

205 F

Cancerogene Wirkung von Kunststoff-Folien¹

VON HERMANN DRUCKMAY und DIETRICH SCHMAHL

Aus der chirurgischen Universitätsklinik in Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. E. Rehn)
(Z. Naturforsch. 7a, 252-256 (1952), eingegangen am 2. April 1952)27
Publikation

1. In Übereinstimmung mit Oppenheimer wird festgestellt, daß Folien aus regenerierter Cellulose bei Implantation an Ratten cancerogen sind.
2. Zerstoßene Glaswolle erzeugte in Kontrollversuchen keinen Krebs.
3. Mit siedendem Benzol extrahierte und reine, ohne Zusatz hergestellte Folien aus regenerierter Cellulose waren ebenso cancerogen wie das Handelsprodukt.
4. Die beobachtete cancerogene Wirkung der Folien wird mit der „Silikose“ erzeugenden Wirkung polymerer Silikate und der Krebs erzeugenden Wirkung von Asbest, von bifunktionellen Methylolamiden, Äthylenminen, Epoxyden sowie von N-Lost-Verbindungen verglichen und darauf bezogen, daß sich funktionswichtige Zellproteine mit den linearen Makromolekülen durch Restvalenzen (Wasserstoff-Bindungen) vernetzen und damit verändert werden.
5. Die hiernach zu erwartende cancerogene Wirksamkeit von Polyamid-Folien wird an Ratten festgestellt.

Nach Implantation von Plättchen aus dem Kunststoff „Bakelit“ unter die Haut von Ratten beobachtete Turner² die lokale Entstehung von Sarkomen. Aus diesem Grunde haben wir untersucht, ob auch andere Kunststoffe eine krebs erzeugende Wirkung haben. Über die Ergebnisse der 1949 begonnenen Versuche, die an insgesamt 281 Ratten durchgeführt wurden, soll hier kurz berichtet werden.

Ratten unserer Inzuchtstämme BD I und BD III, bei denen seit 1937 niemals spontan Sarkome aufgetreten sind, erhielten mehrere pfenniggroße Scheibchen handelsüblicher Folie aus regenerierter Cellulose (Hydrocellulose) unter die Haut bzw. in die Bauchhöhle eingepflanzt. Insgesamt 13 von den länger als 1 Jahr überlebenden 50 Ratten entwickelten lokal Sarkome³ (Abb. 1-3⁴).

Den gleichen Befund hatte vor uns Oppenheimer⁵ erhoben, der ebenfalls nach Implantation von Cellulose-Folien an Ratten Sarkome beobachtete. Seine Ergebnisse, die uns aus äußeren Gründen erst vor 2 Jahren bekannt wurden, stimmen mit den unseren in allen Punkten überein.

Die damit gesicherte krebs erzeugende Wirkung der Cellulose-Folie kann nicht auf Verunreinigungen oder Zusätze bezogen werden, denn wir fanden Extrakte, die aus den Folien mit siedendem Benzol hergestellt waren, nicht cancerogen wirksam. Dagegen erzeug-

ten die vorher mit Benzol extrahierten Folien ebenso Krebs (Abb. 2), wie das Ausgangsmaterial und wie Folien, die für diesen Zweck aus regenerierter Cellulose ohne jeden Zusatz hergestellt waren (Abb. 3). Die krebs erzeugende Wirkung kommt also der polymeren Hydrocellulose selbst zu.

Die Geschwülste traten zwischen dem 190. und 600. Tag nach der Implantation auf. War diese unter die Haut erfolgt, so entstand meist ein einzelner größerer Krebsknoten, in dessen nekrotischer Höhle die Plättchen lagen (Abb. 1). Die Ratten, denen die Plättchen in die Bauchhöhle eingepflanzt waren, zeigten dagegen meist zahlreiche kleinere Sarkome, die von allen Stellen ausgingen, an denen die Plättchen einmal gelegen haben mochten (Abb. 2 und 3). Diese selbst lagen meist bei der Sektion frei in der Bauchhöhle und erschienen auch nach mehr als 15 Monaten unverändert. Die cancerogene Wirksamkeit der Folien muß danach stark sein. Zur Auslösung von Krebs scheint eine Zeitdauer des direkten Kontaktes zu genügen, die wesentlich kleiner ist als die Latenzzeit bis zum Auftreten der Geschwülste.

In Fütterungsversuchen mit zerkleinerter Folie beobachteten wir bisher nach 2 Jahren einen Fall von lymphatischer Leukämie (Lymphosarkom) mit bösartigen Infiltraten in den Lymphknoten, der Leber, der Milz und der Lunge.

¹ Abb. 1-3, s. Tafel 2053a.

² Für die histologische Diagnose danken wir den Herren Prof. H. Hamperl, Marburg, und Dr. W. Altman, Freiburg.

³ F. C. Turner, J. nat. Cancer Inst. 2, 81 (1941).

⁴ Die Arbeiten wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft ermöglicht.

⁵ B. S. Oppenheimer, T. E. Oppenheimer u. A. P. Stout, Transact. Ass. Amer. Physicians 1948, 343; Proc. Soc. exp. Biol. Med. 67, 33 (1948).

Kontrollversuche, in denen wir 12 Ratten zerstobene Glaswolle in die Bauchhöhle implantiert hatten, lieferten keine Geschwulst. Entsprechend der allgemeinen experimentellen Erfahrung ist der chronische mechanische Reiz allein also nicht cancerogen. Die cancerogene Wirkung der Folien muß daher auf die Substanz der Folie bezogen werden. —

Die linearen, makromolekularen Hauptvalenzketten der Cellulose sind in den Folien durch Nebenvaleanzkräfte zu einem inzellularen Verband verknüpft, dessen Ordnungszustand wechselt und nicht definiert ist. In Wasser quellen die Folien, indessen ist eine Lösung in den Körperflüssigkeiten kaum denkbar. An den Oberflächen der Folien liegen dagegen Bindungskräfte frei, durch die z. B. Farbstoffe sehr fest gebunden werden können. Die Tatsache, daß fluoreszierende Substanzen von den Folien nicht abgewaschen werden können, wird sogar als Unterscheidungsmerkmal für Hydrucellulose-Folien von Folien anderer Art benutzt².

Danach liegt der Gedanke nahe, daß auch lineare Zellproteine, die in geeigneter Orientierung mit der gequollenen Folienoberfläche in genügend engen Kontakt kommen, von den ebenfalls linearen Makromolekülen der Kunststoffe z. B. durch Wasserstoff-Bindungen sehr fest gebunden werden können, und daß auf diese Weise die krebsige Entartung von Zellen bewirkt wird. Auch eine Ablösung einzelner, so mit einem Zellprotein verbundener Kunststoff-Moleküle aus der Oberfläche erscheint denkbar. Damit würde gleichzeitig eine Regeneration der aktiven Oberfläche verbunden sein.

Für einen solchen Mechanismus sprechen zahlreiche Beobachtungen aus der letzten Zeit. Earle³ (and an Gewebekulturen, die auf Hydrucellulose-Folien gezüchtet waren, in vitro eine „spontane“ Cancerisierung normaler Zellen, die durch Retransplantation der Kulturen auf gleichartige Tiere bewiesen wurde. Nach den Befunden von Oppenheimer⁴ und uns halten wir es für möglich, daß die beobachtete Cancerisierung auch hier den Kunststoff-Folien zuzuschreiben ist.

² C. Sandór, Z. angew. Chem. 43, 1104 [1937].

³ E. K. Sanford, W. R. Earle, E. Shelton, E. L. Schilling, E. M. Duchesne, G. D. Likely u. M. M. Beck, J. nat. Cancer Inst. 11, 351 [1950].

⁴ R. Jäger, Kolloid-Z. 119, 185 [1950]. Vortrag Silikose-Tagung Münster 19. Oktober 1949. „Kolloidchemische Gesichtspunkte in der Staublungenforschung“ in Jötten-Gärtner: „Die Staublungenerkrankungen“, Darmstadt 1950. — „Staublungenforschung und Gewerbehygiene“, zusammengestellt von K. W. Jötten, Bundesarbeitsblatt 1951, Nr. 10.

Ein ähnlicher Wirkungsmechanismus ist für die „Silikose“ erzeugenden Silikate anzunehmen⁵. Monomere und amorphe polymere Silikate erzeugen keine Silikose, dagegen kristalline Polymere, und zwar um so schneller und stärker, je höher der Ordnungszustand in den Silikaten ist⁶. Das Ladungsmuster der Kristallite stimmt mit dem im Kollagen vorhandenen auffallend überein. Auch hier wird es als wahrscheinlich angenommen, daß Zellproteine von den linearen polymeren Silikatmolekülen an der Oberfläche gebunden werden und daß sich die gebildeten Aggregate ablösen können, wobei die aktive Oberfläche wieder regeneriert wird⁷. Inzwischen wurde die relativ gute Löslichkeit der oberflächlichen Lagen von Quarzpartikeln nachgewiesen⁸. Für eine Lösung spricht schon der Nachweis von Kieselsäure in den Körperflüssigkeiten. Die Quarzteilechen können von Zelle zu Zelle weitergereicht werden und diese dabei verändern, ohne ihre Aktivität zu verlieren (W. Giese, zit. n. Jäger⁹). Die „Silikose“ erzeugende Wirkung stimmt pharmakologisch insofern mit der krebs erzeugenden Wirkung überein, als beide irreversibel sind und beim Menschen oft erst Jahrzehnte nach der Exposition manifest werden und zum Tode führen können.

Im Asbest, der ebenfalls im Körper nicht löslich ist und trotzdem sowohl beim Menschen⁷ als auch experimentell am Tier⁶ Lungenkrebs erzeugt, liegt ein weiteres Beispiel für die cancerogene Wirksamkeit polymerer Substanzen aus linearen Makromolekülen vor.

Der gleiche Wirkungsmechanismus ist nach neuesten Untersuchungen auch für vier andere Stoffklassen wahrscheinlich geworden, die eine „radio-mimetische“ Wirkung auf Zellen haben und sowohl cytotoxisch als auch mutagen und cancerogen sind, nämlich Methylenamide, Äthylennimine, Epoxyde und die in vivo zu Äthylenniminen bzw. zu Epoxyden veränderbaren Stickstoff-Last-Verbindungen (Tafel 1).

Einige derartige Substanzen wurden in Deutschland seit längerer Zeit zur Veredelung von Textilien verwendet. Sie erzeugen bleibende Veränderungen an Cellulose- oder Proteinfasern, und zwar dadurch, daß

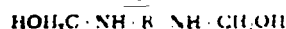
⁵ R. Jäger, Wechselwirkungen zwischen Quarz und Organismus. Vortrag Bochum 1951 im Druck in: Beiträge Silikoseforsch., Heft 15, Bochum 1952.

⁶ E. J. King, Occup. Med. 4, 30 [1947]. P. B. Dempster u. P. D. Ritchie, Nature [London] 169, 536 [1952].

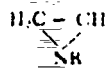
⁷ H. W. Wedler, Dtsch. med. Wschr. 69, 575 [1943].

⁸ M. Nordmann u. A. Sorge, Z. Krebsforsch. 51, 185 [1941]; W. C. Hueper, „Occupational and environmental cancer“, Publ. Health Rep. 1948, 209.

• Methyloamide:



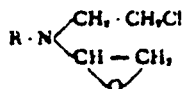
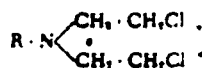
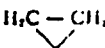
Athylenimine:



Epoxyde:



N-Lost-Verbindungen:



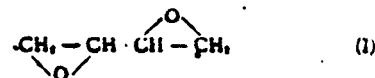
Tafel I. Cancerogene Substanzen (nach Hendry¹¹).

sie durch Restvalenzen längs der Fasern gebunden werden oder Vernetzungen herstellen. Mit diesen Substanzen wurden in vitro auch Veränderungen an Nucleinsäuren beobachtet⁹. Bei Einwirkung auf sich teilende Zellen erzeugen sie sichtbare Abnormalitäten an Chromosomen¹⁰, die denen nach Strahlenwirkung entsprechen („radiomimetische Wirkung“).

Eine cancerogene Wirkung kommt vornehmlich den bifunktionellen Molekülen zu, also den bis-Methyloamiden, bis-Epoxyden, bis-Athyleniminon und bis-(Chloräthyl)-alkyl-aminen¹¹. Diese Substanzen gehen in vitro wahrscheinlich Radikale, jedenfalls bilden sie mit Leichtigkeit lineare Polymere.

Die cytotoxische, mutagene und auffallend starke cancerogene Wirkung von Substanzen dieser Art wird darauf bezogen, daß die Monomeren im Körper lineare Polymere bilden, die sich dann ähnlich, wie das in vitro mit Cellulose, Proteinen und Nucleinsäuren beobachtet wurde⁹, mit funktionswichtigen Proteinen oder Nucleoproteinen der Zelle, die „Du-

plikanten“-Eigenschaft besitzen, vernetzen oder der Länge nach verknüpfen und sie so irreversibel verändern oder blockieren¹¹. Daß im Körper derartige Polymerisationen tatsächlich stattfinden können, und zwar auch solche, die in vitro nur mit Katalysatoren verlaufen, wurde kürzlich am Beispiel des Acrylamids gezeigt¹², also einer Grundsubstanz für wichtige Kunststoffe. Auf cancerogene Wirkung wurde Acrylamid noch nicht untersucht. Die einfachste cancerogene Substanz aus diesen Reihen ist das Butadien-diepoxyd¹³ (I).



Die Polymeren der aktivsten Substanzen dieser Reihen zeigen zwischen den brückenbindungsfähigen Atomen Abstände von 3,7 bzw. 7,5 Å, die denen zwischen den Purin- bzw. Pyrimidin-Kernen in Nucleinsäuren entsprechen¹¹. Das gilt aber nicht streng, vielmehr sind auch Substanzen mit abweichenden Abstandswerten noch wirksam. Dagegen sind Substanzen, deren Polymere keine Brückenbindungsfähigkeiten haben, nicht aktiv. Damit ist es wahrscheinlich, daß nicht nur das Vorhandensein von freien Restvalenzen, genauer von π -Elektronen- oder Proton-Donatoren für die genannten pharmakologischen Wirkungen wesentlich ist, sondern auch ihre räumliche Ordnung, z. B. ihr linearer Abstand voneinander in den Polymeren.

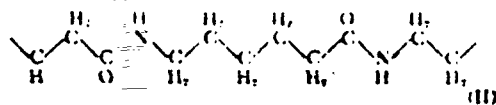
Hendry und Mitarbb. diskutieren einen solchen Wirkungsmechanismus auch für die cancerogenen aromatischen Kohlenwasserstoffe und Amine¹¹. An anderer Stelle¹⁴ haben wir gezeigt, daß die Eigenschaften von aromatischen Aminen, die ihre cancerogene Wirksamkeit bestimmen, in vielen Punkten mit den Eigenschaften von Farbstoffen übereinstimmen, die ihre „Substantivität“ bedingen, d. h. ihre Fähigkeit, auf lineare Cellulosefasern „direkt“ aufzuziehen¹⁴. Solche Gesichtspunkte erscheinen für die Pharmakologie deshalb bedeutsam, weil die wesentlichen Funktionsträger in der Zelle, vor allem solche

⁹ D. T. Elmore, J. M. Gulland, D. O. Jordan & H. F. W. Taylor, *Biochem. J.* 42, 308 [1948].
¹⁰ E. J. Goldacre, A. Loveless u. W. C. J. Ross, *Nature (London)* 163, 667 [1949].
¹¹ F. S. Phillips, *J. Pharmacol. exp. Therapeut.* 99, 281 [1950]. J. A. Hendry, F. L. Rose u. A. L. Walpole, *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* 6, 201 [1951]. J. A. Hendry, F. L. Rose, A. L. Walpole u. R. F. Mamer, *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* 6, 235, 357 [1951].

¹² G. Wilke, *Naturwiss.* 38, 532 [1951].
¹³ J. A. Hendry u. Mitarbb., i. c. 11.
¹⁴ J. K. Dixon, G. L. M. Christopher u. D. L. Sallev, *Paper Trade J.* 127, 455 [1948]. J. A. Hendry u. Mitarbb., i. c. 11.
¹⁵ H. Druckrey, D. Schmähl u. P. Danneberg, *Naturwiss.* 39 [1952], i. Druck. *being printed*.
¹⁶ Th. Vikkerstaff, „The physical chemistry of dyeing“ Oliver & Boyd, London 1950.

mit „Duplikanten“-Eigenschaft, lineare Makromoleküle sein dürften¹¹.

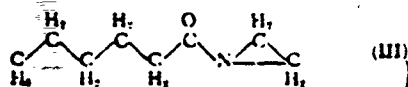
Als Voraussetzung für die Bindung an lineare Makromoleküle der Zelle muß das Vorhandensein von Restvalenzkräften in den Kunststoffen angenommen werden. Wir haben deshalb eine Polyamidfolie, die hiernach aktiv sein mußte, auf cancerogene Wirkung untersucht, und zwar ϵ -Caprolactam-Folien (II).



Struktur der ϵ -Caprolactam-Polymere

9 Ratten wurden je 5 Folienstückchen von Pfenniggröße in die Bauchhöhle implantiert. Nach 360 Tagen lebten noch 6 Tiere. Vier davon haben bisher multiple und sehr bösartige Sarkome entwickelt, die über den ganzen Bauchraum verteilt waren (Abb. 1*). Die Wirkung entspricht vollkommen der von Cellulosefolien und scheint sogar stärker zu sein als diese.

Hendry¹² berichtet in einem Nachtrag seiner letzten Arbeit, daß das dem ϵ -Caprolactam Polymerisat sehr nahe verwandte Caproyl-äthylennimin (III) stark cancerogen sei. Orientierende Versuche



Caproyl-äthylennimin

mit einigen Kunsttextilien, wie Orlon, Nylon- und Perlungewebe verliefen bisher negativ, obwohl die Beobachtungszeit mehr als 10 Monate beträgt. Da

¹¹ H. Staudinger, „Makromolekulare Chemie und Biologie“, Wepf, Basel 1947.

¹² Doerr, Bleyert u. Schmidt, Z. Krebsforschg. 36, 256 (1932).

diese Gewebe sich nur gestaltlich, kaum aber chemisch von den entsprechenden Folien unterscheiden, muß es für möglich gehalten werden, daß auch die mechanische Verletzung von Zellen durch die scharfe Kante der Folien bei ihrer cancerogenen Wirkung eine Rolle spielt und vielleicht diese einleitet. Für sich allein kann der chronische mechanische Reiz indessen keinen Krebs erzeugen, wie der negative Ausgang unserer Kontrollversuche, in denen zerstoßene Glaswolle implantiert wurde, erneut zeigt. Die substanzelle Wirkung der Folien muß daher das Wesentliche sein. So mag der Mechanismus dieser cancerogenen Wirkung von linearen Polymeren ähnlich liegen wie der bei der Infektion mit dem Rous-Sarkom-Virus, die ebenfalls eine Verletzung von Zellen voraussetzt¹³. Die aufgeworfenen Probleme sind dem Experiment zugänglich.

Nach den bisher vorliegenden Befunden muß gefordert werden, daß die Verwendung polymerer Kunststoffe als plastische Massen in der Chirurgie ihre gründliche Prüfung in Dauerversuchen aus Tier voraussetzt. Die cancerogen gefundenen Kunststoffe dürfen für diesen Zweck nicht verwendet werden.

Nachtrag b. d. Korrektur: Kürzlich teilten Oppenheimer u. Mitarbeiter¹⁴ weitere Befunde mit Kunststoffen an Ratten und Mäusen mit. Genuine Cellophanfilme erzeugten in etwa 36% der Fälle Sarkome, vorher mit Alkohol extrahierte Filme sogar in 45%. Der Alkoholextrakt war dagegen wirkungslos. Kontrollversuche, in denen Glasplättchen oder Watte implantiert waren, ergaben keinen Krebs. Diese Ergebnisse decken sich völlig mit den unsern. Vinylchloridfilme waren etwa ebenso wirksam wie Cellophanfilme, Polyäthylensfolien dagegen deutlich schwächer (13%), wie es nach den hier entwickelten Vorstellungen über die Bedeutung brückenbindungsfähiger Gruppen für die Wirksamkeit erwartet werden mußte.

* Abb. 4, s. Tafel S. 353a.

¹³ Briefl. Mitteilung und B. S. Oppenheimer, E. T. Oppenheimer u. A. P. Stout, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 79, 366 (1952).

TRANSLATION

from: German WB:vr

J. H. FOULGER, M. D. ^{Kai} # 52

CANCEROGENIC ACTION OF PLASTIC FILMS

(The research was made possible by the Deutsche Forschungsgemeinschaft)

By Hermann Druckrey and Dietrich Schmuhl

From the University Surgical Clinic of Freiburg i. Br.
(Director: Prof. Dr. E. Rehn)

+ (Naturforschung 7b, (1952), Received on April 2, 1952)

1. In agreement with Oppenheimer it is found that regenerated cellulose films are cancerogenic upon implantation in rats.
2. Pulverized glass wool did not produce cancer in control tests.
3. Pure, regenerated cellulose films made without addition and extracted with boiling benzene were just as cancerogenic as the commercial product.
4. The cancerogenic action of the films which was observed was compared with the "silicosis"-producing action of polymeric silicates and the cancer-producing action of asbestos, of bi-functional methylol amides, ethylene imines, epoxides and N-mustard gas compounds and attributed to the fact that cell proteins of functional importance are cross-linked with these linear macromolecules by residual valences (hydrogen bonds) and thus changed.
5. The cancerogenic activity of polyamide films which was accordingly to be expected, was actually noted on rats.

Upon implantation of small plates of the plastic "bakelite" under the skin of rats, Turner (F. C. Turner: J. nat. Cancer Inst. 2, 81, (1941)), observed the local production of sarcomas. For this reason, we investigated whether other plastics also have cancerogenic activity. Below, the results of the experiments commenced in 1949 carried out on a

LAWYERS' & MERCHANTS' TRANSLATION BUREAU
Carl V. Baruch (Translation Service Bureau) Wm. Baruch

Patent Dept 4-2930-2931

11 BROADWAY, NEW YORK 4, N. Y.

DUP 1141952

TRANSLATION

-2-

from:

total of 281 rats will be briefly reported on.

Rats of our inbred strains BD I and BD III in which, since 1937, sarcomas had never occurred spontaneously, were given several small plates of the size of a penny of commercial, regenerated cellulose (hydrocellulose) films, implanted under the skin or in the abdominal cavity. A total of 13 of the 50 rats surviving the age of one year developed local sarcomas (Figs. 1 to 3).

(we wish to express our thanks to Professor H. Hamperl of Marburg and Dr. W. Altmann of Freiburg for the histological diagnoses)

The same finding had previously been made by Oppenheimer (B. S. Oppenheimer and A. P. Stout, Transactions Ass. Amer. Physicians 1948, 343, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 67, 33 (1948)), who also observed sarcomas upon the implantation of cellulose films in rats. His results, which due to reasons over which we have no control, became known to us only two years ago, fully coincide with our results in all points.

The cancerogenic action of cellulose films which has thus been proven cannot be attributed to contaminations or additions for we found that extracts which were prepared from the films with boiling benzene were not cancerogenically active. On the other hand, the films previously extracted with benzene produced cancer (Fig. 2) in the same manner as

TRANSLATION

from:

-2-

the starting material and as films which were produced for this purpose from regenerated cellulose without any addition (Fig. 3). The cancerogenic action therefore is due to the polymeric hydrocellulose itself. The tumors occurred between the 190th and 600th day after the implantation. If the implantation was made under the skin, there generally occurred a single large cancerous node in the necrotic cavity of which the small plates were located (Fig. 1).

The rats that received the implantation of the small plates in the abdominal cavity, on the other hand, generally showed numerous smaller sarcomas which started from all places where the small plates might at some time have lain (Figs. 2 and 3). The latter themselves lay mostly free in the abdominal cavity upon dissection and did not appear to have undergone any change even after more than 15 months. The cancerogenic activity of the films must therefore be strong. For the producing of cancer there appears to suffice a period of direct contact which is substantially smaller than the latent period until the occurrence of the tumors.

In diet tests with comminuted film we have observed up to now after two years one case of lymphatic leukemia (lymphosarcoma) with malignant infiltrates in the lymph nodes, the liver, the spleen and the lung.

Control tests in which we implanted crushed glass wool in the abdominal cavities of twelve rats did not

TRANSLATION

-4-

from:

result in any tumor. Corresponding to general experimental experience, chronic mechanical irritation alone is therefore not cancerogenic. The cancerogenic action of the films must therefore be due to the substance of which the film is made.

The linear, macromolecular main valency chains of the cellulose are bound in the films by secondary valency forces into a micell association the order of which changes and is not defined. The films swell in water but solution in the body liquids is scarcely feasible. On the surfaces of the films on the other hand there are free binding forces by which, for instance, stains can be very firmly bound. The fact that fluorescent substances cannot be washed off from the films is used even to distinguish hydrocellulose films from films of other kinds (C. Sandór, Z. angew. Chem. 42, 1108, 1937).

Accordingly, the conclusion suggests itself that also linear cell proteins which come into sufficiently close contact in suitable orientation with the swollen film surface can be very firmly bound by the likewise linear macromolecules of the plastic, for instance by hydrogen bonds, and that in this manner the cancerous degeneration of the cells is brought about. Even a separation of individual plastic molecules bound in this manner to a cell protein from the surface appears feasible. A regeneration of the active

TRANSLATION

-5-

from:

surface would at the same time be connected with this.

Numerous recent observations speak in favor of such a mechanism. Earle (K. K. Sanford, W. R. Earle, E. Shelton, E. L. Schilling, M. M. Duchesne, G. D. Likely and M. M. Becker, J. nat. Cancer Inst. 11, 351, (1950)] found in vitro in tissue cultures which were grown on hydrocellulose films, a "spontaneous" canceration of normal cells, which was proven by re-transplantation of the cultures to similar animals. In accordance with the findings of Oppenheimer (loc. cit.) and ourselves, we believe it possible that the canceration observed is also in this case to be ascribed to the plastic films.

A similar mechanism of action must be assumed for the silicates producing silicosis [(R. Jäger, Kolloids-Z., 119, 165 (1950)]. Paper read before the Silicose Convention in Munster on October 19, 1949 entitled "Colloidal Chemical Considerations in Pneumoconiosis" contained in Jütten-Gärtner: "Die Staublungenerkrankungen", Darmstadt 1950 - "Staublungenforschung und Gewerbehygiene" edited by K. W. Jütten, Bundesarbeitsblatt 1951, No. 10). Monomeric and amorphous polymeric silicates do not produce silicosis but crystalline polymers do, doing this all the more rapidly and strongly the higher the order in the silicates (ibid). The charge pattern of the crystallite coincides strikingly with that present in collagen. Also in this case it is assumed probable that

TRANSLATION

from:

-7-

meric substances consisting of linear macromolecules.

The same mechanism of action has also become probable in accordance with very recent investigations for four other classes of substances having a "radiomimetic" action on cells and are cytotoxic as well as mutagenic and cancerogenic, namely methylol amides, ethylene imines, epoxides and the nitrogen-mustard gas compounds (Table 1) which change in vivo to ethylene imines or epoxides.

Some of these substances have been used for a long time in Germany for the processing of textiles. They bring about permanent changes of cellulose or protein fibers in the manner that they are bound by residual valences alongside the fibers or produce cross-lacings. Changes of nucleic acids were also observed in vitro with these substances [(D. T. Elmore, J. M. Gulland, D. O. Jordan and H. F. W. Taylor, Biochem. J. 42, 308 (1948)]. Upon acting on dividing cells, they produce visible abnormalities on chromosomes [(R. J. Goldacre, A. Loveless and W. C. J. Ross, Nature (London) 163, 667 (1949)] which correspond to the abnormalities noted after irradiation ("radiomimetic action").

A cancerogenic activity devolves predominantly on the bifunctional molecules, i.e. the bis-methylol amides, bis-epoxides, bis-ethylene imines and bis-chlorethyl-alkylamines [(F. S. Phillips, J. Pharmacol. exp. Therapeut 99, 281 (1950); J. A. Hendry, F. L. Rose and A. L. Walpole, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 6, 201 (1951)]; R. F. Homer.

TRANSLATION

from:

-8-

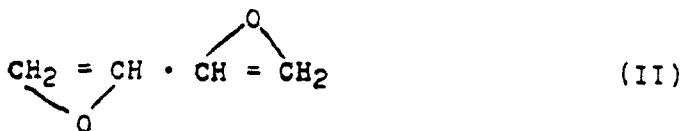
Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 6, 235, 357 (1951). These substances in vitro probably give radicals; in any event, they readily form linear polymers.

The cytotoxic, mutagenic and strikingly strong cancerogenic activity of substances of this type is attributed to the fact that the monomers form linear polymers in the body which in the same manner as was observed in vitro with cellulose, proteins and nucleic acids (D. T. Elmore, et al, loc. cit.), thereupon cross-link with functionally important proteins or nucleo-proteins of the cells which have the property of "duplicating", or connect onto them in length and thus change or block them irreversibly. [F. S. Phillips, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 99, 281 (1950); J. A. Hendry, F. L. Rose and A. L. Walpole, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 6, 201 (1951), J. A. Hendry, F. L. Rose, A. L. Walpole and R. F. Homer, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 6, 235, 357 (1951)]. The fact that such polymerizations can actually take place in the body, as also such which take place in vitro only with catalysts, was recently shown on the example of acrylamide, (G. Wilke, Naturwiss 38, 532, (1951)), i.e. a basic substance for important plastics. Acrylamide has not yet been examined as to its possible cancerogenic action. The simplest cancerogenic substance from this series is butadiene-d-epoxide (J. A. Hendry and co-workers, loc. cit.)

TRANSLATION

-9-

from:



The polymers of the most active substances of these series show intervals of 3.7 and 7.5 Å between the atoms capable of forming bridge bonds, which intervals correspond to those between the purine and pyrimidine nuclei respectively in nucleic acids. (J. K. Dixon, G. L. W. Christopher and D. L. Salley, Paper Trade J. 127, 455 (1948) J. A. Hendry and co-workers, loc. cit.). However, this is not strictly the case, but rather, substances having different interval values are also active. On the other hand, substances the polymers of which do not have any ability to form bridge bonds are not active. Thus it is probable that not only the presence of free residual valences, more precisely of π electron or proton donors, is essential for the said pharmacological actions, but also their spatial arrangement, for example their linear distance from one another in the polymers is also essential.

Hendry and co-workers discuss such mechanism of action also for the case of the cancerogenic aromatic hydrocarbons and amines (loc. cit.) at another place (H. Druckrey, D. Schmehl and P. Danneberg, Naturwiss, 1952, in press) we have shown that the properties of aromatic amines which determine their cancerogenic activity is identical in many points with the properties of dyestuffs which determine

TRANSLATION

-10-

from:

their "substantivity", i.e. their ability to be absorbed "directly" on linear cellulose fibers (Th. Vikkerstaff, "The Physical Chemistry of Dyeing" Oliver & Boyd, London, 1950). Such considerations appear of importance for pharmacology for the reason that the essential functional carriers in the cells, particularly those having "cuplicating" properties, are in all probability linear macromolecules (H. Staudinger, "Makromolekulare Chemie und Biologie", Deppf, Basel, 1947).

As prerequisite for the linkage at linear macromolecules of the cells, there must be assumed the presence of residual valency forces in the plastics. We therefore examined a polyamide film which, in accordance with this, would have to be active, as to its cancerogenic action, selecting for this purpose ϵ -Caprolactam films (III).

In the abdominal cavities of each of 9 rats there were implanted five pieces of film of the size of a penny. After 360 days, 6 animals were still living. 3 of them had by that time developed multiple, very malignant sarcomas which were spread over the entire abdomen (Fig. 4). The action corresponds fully to that of cellulose films and even appears to be stronger than the latter.

Hendry (loc. cit.) reports in a supplement to his latest work that caproethylene-imine (IV) which is very closely related to the ϵ -caprolactam polymer is strongly

TRANSLATION

-11-

from:

cancerogenic. Preliminary investigations with a few plastic textiles such as orlon, nylon, and perlon have up to now proven negative although the period of observation was more than 16 months. Inasmuch as these fabrics differed only in shape but scarcely chemically from the corresponding films, it must be deemed possible that also the mechanical injuring of cells by the sharp edges of the films plays a part in their cancerogenic action and possibly introduces same. In itself, the chronic mechanical irritation can, however, not produce cancer, as again showed by the negative results of our control experiments in which ground glass wool was implanted. The action of the substance of the films must, therefore, be the essential factor. Thus, the mechanism of this cancerogenic action of linear polymers must be similar to that obtained in the case of infection with Rous's sarcoma virus which also presupposes injury of the cells (Doerr, Bleyert and Schmidt, Z. Krebsforschg, 26, 256, (1932). The problems raised are subject to experimental answer.

In accordance with the presently available findings it is necessary that the use of polymeric plastics as plastic compounds in surgery be preceded by thorough testing by means of long duration tests on animals. The plastics found to be cancerogenic must not be used for this purpose.

Methylol amides



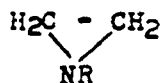
DUP 1141961

TRANSLATION

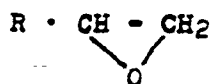
-12-

from:

Ethylene imines:



Epoxides:



N-Mustard Gas compounds:

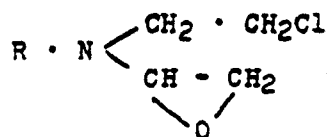
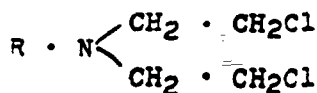
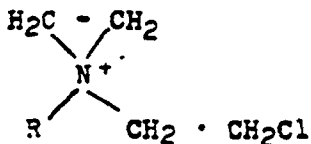
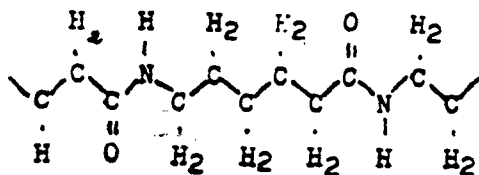
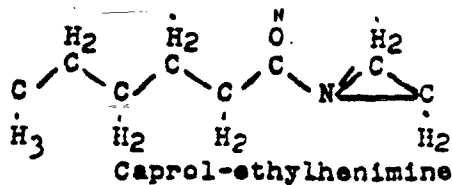


Table 1 - Cancerogenic Substances (According to Hendry, loc.cit.)



(III)

Fig. 4: Structure of the ε-Caprolactam-Polymers



(IV)

DUP 1141962

TRANSLATION

from:

-13-

Fig. 1: Single sarcoma after subcutaneous implantation of hydrocellulose film. Arrow shows position of the small disks (rat 2144 ♂)

Fig. 2: Multiple sarcomas (arrows) upon abdominal implantation of hydrocellulose film which had been previously extracted with boiling benzene (rat 1974 ♀).

Fig. 3: Multiple sarcomas (arrows) upon abdominal implantation of pure hydrocellulose film without additions (rat B 248 ♂).

Fig. 4: Extensive sarcomatosis of the abdominal cavity of a rat (2128 ♀) after abdominal implantation of ϵ -caprolactam film.

LAWYERS' & MERCHANTS' TRANSLATION BUREAU
Carl V. Barucha (Translation Service Barucha) Wm. Barucha
Est. 1908
PHONE DIgBY 4-2930-2931 11 BROADWAY, NEW YORK 4, N. Y.

DUP 1141963

TRANSLATION

from:

SUPPLEMENT TO THE PROOF:

Recently, Oppenheimer and co-workers⁺ reported further findings with plastics on rats and mice. Genuine cellophane films produced sarcomas in about 36% of the cases while films previously extracted with alcohols produced sarcomas in as many as 45% of the cases. The alcohol extract, however, was without activity. Control tests in which small glass plates or cotton was implanted did not produce cancer. These results coincide fully with ours. Vinyl chloride films had about the same activity as cellophane films; polyethylene films on the other hand were of noticeably weaker action (13%), as was to be expected on basis of the theories developed herein on the importance of groups capable of forming bridge bonds, on the activity.

+ Written communication and

B. S. Oppenheimer, E. T. Oppenheimer and A. I. Stout
Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 79, 366, 1952.

DUP 1141964

LAWYERS' & MERCHANTS' TRANSLATION BUREAU
Carl V. Barucha (Translation Service Bureau) Wm. Barucha
Est. 1908
PHONE DIXIE 4-2930-2931 11 BROADWAY, NEW YORK 4, N. Y.