R. H., W. E. McCormick, C. F. Tatum, J. L. Cecchi: *Occupational acroosteolysis*. J. Amer. med. Ass. 201 (1967), 577.

Dr. Susanne Jühe, Dr. C.-E. Lange, Dr. G. Stein,
Prof. Dr. G. Veltman
Universitäts-Hautklinik
53 Bonn 1, Venusberg