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

DATE: 1943

DOC#: GER006

DOCUMENT DESCRIPTION: Journal Article by Dr. Wedler - About Lung Cancer with Asbestosis [Original & Translation]

ABOUT THE LUNG CANCER WITH ASBESTOSIS I

(1)

by

Dr. H. W. Wedler (1943)

In the past 12 to 15 years a so voluminous experience of the asbestosis ha been put down (established) in the German and foreign literature, that we have a far-reaching knowledge of the danger to the asbestos workers, the clinical picture of their occupational disease and also its progress (cour With regard to the pathogenesis, however, there are still a number of ques tions remaining for which further enlightenment is to be expected, especia from the animal-experimental and chemical-physical workings (revisions, adaptions). Contrary to that, our knowledge of its complications and simul taneous phenomenons is built on a much less broad and certain basis. Here, the author was recently able to make a voluminous contribution concerning the behavior of the pulmonary tuberculosis with this coniosis. Equally in formative as well as important is the inquiry after the relation to lung cancer, whose increase with asbestosis has been repeatedly brought to atte tion over the past years. This interest is not merely confined to the soci medical territory or that of insurance's legality (judicialness), but rath reaches much beyond that into the general medicine, because with that a ne example of an exogenous cancer origin would be set. The number of observa- tions belonging in this place is, in itself, but small, yet in proportion the rarity of this ailment so considerable that a summarizing presentatio seems to be permitted. It is also welcome for the reason that, from the c- nical side, there is no such work at all existing as yet in medical litera ture.

Firstly, we begin by repeating the observations of lung cancer with asbest sis as hitherto known in the world literature, then we are going to add to that the newest experiences, and point out the pecularities of this pictur of disease as well as its clinical diagnosis.

GLOYNE makes in 1933 the first mention of a carcinomatous tumor in the as- bestos dust-lung in a treatise dealing with pathological anatomy and histo logy of the asbestosis. There he discusses the complications of the asbest sis which are said to be in causal connection with it (purulent bronchiti broncho-pneumonia, tuberculosis, emphesema, bronciectases) and the simulta neous diseases which, according to the knowledge of that time, had nothing to do with the influence of dust. Among the latter, he mentions an observat which he dismisses as follows : "There has also been one case of squamous carcinoma of the pleura. There is no evidence at the moment that this was any way related to the asbestosis."

In 1935 GLOYNE could contribute 2 further cases of lung cancer with asbes- sis, but he blieved that an etiological connection of both diseases could not be asserted as yet. Certain histological points of view, however, see to make it quite obvious.

The first of these 2 observations concerned a woman, 35 who had been an a bestos spinner for 8 years, and who, after that, continued to live still nother 9 years without being exposed to asbestos dust. As the autopsy sho she died of a moderate asbestosis, a clot in the right heart, spleen infa and a meningeal bleeding (hemorrhage). A clinically not recognized swelli (tumor) of walnut size was found on the base of the right upper lobe of t lung, extending up to the apex and the thickened pleura. There were no me stases present. The horny plate-epithelium carcinoma had its starting poi at a small bronchus.

The second observation by way of autopsy also concerned a woman, 71. Firt years prior to her death she had once worked for 6 months, and then again 13 months in an asbestos factory, and that, according to experience, in t

extremely dust-laden department of mattresses and overhauling (or preparatio
Anatomically, GLOYNE found a medium grave (advanced) asbestosis with a part
ly disintegrated tumor in the right lower lobe of the lung, ascites and thr
bosis of the vein of the left leg. There were likewise no metastases. Histo
logically, this was also a horny plate-epithelium carcinoma.
In both cases the cancer wasn't this much spread and thus didn't seem to be
the sole cause of death. The same could be said of the asbestosis.

That very year (1935) a communication by LYNCH and SMITH came from the USA
about a lung cancer with asbestosis which also contained a detailed case
history (illness report). The described patient, 57, who used to be a cotto
weaver for 22 years and then, until his admission to the hospital, had been
an asbestos weaver for another 21 years, had for 5 years complained of shor
ness of breath. After having had, already 3 years prior to his death, tempo
rary pains in the back and the last 3 ribs on the right, these pains had re
appeared during the last months of his life. His physical condition started
to decline, he coughed, lost appetite, ran temperatures. Bloody sputum and
dyspnea. The clinical finding was characteristical for an asbestosis. The
breathing sound over the lung on the right was weakened. The clinical diag-
nosis purported asbestosis and chronical indurating pneumonia with ring on
lower right. Aside from the asbestosis with right-sided pleuritis and bron-
chiectases, a cavity of disintegration was pathologically-anatomically four
in the right lower lobe which was macroscopically taken for a tuberculosis
Microscopically, however, it turned out to be a plate-epithelium carcinoma.
Metastases were not present. The description of simultaneous hyaline nodule
in the lung is unusual for an asbestosis. The carcinoma had started from a
bronchus with a metaplastic epithelium. The authors thought of the chronical
irritation of the bronchia as the cause. They spoke of a "possible relatio
ship" with regard to the connection between cancer and asbestosis, and drew
parallels to other kinds of occupational lung cancer.

EGBERT and GEIGER (USA) reported in 1936 of another such observation which
they -with the exception of GLOYNE's hint (reference) in 1933- considered
be the very first of this kind. The man, 41, had been an asbestos weaver f
18 years. After 9 years of work and following a pneumonia, he had retained
a cough and shortness of breath. Eight months prior to the short hospital
treatment, he got severe, seizure-like backaches. He had grown thin, was
hardly mobile on account of his pains, had a cough, cyanosis and shortness
of breath as well as bloody-purulent sputum. Aside from the asbestosis, a
focus was roentgenologically detected in the lower part of the left lung
which resembled an atelectasis or a pneumonic process, but could be recog-
nized as a tumor, because of metastases present in the pelvis and in the s
nal column. During the autopsy not only the asbestosis, but also a 5:5:4 c
measuring acinous cancer in the left lower lobe were found which had esta-
blished metastases in the lungs, the left-sided glands of hilus and aorta,
the right adrenal gland (suprarenal body), the musculature of the abdomen,
the pelvis, the spinal column and the skull. The level of the tumor consis
ted of a big branch of the bronchus of the left lower lobe. Thus an etiolo
connection between the two illnesses seemed very obvious to them, namely :
"..that the irritating effects of the inhaled asbestos particles may in th
case have been a significant factor concerned in the development of the pr
mary lung cancer seems sufficiently plausible to be worthy of consideratio

In 1936 GLOYNE was able to add a further one to his previous 3 observatio
He found a dedifferentiated carcinoma of the left lower lobe with an asbes
sis whose vector (carrier) was 51 years old and had worked for 21 years ir
the asbestos trade.

SPARKS related in 1938 without any particular details that GLOYNE had en-
countered in his autopsies 6 cancer cases with asbestosis. BAADER learned
through a letter from GLOYNE that these 6 cancer cases referred to 50 per-
formed autopsies.

NORDMANN amplified our knowledge the same year with 2 new cancer cases w. asbestosis which he could dissect in Hannover in short intervals. The fi patient was 35 years old. From her 17th to her 26th year, -exactly 7 (?) years- she had worked in the carding-, spinning-, and weaving departments an asbestos plant. Four to 5 years prior to death she suffered of a cough shortness of breath. Under suspicion of tuberculosis, she started to recei medical attention 9 months before she died. HORNIG gave a probability-diagn sis: Cancer in the left lower lobe with a marked asbestosis, because clini- cally, there were signs of atelectasis, and tomographically, the main bron- chus had been displaced (moved). Anatomically, it concerned a horny plate- epithelium carcinoma with a walnut-sized deterioration-cavity which was con- nected to the bronchus of the lower lobe. There were pleura callosity and metastases in liver and kidneys.

The second observation concerned a man, 55, who had worked for 7 years (fro his 36th to his 43rd year) in the preparation of an asbestos plant. Thirtee months prior to his death he grew considerably thinner and got bloody sputu In the beginning he was suspected of having contracted tuberculosis. There was a muffled and weakened breathing sound (respiration) over the lower left lung. Roentgenologically, the left lower field showed opacity. The physicia in charge diagnosed an asbestosis with lung cancer. The autopsy confirmed this. In the left lower lobe the cancer had, in connection with the main bronchus, deteriorated down to walnut size and was interrelated to the peri- cardium, the left ventricle, the diaphragm, the peritoneum of the left upper abdomen, the retroperitoneal tissue behind the spleen, the lymphnodes there and the lower chest- and upper loin vertebral column. Histologically, it a- gain concerned a horny epithelium carcinoma. A beginning bronchial carcinoma was also found in the right lower lobe of the lung.

NORDMANN added to these observations a thorough evaluation of the view-point which seemed proof to him of an occupational cancer. He was the first one to speak clearly of an occupational cancer of the asbestos workers.

WEDLER drew attention in 1939 to another observation in Germany which origi- natet from BOHNE, but had not been communicated (made public). The man, 58, had worked 10 years (1925 - 1935) as master workman in an asbestos plant. On ly a few years after having been exposed to dust, he already had trouble wit his respiratory organs. In 1928 he was sent for 2 months to a health resort. Several times thereafter he took other rests at sanitariums, although no my- cobacteria tuberculosis were found. Due to an increasingly worsening conditi he quit his job 3 months prior to his death. In the hospital he showed signs of a general emaciation, cyanosis and a catarrh which was especially noti- cible over the lower part of the lungs. There were numerous asbestos cor- puscles in the sputum but no mycobacteria tuberculosis. The erythrocyte sedi mentation was strongly accelerated (57/95). On the left, above the 9th rib a chestnut-sized swelling which was grown together with the skin, was found in the enterior axillar line. It was removed and turned out to be a cancer meta stasis. Roentgenologically, there were signs of an asbestosis as well as an increase in markings in the right upper stories (regions). According to the evidence at my disposal, there obviously was no diagnosis of a lung cancer intra vitam. The patient expired of heart failure soon after the excision of the metastasis. The findings of the postmortem examination were described as follows : " The lungs were tightly grown together with the chest wall. The heart was not enlarged, the musculature of a brown-reddish color and of a somewhat flaccid consistency. The left lung was full of blood and fluid, the lower lobe of solid (compact) consistency and of slate color. Upon removal, the right lung tore in the area of the middle lobe. Its tissue looked yellow reddish and completely deteriorated (decayed) and was showing extended cavit and node formation. The upper lobe was rich in blood and fluid, of firm con- sistency and free of air. The lower lobe was of a slatish, grey-reddish colo and firm consistency. It was also free of air. The microscopical examinatio of the lungs showed typical cancer tissue in the right middle lobe, whereas the lower lobe presented all changes which are characteristic for asbestosi

lower pole here is lower than the pelvis ridge. During the pneumothorax test nearly 3000 ccm of a yellowish-brown, thread spinning (?) fluid escapes from the left pleura cavity. The entire mediastinum is displaced to the right. The heart is hanging drop-shaped in the mediastinum; its left r (edge) is situated in the center (middle) line. The right lung, with the e ception of minor rope-shaped concretions, is free in the pleura cavity. In the pleura costalis palm-sized (hand) solid, white, sinewy plates with single (isolated) bulb (knob)-shaped equally solid, white nodules are found A big radiate scar is seen in the pleura of the right upper lobe of the lun On the pleura of the right lung one recognizes a fine, moderately tenacious grey felt-like coat. The right lung itself is of proper size and of medium air and fluid content. The pleura and scision are showing a moderately strong, black, net-shaped design (marking). The lung tissue, moreover, is c a red color. Focus-illnesses cannot be proved. In the lower lobe-branch of the right lung artery a small brown-red blood plug is clinging to the inti ma. The lung arteries are empty. The left pleura is in its full extention thick-skinned (like rind). On the inner surface one finds masses of bulbs (knobs) standing closely together apto the size of a walnut with a mulber ry-like surface which sonsists of a jelly-ish -white on cut- tumorous tis Wher cut, this tissue secretes a thread-spinning fluid. One also sees be sides the tumor tissue some sinewy plates as on the right. The tumor tiss doesn't anywhere penetrate the base any deeper, most of all, not the lung tissue. Only in the region of the skin nodes, (as mentioned above) on the left side of the chest, there are tumor nodes in the rib musculature. The left lung is strongly atelectatic and adhers only with a rope-shaped concretion to the chest wall. The lung tissue is of a tough-firm consitency, grey-reddish color and is showing on scision and surface a black, net-lik design (marking) which is a bit more pronounced than the one on the right side. There is no tumor anywhere in the lung tissue itself. Trachea, bronchia of both lungs are of proper width and of delicate wall. Tumor tissue nowhere provable. Lymphnodes of hilus on both sides are of black color and soft consistency. The heart is hardly as big as the corpse's fist. Pericardium leaves smooth and shiny. Subepicardial fatty tissue is present in moderate abundance. The left ventricle is small, the right one a bit enlarge The wall of the left one is 5 mm, that of the right one 2 to 3 mm thick. All heart valves delicate and capable of closing. Crown (wreath?) arteries of medium width and delicate wall. The myocardium is evenly brown-red on a cuts. Aorta in full expansion is delicate and elastic.

Microscopical findings:

Right lung: In places the lung structure is showing minor emphysematous changes. Nodule-shaped deposits of a fine-grained black pigment are found i several places in the peribronchial tissue. In this region, the peribronchial tissue shows a distinct hyalin transformation and fibrosis. Yet besid the deposits of the anthracotic pigment one also sees partly fresh, and also partly degrading typical asbestosis corpuscles. These are always lying together in larger quantities with the anthracosis pigment. But they are al so found independent of that, lying alone in the lung alveoli and in the in terstitial tissue. Likewise, there are plenty of coal dust deposits and asbestos corpuscles found under the pleura. The big bronchia are in part containing mucus and shed (repelled) epithelium. The bronchioles are often enlarged, but they are coated everywhere with a single-layered flimmer (glimmer) epithelium. Epithelial metaplasis are nowhere provable. The lung tissu immediately under the pleura is showing a slight collapse of the alveoli. Here, the alveolar epithelium shows often a glandular, but nowhere atypical character. Other than that, nowhere pneumonic changes in the lung tissue.

Left lung: The tissue of the left lung reveals the finding of the collapse induration with desquamative alveolar catarrh and fibrosis of the interstic In the peribronchial tissue -just as on the right- there are plenty of anthracosis deposits with a hyalinosis of the surrounding tissue. One finds i

It is striking to note, that at hitherto made animal experiments with asbestos dust, although conducted with different viewpoints, obviously no one has made similar observations. There were also no such observations during various animal autopsies (dogs, rats) that were performed on animals which used to live in asbestos plants.

If one wishes to speak of occupational cancer in a fixed group of workers, so must; at first, the statistical proof be established that the cancer in question occurs more frequently than in other professional (occupational) or population groups, whereby the demand for a possibly similar age combination with the comparable figures (numbers) should be hard to meet. The statistical path is also holding still a further unmistakable difficulty for the asbestosis. With regard to this in itself rare disease, it can concern only small absolute numbers (figures). With that, just one single observation as a chance event can already cause quite large percentual shift. Furthermore, with regard to NORDMANN one ought to consider that, especially in recent years, the change of workers in the asbestos plants is going to injure (prejudice) the results in a negative sense, since for the cancer origin usually a long dust exposure, and perhaps a longer dust-free interval must have xxxx presented itself. Today, only few workers are staying that long in the endangered plants. Furthermore, the fight against dust most desirably counteracts the dust damage to the lung. Nevertheless, concerning severe asbestoses, today we're still dealing mostly with workers who have carried their dust damage over from earlier times when work conditions were considerably less favorable.

As second point of view, important for the question of a link between cancer and asbestosis, it ought to be discerned what special circumstances (conditions) were encountered with regard to dust damage and the findings at the place (area) of the disease which make the cancer intelligible and distinguish it from other lung cancers.

As key-stone of the proof, experimental experiences ought to ducument that the cancer production is also succeeding with animals.

Let us first turn to the statistical path. Here we can use as really reliable only the dissections with an exact anatomical examination of the lung because there exist certain possibilities of error with the purely clinical diagnoses. Furthermore, purely clinical works (dissertations) concerning this question are not available.

Thirty asbestos workers have hitherto been dissected in Germany. The added table No. 1 (pg. 197) is rendering the cases according to age, sex, time of work, stage of asbestosis or the heart weakness conditioned by it, or an agonal pneumonia. The first 18 deaths have already been published. I have collected the remaining 12. The under No.29 listed young girl can here be neglected, since she had only a short exposure to dust and, anatomically, hadn't developed an asbestosis as yet. Of the remaining 29 dissected, 4 ha a bronchial cancer and 2 others a malignant pleura tumor. From this a percentage of exactly 20% can be calculated for malignant tumors of the lung with dissected asbestoses in Germany. Other malignant new-formations of th body were found altogether only 3 times, one each of the stomach, the esophagus and the prostate. Even if the lung cancer has statistically increas considerably in the past 3 decades so is it still distinctively outstripped by the cancers of the digestive tract, according to major autopsy statisti Otherwise, depending on the different authors, its frequency puts it in th 4th to 2nd place in the cancer statistic of organ cancers. In Germany the lung cancer with asbestosis is far in the foreground, as the above figures are showing. The average age of the lung tumor vector at the time of death is also considerably lower than that of vectors of other carcinomata (roun ly 51 to 66 years). Yet, to be sure, the small numbers are not allowing as yet to come to special (particular) conclusions. According to the reparition of the sexes, for every 4 men there are 2 women with lung tumors.

Otherwise, as for the repartition of sexes concerning lung cancers among men and women, the ratio of 3-4-1 is indicated. As to sex, the quota of the asbestos workers diseased with lung cancer is also depending, naturally, on the number of women and men working in the plants. In Germany the former are outweighing the others by far. With regard to the 2 above mentioned women, the relatively young age of 35 and 40 years at time of death is st king. All cancer vectors had a marked to severe asbestosis. Only the man with the pleura carcinoma (No. 20) had a moderate asbestosis with a very long, yet probably only little dust exposure. NORDMANN has pointed out already that a longer dust exposure is a contributing factor in all cases. According to above tabl this applies without exeption to all cancer vectors. The time period of exposure is twice 7, twice 10, and once each 18 and 42 years. The dust-free interval prior to the tangibly falling ill with cancer, and during which the asbestos dust-depot can continue to be effective, varied in length from 6 months to 12 years. Once it wasn't exactly known (see table, No. 30).

These figures show unequivocally that lung cancer is the most frequent complication with asbestosis, if one disregards agonal pneumonia and heart weakness. Even the tuberculosis whose frequency usually far surpasses that of cancer, is here standing way back of the lung cancer. With this decisive proof (evidence) for the closer connection of asbestosis and lung cancer is given. It is amazing that today's percentages from the larger reference material (research) are matching exactly the figures which NORDMANN had given earlier from a smaller observation material.

As of now, the situation abroad, relating to this matter, is as follows:

The British are the most experienced in this field. Unfortunately though, according to the English medical literature, there is no possibility to list the individual cases in the same manner as above because it is poorly arranged, and some individual cases were published not once but several times, so that they can't be kept apart any more. One has to be content, for the time being, with GLOYNE's figures. In 50 dissections of asbestosis cases (according to BAADER) he came across 6 cases of lung cancer (probably including 1 pleura tumor). From this follows a lung cancer with asbestosis-frequency of 12 %.

The figures reported from the USA are quite simular. From there I collected 13 autopsy cases from medical literature up to 1939. Possibly, this figure may not be quite complete since some dissertations (medical reports) were not accessible to me. Among these dissected asbestoses I encountered 2 bronchial cancers which were mentioned above. This would correspond to a percentage of roundly 15 %. Another organ cancer was not specified there. The pneumonia has been reported relatively often (4 times) as cause of death.

Strangely, with regard to this subject there are no expedient (instrumental) statements whatsoever of her own from France.

Just as little on it was published in other countries.

In Italy, where the asbestosis is very well known, no case of lung cancer ha been seen to date (VIGLIANI, etc.).

Thus, in the medical world literature we hitherto survey (confront) 14 malignant lung-pleura tumors of epithelial origin which derived from 92 autopsies This are exactly 16 % cancer cases with dissected asbestoses.

Out of these only 11 have been described in detail so far at first that still further statistical results can be gained from them. (see table No. 2)

As to the sex proportion, the result is 7 (men) to 4 (women).

The age lies between 35 to 71 years.

Of this, 4 are standing alone in the relatively young age of 35 to 41 years.

The time span from the start of work to the development of cancer is always

posure a longer, dust-free interval is usually inserted which seems to pr
that the dust influence -if at all- is leading only very gradually to a ca
cer development.

The majority of the afflicted patients suffered of a very severe asbestosis
without it having to be obligatory in this form.

There were 9 times lung- and twice pleura excrescences present. All lung ca
cers -as far as this can afterwards still be decided with certainty- seem t
have gone out from a bronchial epithelium. An observation which would be ty-
pical for an alveolar cancer, is not among them.

According to the histological character, the horny plate epithelium carcino-
mata are in the majority. Of 8 histologically more closely denoted lung can-
cers, 5 were horny plate epitheliums; a further plate epithelium cancer was
not horny. Another cancer belonged to the group of indifferentiated excres-
cences, and the last one grew acinous.

The 3 pleura excrescences were described as "pseudo-alveolar metsothelioma"
as "adenomatous pleura carcinoma" and as "squamous carcinoma".

Four of the lung excrescences -in a narrower sense- had no metastases esta-
blished.

The localization of the primary lung cancers is pointing alone 7 times to t
lower lobes where the asbestosis is always developed most strongly. The ex-
crescence is 4 times located in the left and 3 times in the right lower lob
In contrast to that, the right middle- and upper lobe are represented but
once each with a tumor.

This local agreement (conformity) of the tumor localizations with the stron-
gest asbestotic tissue changes in the lower parts of the lungs is striking.

The numerical accumulation of the lung cancer in dissected asbestosis vecto
is the first clear evidence for a closer causal connection of these two di-
seases. The percentage of 16 % lung- and pleura cancers far exceeds the o-
therwise statistically to be expected frequency in other autopsies. Althoug
the frequency of lung cancer probably has increased considerably in the pas
decades, it doesn't amount to more than 2 to 6 % on the average, according
to major autopsy statistics. If the absolute figures for the asbestosis -as
we were able to show- are still quite small they appear, nevertheless, con-
vincing insofar that they were found in entirely different places with ap-
proximately equal frequency (Germany, England, USA).

To these purely numerical proportions further positive viewpoints can be ad
ded to above derivations which NORDMANN, to be sure, has partly pointed out
already with the help of lower figures.

At first, we mention here the age of the cancer vectors. Four of them were
still at the relatively young age of 35 to 41 years. Although lung cancer i
occurring already in juveniles, it can be found most frequently between the
ages of 50 to 60 years. According to our material, 6 patients belong to thi
age group.

The distribution of the sex, as in comparison with the other numerical pro-
portions, has here shifted in disfavor of the women. Among 11 cases we en-
counter 4 women. The larger statistics usually give a ratio for lung cancer
of 3-4-1 between men and women. Yet, one must keep in mind that women em-
ployees outnumber the men in asbestos plants, especially in Germany and Eng
land and in contrast to the USA.

As was mentioned above, the frequent conformity (agreement) as to the seat
(location) of the tumor with the asbestosis' severest changes in the lower
parts of the lungs seems to be very noteworthy.

Furthermore, the histological character of the lung excrescences is strikin
The mostly horny plate epithelium carcinoma is numerically in the foregrou

We counted alone 6 of them among 8 more closely denoted bronchial cancers. The otherwise with lung cancer usual proportion among the individual forms of excrescences is here broken completely in favor of the plate epithelium carcinoma and has been onesidedly shifted. If the lung cancers are divided histologically into the 3 major groups of the indifferentiated cells, the plate- and cylinder epithelium carcinomata, so constitute the former the main contingent in the major statistics with roundly 2/3 of all cases. Since the plate epithelium carcinomata are least inclined to metastasize it may seem understandable that in 4 cases of the above mentioned observations no metastases were seen. It is precisely the histological nature (condition) of the lung cancers with the unequivocal prevailing (outweighing) of the plate epithelium carcinoma that speaks for its independent status among the lung cancers.

The cancer was always observed only after a relatively long period of dust influence. Be it that the time of working in the asbestos dust was very long or that with a short work time with usually considerable exposure a longer interval was inserted during which the dust damage could further take effect. A row (series) of irreproachable observations which could partly be made by this author himself teach us that with the asbestosis the dust damage often appears precisely just in this interval and eventually leads to an increasing fibrosis. Among all cases of lung cancer with asbestosis not one single one is found where this long time of asbestos dust-influence was not given (allowed). Herein exists a very good agreement with regard to experiences with other occupational cancers.

The other histological findings in the asbestos lung make a further understanding of the above connections possible. In the asbestos dust-lung one mostly finds extended epithelium metaplasia at the minor bronchia which can be taken to be pre-cancerous stages. The carcinomatous new-formations most probably emerge in the main from them. In one case NORDMANN even made the observation that with a large carcinoma of the left lower lobe a just beginning small cancer occurred on the other side which had to be regarded not as a metastasis, but as a cancer autochthonously springing from the metaplatic bronchial epithelium. He, therefore, regards the multiocular cancer origin with the asbestosis as especially distinctive (characteristic). We are here finding parallels to the Schneeberger lung cancer.

It appears, as if besides these metaplasis the other histological changes in the lung also have a part in the cancer origin. In the first place, they all have the strongly increased growth-tendency of the tissues in common. Here, the abundant epithelium desquamations are to be mentioned with changes in the shape of the cover cells, the formation of numerous macrophagia and foreigh body-giant cells as well as the connective tissue-excrescence. Thereby as referred to by LINZBACH, the individual tissues are freed (disengaged) from their normal relations without such a considerable damage to the tissue as to incur a cell destruction. In this increased growth-tendency and disturbance of the normal tissular relations one can most probably see contributing forces for the cancer origin.

These viewpoints also apply to the pleura excrescences. The pleura is in these re-building processes included. There one finds epithelium desquamations, fibrin layers (strata), development of connective tissue, callositie and the storing of asbestos crystals and asbestosis corpuscles (GLOYNE, etc

All these viewpoints listed are adapting well to the insights which spring from the statistical figures, and thus become supporting arguments for the inner connection between asbestosis and lung cancer.

Aside from the increased rate of cancer vectors with asbestosis, the animal experimental reproductibility (reproductiveness) must be demanded as a further convincing proof of these ratios (conditions). Regarding the asbestosi this point cannot be considered ascertained as yet. Yet this isn't on account of experiments that turned out negatively but simply because this mat

er (question) has not yet been looked into to a larger extent. The firs
experiments were made by NORDMANN and SORGE with a seemingly striking re-
sult of agreement (conformity). We have already discussed it above. For
reasons of precaution, however, one will have to wait for further confir-
mations by other experts (ratifications) and acknowledgment of these com-
plicated conditions.

At any rate, all hitherto known facts are with great probability leading t
the belief that NORDMANN's opinion (view) of the occupational cancer of th
asbestos workers is justified. The other authors, such as GLOYNE, LYNCH
and SMITH, EGBERT and GEIGER, as well as LINZBACH are showing the tendency
to assume here a closer causal connection. The attempt to refute this as-
sumption has, as of now, not been undertaken by any one.

If we're now asking ourselves where to look for the cancerogenous effect
of the asbestos dust, we have to separate the general and local disposing
factors. It is everywhere assumed that for the occurrence (beginning) of a
cancer a general cancer disposition (proneness) is to be presupposed. It
is hard to say, though, where to look for it. From the general human and
experimental pathology is known that the readiness for cancer depends on
factors of constitution (disposition). This expresses itself in such a
manner that under the same experimental conditions and with nearly equal
exposure for cancerogenous damages in man the quota of cancer patients al-
ways constitutes just a part (fraction) of the endangered. The material of
observation regarding the asbestosis and available to us doesn't suffi-
ciently allow an analysis from familiar cancer affliction (?) (disposition?)
How far and in what manner the asbestos dust damage is creating such a ge-
neral cancer disposition, we don't know. Its assumption remains a hypothe-
sis. Yet it doesn't seem that this general disposition is so strongly ef-
fective that it might, perhaps, be also favoring (helping) the origin of
cancer of other organs. The presented figures don't speak for that. Of de-
cisive importance seems to be, most of all, the local transposition (chang
Its morphological expression in the altered (changed) tissue reactions of
the lung were already more closely specified above. Mainly chemical and
mechanical factors have to be taken into account as their cause. Since the
asbestos can be chemically simply defined, the proportions here are mo-
derately surveyable. One can indeed say from the first that substances fro
the group of the known cancerogenous agents are out of the question. The
influence of the asbestos dust on the lung is probably carried out via
(over) chemical and mechanical defects. We are trying to find the chemical
effect in the silicic acid which ought to detach itself from the more vul-
nerable serpentine-asbestos. That it might have a cancerogenous effect is,
according to the experiences of the human pathology and the abundant anima
experiments, very improbable and has been practically sufficiently refuted
Yet one must keep in mind that in the tissue changes, caused (established)
by them, and which are for the asbestosis locally differently arranged and
emphasized (marked), different situations (proportions) are given here tha
with the silicosis. This dissimilar arrangement and shape of the new-for-
mation of tissue can cause (unleash), nevertheless, other biological modes
of reaction of the tissue. But above that, one will have to consider just
these mechanical retroactions of the many pointed asbestos needles and cor
puscles which are special particulars of the hornblende-asbestos with its
stiff, hard to solve quality (nature). On account of the strange tissue
reaction caused by the permanent mechanical irritation, they certainly are
of great significance.

Finally, there is a reminder that with a severe asbestosis inflammable re-
actions -partly with formations of bronchiectases- occur foremost at the
bronchia which, on their part, can be of assistance to the cancer origin.

Using today's knowledge, we must look for the explanation for the cancer
origin in connection with asbestosis to these general and, most of all,

what greater importance seems to me the consideration of the sputum. Wit
the uncomplicated asbestosis it is mostly scant, tough and mucous, yet w
stronger bronchitis and bronchiectases also more ample and purulent. Bloc
is only very rarely in it. More frequent and even scant blood depletions
require a special explanation. I, personally, have seen blood in the sputu
in form of the rasberry jelly sputum just once with a complicating lung tu
mor. Also for the plain asbestosis, there are only isolated, scant stateme
of this sort existing in medical literature. Tumor cells in the sputum oug
to be very rare. HORNIG claims to have seen abundant epithelium cells in the
sputum in his case of tumor with asbestosis. If a disintegration of the
lung tissue sets in, it will be easily recognizable by the change in the
sputum. This was very impressive in the case of my observation. The patien
suddenly brought up large amounts of granulous conglobated necrotic masses
Perhaps it would be possible to find on one of such occasions the symptom
of the British, namely the "asbestosis bodies in clumps". It concerns ro-
sette-shaped piles (heaps) of asbestos corpuscles which can always appear
in the sputum when lung tissue disintegrates (abscess, tuberculosis, tumor)
Diagnostically, they are equivalent to the elastic fibers in the sputum. Th
significance of the shortness of breath has already been discussed above.
It will solely refer to it only in case of a larger expansion of the tumor
or bronchial occlusion, etc. Contrary to that it seems to me, as if the
chest pains are of greater significance. With asbestosis alone, they are
usually trifling and undefined. In our case they came fully to the fore, to-
gether with the advancing of the tumor; they took on a typical neuralgiform
character. There are similar references to it in the medical literature.
The cause of it can probably be attributed to the spreading of the tumor to
the parietal pleura and, eventually, to the intercostal nerves, if not even
to metastases.

These references to the general and local complaints, which can be mostly
deduced from the previous history, may suffice.

As to the other objective findings, the following may be noted: The asbesto-
sis is attacking both sides of the lungs. Strongly onesided processes, as
in most tumor cases, do not occur. Usually, there is also a far-reaching
(sweeping) symmetry of the change predominant. One must know, however, that
the right side of the lung can also normally be assailed more strongly by
the fibrosis. We never find any grosser dulnesses over the upper lung re-
gions. The sound of respiration is here mostly harsh, only seldom muted
(diminished). The dependent lung parts present mostly a moderate to medium
strong weakening of sound which is, if not fully symmetrical, so almost
always doublesided. Only grosser (stronger, thicker) rinds or specific and
unspecific complications can account for exeptions. The sound of respiratio
is weaker at the bottom than at the top. This is very rarely reversed. There
are more numerous and more frequent additional noises found at the bottom
than at the top; sides matter little. If onesided (unilateral) unequivocal
signs (symptoms) of an atelectasis are found, so is this, to the highest
degree, suspicious of tumor. Yet, of course, this symptom of lung tumor
doesn't have to be obligatory. Effusions, especially those of a hemorrhagic
nature, practically don't occur with the common asbestosis. The tumor can
have signs of colliquation in common with the abscess and the tuberculosis.
Bronchiectases in form of cylindrical dilations of the trachea are not rare
in cases of severe asbestosis. Occasionally, they could make their demarca-
tion against colliquations difficult during the clinical examination.

Grosser asymmetries of the thorax, distortions of the pleura organs and
diaphragm are always requiring a separate explanation.

The X-ray finding might be the most important examination method of a tumo:
One must consider thereby that the grave asbestosis doesn't always lead on
to fine symmetrical concretions of the lung tissue, as could be assumed ac-
cording to the medical literature. Aside from certain asymmetries, areal
opacities of a circumscribed nature in the lower fields -especially medial

ledged (recognized) the connection. According to documents relating to this matter, and which I have examined, no medical expert in Germany ha challenged or rejected this viewpoint (opinion).

Summary:

This is a report on the hitherto known and expanded casuistics of malignan lung- and pleura excrescences with asbestosis in the medical world lite- rature. The reasons which are making a causal connection between both di- seases obvious are shown. The clinical picture of the lung tumor with as- bestosis is discussed, and the extension of insurance protection to in- clude this complication is recommended.

DEUTSCHES ARCHIV F. KLINISCHE MEDIZIN 191 (2): 189-209 (June 25) 1943

[Aus der Ludolf Krehl-Klinik Heidelberg (Medizinische Universitätsklinik).
Direktor: Professor Dr. R. Siebeck.]

Über den Lungenkrebs bei Asbestose.

Von
Dozent Dr. H. W. Wedler,
Oberarzt der Klinik.

(Eingegangen am 20. März 1943.)

In den letzten 12—15 Jahren ist im deutschen und ausländischen Schrifttum eine so umfangreiche Erfahrung über die Asbestose niedergelegt worden, daß wir die Gefährdung der Asbestarbeiter und das klinische Krankheitsbild ihrer Berufskrankheit sowie deren Verlauf weitgehend kennen. Immerhin stehen bezüglich ihrer Pathogenese noch eine Reihe von Fragen offen, die vor allem von tierexperimenteller und chemisch-physikalischer Bearbeitung her weitere Aufklärungen erwarten lassen. Auf weniger breiter und gesicherter Grundlage sind dagegen unsere Kenntnisse von ihren Komplikationen und Begleitkrankheiten aufgebaut. Hier konnte in jüngster Zeit vom Verfasser ein umfangreicher Beitrag zum Verhalten der Lungentuberkulose bei dieser Koniose geliefert werden. Ebenso aufschlußreich wie wichtig ist die Frage nach den Beziehungen zum Lungenkrebs, auf dessen Häufung bei Asbestose in den letzten Jahren wiederholt aufmerksam gemacht wurde. Das Interesse hieran liegt nicht nur auf sozialmedizinischem und versicherungsrechtlichem Gebiet, sondern greift darüber weit ins Allgemeinmedizinische hinaus, weil damit ein neues Beispiel einer exogenen Krebsentstehung beigebracht werden würde. Die Zahl der hierher gehörenden Beobachtungen ist zwar absolut gesehen klein, aber doch im Verhältnis zu der Seltenheit dieses Leidens so beachtlich, daß eine zusammenfassende Darstellung erlaubt erscheint. Sie ist auch deswegen erwünscht, weil bisher von klinischer Seite eine solche Arbeit im Schrifttum überhaupt noch nicht vorliegt.

Wir schicken zunächst eine Wiedergabe der bisher bekannt gewordenen Beobachtungen von Lungenkrebs bei Asbestose im Weltschrifttum voraus, schließen dann die neuesten Erfahrungen hierzu an und beleuchten die Besonderheiten dieses Krankheitsbildes sowie dessen klinische Diagnostik.

Die erste Erwähnung einer Krebsgeschwulst in der Asbeststaublunge treffen wir 1933 bei Gloyne in einer Arbeit, die sich mit der pathologischen Anatomie und Histologie der Asbestose beschäftigt. Er spricht dort von Komplikationen der Asbestose, die in ursächlichem Zusammenhang mit ihr stehen sollen (eitrige Bronchitis, Bronchopneumonie, Tuberkulose, Emphysem, Bronchiektasen) und von Begleitkrankheiten, die nach dem damaligen Stande des Wissens nichts mit der Staubeinwirkung zu tun hätten. Unter den letzteren erwähnt er eine Beobachtung.

Prozeß anmutete, aber als Tumor erkannt werden konnte, weil Metastasen im Becken und der Wirbelsäule vorhanden waren. Bei der Sektion wurde neben der Asbestose ein 5 : 5 : 4 cm messender acinöser Krebs im linken Lungenunterlappen festgestellt, der in den Lungen, den linksseitigen Hilus- und Aortendrüsen, in der rechten Nebenniere, der Bauchmuskulatur, dem Becken, der Wirbelsäule und dem Schädel Metastasen gesetzt hatte. Den Ausgangspunkt der Geschwulst bildete ein großer Nebenast des linken Unterlappenbronchus. Ein ätiologischer Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen schien ihnen sehr naheliegend: „That the irritating effects of the inhaled asbestos particles may in this case have been a significant factor concerned in the developement of the primary lung cancer seems sufficiently plausible to be worthy of consideration."

Gloyne konnte 1936 zu seinen 3 Beobachtungen eine weitere hinzufügen. Er fand ein entdifferenziertes Carcinom des linken Unterlappens bei einer Asbestose, dessen Träger 59 Jahre alt war und 21 Jahre im Asbestberuf gearbeitet hatte.

1938 machte Sparks ohne nähere Einzelheiten die Mitteilung, daß Gloyne bei seinen Sektionen 6 Fälle von Lungenkrebs bei Asbestose angetroffen habe. Baader erfuhr brieflich von Gloyne, daß sich diese 6 Krebse auf 50 Autopsien bezögen.

Nordmann erweiterte im gleichen Jahr unsere Kenntnisse um 2 neue Krebsfälle bei Asbestose, die er kurz hintereinander in Hannover sezieren konnte. Die erste Patientin war 35 Jahre alt. Sie hatte von ihrem 17.—26. Lebensjahr, genau 7 Jahre, in der Krempelei, Spinnerei und Weberei einer Asbestfabrik gearbeitet. 4—5 Jahre vor dem Tode bekam sie Husten und Atemnot. $^3/_4$ Jahr vor dem Tode trat sie unter dem Verdacht einer Tuberkulose in ärztliche Behandlung. Hornig stellte die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Krebs im linken Unterlappen bei ausgeprägter Asbestose, weil klinisch die Zeichen einer Atelektase bestanden und tomographisch der Hauptbronchus verlegt war. Anatomisch handelte es sich um ein verhornendes Plattenepithelcarcinom mit walnußgroßer Zerfallshöhle, die Anschluß an den Unterlappenbronchus hatte, Pleuraverschwielung und Metastasen in Leber und Nieren.

Die zweite Beobachtung betraf einen 55jährigen Mann, der vom 36. bis 43. Lebensjahr in der Vorbereitung einer Asbestfabrik 7 Jahre tätig gewesen war. 13 Monate vor seinem Tode magerte er stark ab und bekam blutigen Auswurf. Er stand anfangs unter dem Verdacht einer Tuberkulose. Über der linken Lunge unten fand sich Dämpfung und abgeschwächtes Atmen. Röntgenologisch war das linke Unterfeld verschattet. Die behandelnden Ärzte diagnostizierten eine Asbestose mit Lungenkrebs. Die Sektion bestätigte dies. Der Krebs war im linken Unterlappen in Zusammenhang mit dem Hauptbronchus auf Walnußgröße zerfallen und hatte Beziehungen zum Herzbeutel, der linken Kammerwand, dem Zwerchfell, dem Peritoneum des linken Oberbauches, dem retroperitonealen Gewebe hinter der Milz, den dortigen Lymphknoten und der unteren Brust- und oberen Lendenwirbelsäule. Histologisch handelte es sich wieder um ein verhornendes Plattenepithelcarcinom. Auch im rechten Lungenunterlappen fand sich ein beginnendes Bronchialcarcinom.

Nordmann schloß an diese Beobachtungen eine eingehende Würdigung der Gesichtspunkte an, die ihm einen Berufskrebs zu beweisen schienen. Er sprach als erster klar von einem Berufskrebs der Asbestarbeiter.

1939 machte Wedler auf eine weitere Beobachtung in Deutschland aufmerksam, die von Bohne stammte, aber nicht mitgeteilt worden war. Der 58jährige Mann hatte von 1925—1935 10 Jahre zum Teil als Meister in einer Asbestfabrik gearbeitet. Wenige Jahre nach der Staubexposition bekam er schon Beschwerden von seiten der Atmungsorgane. 1928 war er 2 Monate verschickt. Später machte er öfter Heilstättenkuren, ohne daß Tuberkelbacillen bei ihm gefunden wurden. Wegen

Im Peritoneum bestand eine ausgedehnte Tumoraussaat mit Ascites. Der linke Pleuraraum enthielt einen Erguß von 50 ccm. Kompensatorisches Emphysem der linken Lunge. Die kachektische Frau starb an Kreislaufschwäche infolge der Lungenerkrankung.

Die zweite Beobachtung stammt von Alwens. Die Sektion nahm Fischer-Wasels vor. Ich kam als Gutachter mit dem Fall in Berührung. Der 60jährige Mann (13. 8. 81 bis 19. 9. 41) hatte bis $^1/_2$ Jahr vor dem Tode 42 Jahre in einer Asbestkautschukabteilung gearbeitet. Er erkrankte im Januar 1941 unter zunehmender Atemnot und Gewichtsabnahme mit den Zeichen eines linksseitigen Pleuraergusses. Absolute Dämpfung, aufgehobenes Atemgeräusch und Rechtsverdrängung des Herzens. Der Auswurf enthielt reichlich Asbestkörperchen. In dem mehrfach durch Punktion abgelassenen, gallertigen, rötlichen Erguß wurden reichlich Tumorzellen gefunden. Über der rechten Lunge unten waren vereinzelt feinblasige Rasselgeräusche zu hören. Die Blutsenkung stieg schnell an. Im Auswurf keine Tuberkelbacillen. Röntgenologisch wurde eine Asbestose mittleren Grades festgestellt und im rechten Hilus evtl. der Primärtumor vermutet. Die Sektion deckte eine leichte Asbestose mit einem diffusen primären schleimbildenden Drüsenzellcarcinom der linken Pleura von größtenteils adenomatösem Charakter und Metastasen an der Bauchseite der linken Zwerchfellkuppe, der Serosa des kleinen Beckens und der Brustmuskulatur links auf. Das Sektionsprotokoll der Brustkorborgane sei im einzelnen angeführt, da bisher darüber nicht berichtet wurde.

Brustsektion. Panniculus adiposus mäßig entwickelt. Thorax ist mäßig gewölbt und elastisch. Rippenknorpel sind gut zu durchschneiden. Das Zwerchfell steht rechts in Höhe des 5. Intercostalraumes; auf der linken Seite ist es nach unten umgeklappt und ragt weit in die Bauchhöhle hinein. Sein unterer Pol steht hier tiefer als der Beckenkamm. Bei der Pneumothoraxprobe entweichen aus der linken Pleurahöhle fast 3000 ccm einer gelblich-braunen, fadenziehenden Flüssigkeit. Das ganze Mediastinum ist nach rechts verdrängt. Das Herz hängt tropfenförmig im Mediastinum; seine linke Kante liegt in der Mittellinie. Die rechte Lunge ist bis auf geringe strangförmige Verwachsungen frei in der Pleurahöhle. In der Pleura costalis finden sich bis handflächengroße, derbe, weiße, sehnige Platten mit einzelnen knollenförmigen ebenso derben, weißen Knötchen. In der Pleura des rechten Lungenoberlappens sieht man eine große strahlige Narbe. Auf der Pleura der rechten Lunge erkennt man einen feinen, mäßig fest haftenden grauen filzigen Belag. Die rechte Lunge selbst ist von gehöriger Größe und mittlerem Luft- und Flüssigkeitsgehalt. Die Pleura und die Schnittfläche zeigen eine mäßig starke, schwarze, netzförmige Zeichnung. Im übrigen ist das Lungengewebe von roter Farbe. Herderkrankungen sind nicht nachzuweisen. Im Unterlappenast der rechten Lungenarterie haftet auf der Intima ein kleiner braunroter Blutpfropf. Die Lungenarterien sind leer. — Die linke Pleura ist in ganzer Ausdehnung schwartig verdickt. Auf der Innenfläche findet man massenhaft dicht beieinander stehende, bis walnußgroße Knollen mit maulbeerartiger Oberfläche, bestehend aus einem gallertigen — auf der Schnittfläche weißen — Geschwulstgewebe. Dieses sondert beim Durchschneiden eine fadenziehende Flüssigkeit ab. Neben dem Tumorgewebe sieht man ebenfalls einige sehnige Platten wie rechts. Das Geschwulstgewebe dringt an keiner Stelle tiefer in die Unterlage ein, vor allem nicht in das Lungengewebe. Nur im Bereich der eingangs erwähnten Hautknoten an der linken Brustseite findet man Geschwulstknoten in der Zwischenrippenmuskulatur. Die linke Lunge ist stark atelektatisch und nur mit einer strangförmigen Verwachsung an der Brustwand adhärent. Das Lungengewebe ist von zäh-fester Konsistenz, graurötlicher Farbe und zeigt auf Schnitt- und Oberfläche eine schwarze, netzartige Zeichnung, die etwas dichter ist als die der rechten Seite. Im Lungengewebe selbst nirgends Tumor. Trachea, Bronchien beider Lungen sind von gehöriger Weite und

übertreten. Aber auch im Interstitium findet man überall locker verstreut schleimbildende Geschwulstzellen. Nur an wenigen Stellen findet man solide Epithelformationen ohne Schleimbildung nach Art eines Carcinoma solidum. Die Geschwulst findet sich überall in der Pleura parietalis und visceralis links und ist stellenweise gering in die subpleuralen Schichten des Lungengewebes hineingewuchert. Hier findet man sie besonders in den Septen und vereinzelt auch in Lymphbahnen.

Diagnose: Primäres schleimbildendes Drüsenzellencarcinom der Pleura, größtenteils von adenomatösem Charakter.

Die fraglichen glasigen Knötchen von der Bauchseite der linken Zwerchfellkuppe und von der Serosa des kleinen Beckens erweisen sich mikroskopisch als Metastasen vom gleichen Bau wie der Primärtumor.

Damit sind die bisher beobachteten und in der Weltliteratur bekannt gewordenen Fälle von Lungen- und Brustfellkrebs bei Asbestose erschöpft.

Als einzige haben bisher Nordmann und Sorge den Versuch unternommen, tierexperimentell an weißen Mäusen die Zusammenhangsfrage zwischen Asbeststaubinhalation und Lungenkrebs zu bearbeiten. Sie setzten 150 Mäuse zu ihren Versuchen an und bestäubten sie entsprechend der durchschnittlichen Lebens- und Arbeitsdauer des Menschen zwischen $1^1/_2$ und 3 Monaten. Über die Hälfte der Tiere starb vorher. Keines überlebte die Inhalation länger als 9 Monate. 20% der überlebenden Tiere wiesen ein verhornendes multizentrisches Plattenepithelcarcinom und 42—57% epitheliale Neubildungen aller Stadien auf. Damit soll die ursächliche Bedeutung des Asbeststaubes für das primäre Lungencarcinom des Asbestarbeiters experimentell gestützt werden. Die Zahl der endgültig durch den Versuch gebrachten Tiere, aus denen die obigen Zahlen errechnet wurden, ist sehr klein. Nur 2 Tiere hatten Neubildungen, die als Krebs angesprochen wurden. Die Autoren wiesen selbst auf die Schwierigkeit der Abgrenzung von einfachen Metaplasien hin. Es muß einem erfahrenen Morphologen und Sachkenner überlassen bleiben zu entscheiden, wieweit die Schlüsse der Experimentatoren berechtigt sind und wieweit die erforderlichen Vorsichtsmaßregeln bezüglich Einheitlichkeit und Brauchbarkeit des Tiermaterials beobachtet wurden und wieweit in diesen Grenzen Spontantumoren in den Bereich der Erwägungen gezogen werden müssen. Nordmann und Sorge sind hierauf kurz eingegangen.

Auffällig ist, daß man sonst bisher bei den Tierexperimenten mit Asbeststaub, die allerdings unter anderen Gesichtspunkten angestellt wurden, offenbar ähnliche Beobachtungen nicht gemacht hat. Auch ist man bei verschiedenen Tiersektionen (Hunde, Ratten), die an Tieren vorgenommen wurden, die in Asbestfabriken lebten, auf solche Beobachtungen nicht gestoßen.

Wenn man von einem Berufskrebs in einer bestimmten Arbeitergruppe sprechen will, so wird man zunächst den statistischen Beweis erbringen müssen, daß der betreffende Krebs in größerer Häufigkeit als in anderen Berufs- und Bevölkerungsgruppen vorkommt, wobei die Forderung nach einer möglichst gleichartigen Alterszusammensetzung bei den Vergleichszahlen schwer zu erfüllen sein wird. Der statistische Weg hat auch für die Asbestose noch eine weitere unverkennbare Schwierigkeit. Es wird sich bei dieser an sich seltenen Krankheit immer nur um kleine absolute Zahlen handeln können. Eine einzige Beobachtung als Zufallsereignis kann dabei schon recht große prozentuale Verschiebungen herbeiführen. Weiter wird man mit Nordmann berücksichtigen müssen, daß besonders in den letzten Jahren der Arbeiterwechsel in den Asbestfabriken die Ergebnisse im negativen Sinne

Tabelle 1.

a	b	c	d	e	f	g
Lfd. Nr.	Alter, Geschlecht	Staubarbeit Jahre	Freies Intervall Jahre	Stadium der Asbestose	Todesursache	Publiziert durch
1	35 J., ♀	?	?	III		Fahr 1914
2	47 J., ♂	26		III		Buresch/Loeschcke 1931
3	50 J., ♂	21		III		Beintker/di Biasi 1931/37
4	? ♂	20		III		Beintker/Path. Inst. Münster 1931
5	35 J., ♂	20		III		Stroebe/Beger 1933
6	31 J., ♂	8		II—III		Bohne 1936
7	54 J., ♀	11		III		Saupe/Letterer 1938
8	44 J., ♀	18		III		Saupe/Baniecki 1938
9	38 J., ♀	13		III		Wedler/Walkhoff 1939
10	45 J., ♂	15		III		Wedler 1939
11	63 J., ♂	12	6	III		Wedler/Koch 1939
12	69 J., ♂	10		III		Wedler 1939
13	61 J., ♂	10		II	Magen-Ca.	Wedler/Walkhoff 1939
14	35 J., ♀	7	9	II	Bronchial-Ca.	Nordmann 1938
15	55 J., ♀	7	12	III	Bronchial-Ca.	Nordmann 1938
16	38 J., ♀	12	7	III	Lungenabsceß, Empyem	Nordmann 1938
17	58 J., ♂	10	2	III	Bronchial-Ca.	Bohne/Wedler 1939
18	60 J., ♂	18	1	III	Bronchial-Ca.	Wedler/Linzbach 1940
19	70 J., ♂	16	1	III	Oesoph.-Ca.	di Biasi u. a.
20	60 J., ♂	42	½	I—II	Pleura-Ca.	Alwens/Fischer-Wasels
21	38 J., ♀	4	1	III		Bohne
22	54 J., ♀	27		III		Koopmann
23	59 J., ♀	4	6	III		Bohne
24	52 J., ♀	3,25	2	III		Holm u. a.
25	66 J., ♀	22	2	III	Prostata-Ca.	
26	42 J., ♀	6	10	I	Lungenabsceß, Amyloidose	Wedler/Poczka
27	50 J., ♀	12	2	III	Niereninsuff.	Wedler u. a.
28	35 J., ♀	5,5	6	I?	Lungentbk.	Wedler u. a.
29	18 J., ♀	1,75		0	Lungentbk.	di Biasi u. a.
30	40 J., ♀	10	?	III	Pleuragewächs	Teutschlaender

kleinen Zahlen erlauben allerdings hieraus zunächst noch keine besonderen Schlüsse. Nach der Geschlechtsverteilung kommen auf 4 Männer 2 Frauen mit Lungengewächsen. Für die Geschlechtsverteilung der Krebse der Lunge unter Männern und Frauen werden sonst Zahlen von 3—4 : 1 angegeben. Die Quote der lungenkrebskranken Asbestarbeiter nach dem Geschlecht ist natürlich auch abhängig von der Zahl der in den Betrieben arbeitenden Frauen und Männer. In Deutschland überwiegen die ersten bei weitem. Bei den beiden obengenannten Frauen

In der Weltliteratur übersehen wir also bisher 14 maligne Lungen-Rippenfellgewächse epithelialer Herkunft, die auf 92 Sektionen entfallen. Das sind rund 16% Krebsfälle bei sezierten Asbestosen.

Von diesen 14 sind zunächst nur 11 soweit in Einzelheiten beschrieben worden, daß aus ihnen noch weitere statistische Ergebnisse gewonnen werden können (s. Tabelle 2).

Tabelle 2.

Lfd. Nr.	Alter, Geschlecht	Staub exp. Jahre	Freies Intervall Jahre	Stadium der Asbestose	Art des Gewächses	Lokalisation	Metastasen	Autor
1	35 J., ♀	8	9	I—II	verhorntes Plattenepithel-Ca.	rechter Oberlappen	keine	Gloyne
2	71 J., ♀	1,5	15	II	verhorntes Plattenepithel-Ca.	rechter Unterlappen	keine	Gloyne
3	57 J., ♂	21		III	Plattenepithel-Ca.	rechter Unterlappen	keine	Lynch und Smith
4	41 J., ♂	18		III	acinöses Ca.	linker Unterlappen	ausgedehnte Metastasierung	Egbert und Geiger
5	35 J., ♀	7	9	II	verhorntes Plattenepithel-Ca.	linker Unterlappen	Leber, Niere	Nordmann
6	55 J., ♂	7	12	II	verhorntes Plattenepithel-Ca.	linker Unterlappen	ausgedehnte Metastasierung	Nordmann. Kleiner Krebs, auch im rechten Unterlappen
7	58 J., ♂	10	2	III	?	rechter Mittellappen	ja	Bohne/Wedler
8	60 J., ♂	18		III	verhorntes Plattenepithel-Ca.	rechter Unterlappen	keine	Wedler, Linzbach
9	40 J., ♀	10	?	III	pseudoalveoläres Mesotheliom	rechte Pleura	Peritoneum	Teutschlaender
10	60 J., ♂	42	½	I—II	adenomatöses Pleura-Ca.	linke Pleura	ausgedehnte Metastasierung	Alwens-Fischer-Wasels
11	59 J., ♂	21	?		entdifferenziertes Ca.	linker Unterlappen	?	Gloyne

sind, so wirken sie doch dadurch überzeugend, daß sie an ganz verschiedenen Orten mit ungefähr gleichmäßiger Häufigkeit gefunden wurden (Deutschland, England, USA.).

Diesen rein zahlenmäßigen Verhältnissen lassen sich nun aus obigen Ableitungen noch weitere positive Gesichtspunkte anfügen, auf die Nordmann allerdings an kleineren Zahlen zum Teil schon hingewiesen hat.

Wir nennen hier zunächst das Lebensalter der Krebsträger. Allein 4 von ihnen befanden sich noch in dem relativ jugendlichen Alter von 35—41 Jahren. Wenn auch der Lungenkrebs schon bei Jugendlichen vorkommt, so liegt seine größte Häufigkeit sonst doch erst zwischen dem 50.—60. Lebensjahr. Dieser Stufe gehören unter unserem Material 6 Kranke an.

Die Verteilung nach dem Geschlecht ist gegen die sonstigen Zahlenverhältnisse hier zuungunsten der Frauen verschoben. Unter 11 Fällen treffen wir 4 Frauen an. Für den Lungenkrebs geben die großen Statistiken sonst eine Verteilung der Geschlechter von 3—4 : 1 zwischen Männern und Frauen an. Immerhin wird man im Auge behalten müssen, daß besonders in Deutschland und England im Gegensatz zu USA. in den Asbestfabriken die Frauen als Arbeitnehmer zahlenmäßig die Männer übertreffen.

Sehr beachtlich erscheint die häufige Übereinstimmung des Sitzes der Geschwulst mit den schwersten Veränderungen der Asbestose in den Untergeschossen der Lunge, wie wir es oben ausführten.

Weiter ist der histologische Charakter der Lungengewächse auffällig. Das meist verhornende Plattenepithelcarcinom steht zahlenmäßig ganz im Vordergrund. Wir zählten unter 8 näher bezeichneten Bronchialkrebsen allein 6 solche. Das bei den Lungenkrebsen sonst übliche Zahlenverhältnis unter den einzelnen Gewächsformen ist hier ganz zugunsten des Plattenepithelkrebses durchbrochen und einseitig verschoben. Wenn man die Lungenkrebse histologisch in die 3 großen Gruppen der undifferenzierten Zellen, der Platten- und Zylinderepithelcarcinome einteilt, so stellen die ersteren in den großen Statistiken das Hauptkontingent mit rund $^2/_3$ aller Fälle. Da die Plattenepithelkrebse an wenigsten zu Metastasierung neigen, mag es verständlich erscheinen, daß bei den obigen Beobachtungen in 4 Fällen keine Metastasen gesehen wurden. Gerade die histologische Beschaffenheit der Lungenkrebse mit dem eindeutigen Überwiegen des Plattenepithelkrebses spricht für seine selbständige Stellung unter den Lungenkrebsen.

Der Krebs wurde immer erst nach einer relativ langen Einwirkungszeit des Staubes gesehen. Sei es, daß die Arbeitszeit im Asbeststaub sehr lange war, oder daß sich bei kurzer Arbeitszeit mit gewöhnlich beträchtlicher Exposition ein längeres Intervall einschob, in dem der Staubschaden sich weiter auswirken konnte. Eine Reihe einwandfreier

barkeit dieser Verhältnisse gefordert werden. Dieser Punkt kann für die Asbestose bisher noch nicht als gesichert angesehen werden. Das liegt aber nicht an negativ ausgefallenen Versuchen, sondern einfach daran, daß diese Frage in größerem Umfange noch nicht in Angriff genommen worden ist. Die ersten Versuche haben Nordmann und Sorge mit einem frappant erscheinenden Übereinstimmungsergebnis unternommen. Wir kamen bereits oben darauf zu sprechen. Man wird allerdings vorsichtigerweise weitere Bestätigungen und Anerkennung dieser komplizierten Verhältnisse durch weitere Sachkenner abwarten müssen.

Jedenfalls sprechen alle bisher bekannt gewordenen Tatsachen doch mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Nordmannsche Ansicht über den Berufskrebs der Asbestarbeiter berechtigt ist. Auch die anderen Autoren wie Gloyne, Lynch und Smith, Egbert und Geiger sowie Linzbach zeigen die Tendenz, hier engere ursächliche Beziehungen zu vermuten. Der Versuch einer Widerlegung dieser Annahme ist bisher von keiner Seite unternommen worden.

Wenn wir uns nun die Frage vorlegen, worin die cancerogene Wirkung des Asbeststaubes zu suchen ist, so müssen wir allgemeine und örtliche disponierende Faktoren trennen. Daß zum Zustandekommen eines Krebses eine allgemeine Krebsdisposition (Veranlagung) vorauszusetzen ist, wird allerorts angenommen. Worin sie zu suchen ist, läßt sich schwer sagen. Es ist aus der allgemeinen menschlichen und experimentellen Pathologie bekannt, daß die Bereitschaft zu Krebs von anlagemäßigen Faktoren abhängig ist. Das drückt sich darin aus, daß unter gleichen Experimentbedingungen und einigermaßen gleichmäßiger Exposition für cancerogene Schäden beim Menschen die Quote Krebskranker immer nur einen Teil der Gefährdeten ausmacht. Das uns für die Asbestose vorliegende Beobachtungsmaterial läßt eine Analyse nach familiärer Krebsbelastung nicht ausreichend zu.

Wieweit und in welcher Weise der Asbeststaubschaden eine solche allgemeine Krebsdisposition schafft, wissen wir nicht. Ihre Annahme bleibt eine Hypothese. Dabei scheint es nicht so zu sein, daß sich diese allgemeine Disposition so stark auswirkt, daß sie etwa auch die Entstehung von Krebsen an anderen Organen begünstigte. Dafür sprechen die vorgelegten Zahlen gar nicht. Von entscheidender Wichtigkeit scheint immer vor allem die örtliche Umstimmung zu sein. Ihren morphologischen Ausdruck in den abgeänderten Gewebsreaktionen der Lunge haben wir oben näher aufgeführt. Als deren Ursache kommen in erster Linie chemische und mechanische Faktoren in Betracht. Da der Asbest chemisch einfach definiert ist, liegen die Verhältnisse hier leidlich übersichtlich. Man kann wohl von vornherein sagen, daß Stoffe aus der Gruppe der bekannten cancerogenen Agentien nicht in

betrug, sonst erstreckte sie sich auf 7 Jahre und mehr. Bei kurzer intensiver Bestäubung scheint dennoch zur Krebsentstehung immer ein längeres staubfreies Intervall hinzukommen zu müssen. Es gibt bisher keinen Krankheitsfall, bei dem der Zeitraum vom Beginn der Staubarbeit bis zum Nachweisbarwerden des Krebses weniger als 12 Jahre betragen hätte. Man wird weiter gewöhnlich erwarten dürfen, daß der Krebs nur bei ausgesprochenen, wenn auch nicht immer schwersten Formen der Asbestose auftritt. Die obigen Beispiele belegen dies.

Die ersten Symptome eines sich entwickelnden Lungenkrebses, die an sich ja schon meist nichts Charakteristisches oder gar Pathognomonisches bieten, werden nicht so auffällig sein wie bei einem vorher gesunden Menschen, weil Kurzatmigkeit, Husten, Auswurf und gewisse Mißempfindungen im Brustraum dem Asbestosekranken sowieso geläufige Beschwerden sind. Auch ein gewisser Verfall der allgemeinen Kräfte, der einen Lungenkrebs sogar anfangs gar nicht zu begleiten braucht, Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit sind bei den schweren Formen der Asbestose recht häufige Erscheinungen. Auch akute Verschlechterungen im Allgemeinzustand, einschließlich der örtlichen Lungenbeschwerden, kommen oft als Ausdruck aufgepfropfter Infekte, die schwerer überwunden werden, vor. Im ganzen wird man es sich für die Vorgeschichte der reinen Asbestose aber doch zur Regel machen müssen, daß der Krankheitsprozeß eine nur ganz allmähliche über Jahre, ja Jahrzehnte sich hinziehende Verschlechterung erfährt. Wenn in dieser Entwicklung plötzlich Einbrüche sichtlicher örtlicher und allgemeiner Verschlechterungen vorkommen, wird unter anderem der Gedanke an eine Krebsentwicklung auftauchen müssen. Neben dem Krebs kommen sonst hierfür am häufigsten unspezifische Infekte mit Bronchitis, Pneumonie oder Abseeß in Frage. Die komplizierende Tuberkulose spielt nach unseren Erfahrungen nur eine untergeordnete Rolle. Sie wird dabei viel zu häufig diagnostiziert. Daß sie natürlich im Bereich des Möglichen liegt, ist selbstverständlich. Über begleitende Lungenlues oder Pilzerkrankungen ist bisher nichts bekannt geworden.

Von den Allgemeinsymptomen ist schneller Gewichtsverlust beachtlich, aber nicht beweisend. Das gleiche gilt — wie gesagt — von der Appetitlosigkeit, schlechter Gesichtsfarbe und Nachtschweißen. Beruhen diese allein auf der Zunahme der Asbestose, so werden sie gewöhnlich auch von einer verstärkten Atemnot, Cyanose, evtl. Trommelschlegelfingern und sonstigen örtlichen Lungenbeschwerden begleitet sein, aber natürlich wird man sich vor Augen halten müssen, daß ein Lungentumor die Zunahme solcher Beschwerden auch bedingen kann. Im ganzen wird sich die Situation aus der Vorgeschichte allein nicht ausreichend klären lassen.

Nicht viel anders ist es mit den meisten örtlichen Beschwerden bestellt. Da die schwerere Asbestose meist erheblichen Reizhusten setzt,

ist. Nur gröbere Schwarten oder spezifische und unspezifische Komplikationen können Ausnahmen bedingen. Das Atemgeräusch pflegt unten schwächer als oben zu sein. Selten ist es umgekehrt. Nebengeräusche sind unten zahlreicher und häufiger als oben; Seitenunterschiede besagen nicht viel. Findet man einseitig eindeutige Zeichen einer Atelektase, so ist dies im höchsten Grade auf Tumor verdächtig. Daß dieses Symptom beim Lungentumor aber nicht obligat zu sein braucht, ist ja selbstverständlich. Ergüsse, besonders solche hämorrhagischer Art, kommen bei der gewöhnlichen Asbestose praktisch nicht vor. Einschmelzungszeichen kann der Tumor mit dem Abseeß und der Tuberkulose gemeinsam haben. Bronchiektasien in Gestalt von zylindrischen Luftröhrenerweiterungen sind bei schwerer Asbestose nicht selten. Sie werden gelegentlich bei der klinischen Untersuchung in ihrer Abgrenzung gegen Einschmelzungen Schwierigkeiten machen können.

Gröbere Asymmetrien des Brustkorbes, Verziehungen der Mittelfellorgane und Zwerchfelle bedürfen immer einer gesonderten Erklärung.

Der Röntgenbefund dürfte stets die wichtigste Untersuchungsmethode zur Erkennung einer Geschwulst sein. Dabei muß man beachten, daß die schwere Asbestose nicht immer — wie man nach dem Schrifttum glauben könnte — nur zu feinen symmetrischen Verdichtungen des Lungengewebes führt. Neben gewissen Asymmetrien kommen auch flächenhafte Trübungen umschriebener Art in den Unterfeldern, besonders medial vor. Diese dichteren Schatten sind aber doch gewöhnlich nicht so kompakt und tumorartig, sondern mehr streifig gezeichnet und unscharf abgesetzt. Harte oder tomographische Aufnahmen werden das Bronchialsystem offen, evtl. sogar erweitert erkennen lassen. Durch Entzündungen bedingte Bronchusstenosen sind bisher bei der Asbestose nicht bekannt geworden. Kompakte, einseitige, umschriebene Verschattungen in der Lunge, womöglich mit Bronchusverschluß, sind praktisch für einen Tumor beweisend. Dahin gehören auch ständige oder mit der Atmung wechselnde Verschiebungen des Mediastinums und Lähmungen des Zwerchfells, des Recurrens oder bei Oberlappenprozessen meist auch ein Hornerscher Symptomenkomplex. Umschriebene Verdichtungen in den Obergeschossen eignen niemals der Asbestose. Hier liegen die Verhältnisse viel klarer und einfacher als bei der Silicose. Grobe Schattenbildungen entstehen sonst bei der Asbestose vornehmlich durch unspezifische Entzündungen. Die Tuberkulose ist längst nicht so häufig wie gemeinhin angenommen wird. Ihr erstes Auftreten in den Unterfeldern ist nach den bisherigen Beobachtungen bei Asbestose sehr selten. Daß im Rahmen der üblichen diagnostischen Verwertbarkeit die Tomo- und Bronchographie für die Tumorerkennung in der Lunge von entscheidendem Wert sein kann und daß für sie die üblichen Regeln der Deutung gelten, sei der Vollständigkeit halber angeführt. Ähnlich

Zusammenfassung.

Es wird über die bisher bekannt gewordene und erweiterte Kasuistik von bösartigen Lungen- und Pleuragewächsen bei Asbestose aus dem Weltschrifttum berichtet. Die Gründe, welche einen ursächlichen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen nahelegen, werden aufgezeigt. Das klinische Bild des Lungentumors bei Asbestose wird besprochen und die Ausdehnung des Versicherungsschutzes auf diese Komplikation für angebracht gehalten.

Schrifttum.

Baader, E. W.: Dtsch. med. Wschr. 1939 I, 407. — Egbert, D. S. and A. J. Geiger: Amer. Rev. Tbc. 34, 143 (1936). — Gloyne, S. R.: Tubercle 14, 550 (1933); 17, 5 (1935); 18, 100 (1936) [1]. — Hornig, F.: Z. Krebsforsch. 47, 281 (1938). — Linzbach, A. J. u. H. W. Wedler: Virchows Arch. 307, 387 (1941). — Lynch, K. M. and W. A. Smith: Amer. J. Canc. 24, 56 (1935). — Nordmann, M.: Z. Krebsforsch. 47, 288 (1938). — Ber. 8. internat. Kongr. Unfallmed. u. Berufskrkh. Frankfurt a. M., Bd. 2, S. 983. Leipzig: Georg Thieme 1939. — Nordmann, M. u. A. Sorge: Z. Krebsforsch. 51, 168 (1941). — Sparks, J. V.: Brit. J. Radiol. 11, 371 (1938). — Wedler, H. W.: Klinik der Lungenasbestose. Leipzig: Georg Thieme 1939.

[1] Die Originalarbeit lag dem Verfasser nicht vor.
