

Journal for Cancer Research, Vol. 62, p. 564 - 567 (1958)

1958

#17
143

From the laboratory (director; Prof. Dr. H. Druckrey) of the Chirurgic University Clinic (Director: Prof. Dr. H. Krauss) Freiburg im Breisgau and of the Pathological Institute of the University of Bonn (Director: Prof. Dr. H. Hamperl)

Cancerogenous Effect of Asbestos in Implantation in Rats⁺

By

Dietrich Schmähl

With 3 text illustrations

(Received August 19, 1958)



The causal connection between "asbestosis" and the appearance of lung cancer among humans is today considered to be proven (Lynch and Smith; Nordmann; Wedler, Hueper, Weiss; Böhlig and Jakob). According to Nordmann about 20% of all persons suffering from asbestosis later on have lung cancer. The latent period is supposed to be about 15 to 20 years.

There are only few experimental efforts concerning any cancerogenous effect of asbestos. Nordmann and Sorge in 1941 reported on experiments with mice which were exposed to asbestos dust. About 20% of the animals suffered from lung cancer. In contrast to the positive result, tests of Hueper (1955) on rats, in which asbestos was implanted in the femur marrow, were negative. None of the experimental animals developed a tumor.

In the course of our investigations concerning cancer pro-

⁺ The work was made possible by the German Research society.

duction by macro-molecular substances we have also investigated asbestos. Below we shall briefly report on the results of these experiments which were begun in 1953.

Methodology

The experiments included a total of 39 rats of both sexes from our pure stock BD IV. At start of the experiment they were about 100 days old. Food consisted of a mixture of kitchen waste, fortified with vitamins, proteins, fats, and salts. Water was given ad libitum. The animals were observed until their spontaneous death. After thorough section there took place a histological examination in case of suspicious findings.

We implanted the asbestos in two different ways. One involved pure asbestos fibres, like those used for filtering purposes, and the other mineral asbestos. Initially the asbestos fibers were loosened and cut to a length of 0.5 - 1 cm. In 21 rats 150 mg each of these asbestos fibers were implanted subcutaneously and intraperitoneously. In the second experimental group mineral asbest of the same dosage was implanted in 18 animals. This type of asbestos is fragile and it was implanted in small, long pieces of about 0.2 cm length.

Results

The implantation was tolerated by the animals without acute damage. Only in 2 cases there developed after the implanting of the asbestos fibers fistulas at the abdominal operation scar, but they healed with sulfonamide powder treatment. The medium life expectancy of the animals in the first series was 900 days and in the second 720 days. Thus it was roughly within the normal range.



22 months after the implantation of the fibrous asbestos there occurred in one rat a swelling which emanated from the implantation located within the network. The histological examination produced a spindle cell sarcoma which was in some areas mucuous, and forming fibers. At that time, of the 21 animals being used, 10 were still alive. 5 additional ones among the group in the subsequent period developed malignant tumors, and in particular a fibro-sarcoma, which had grown around the

Ill. 1. 21173. Subcutaneous grown spindle cell sarcoma 27 months after the implantation of fibrous asbestos.

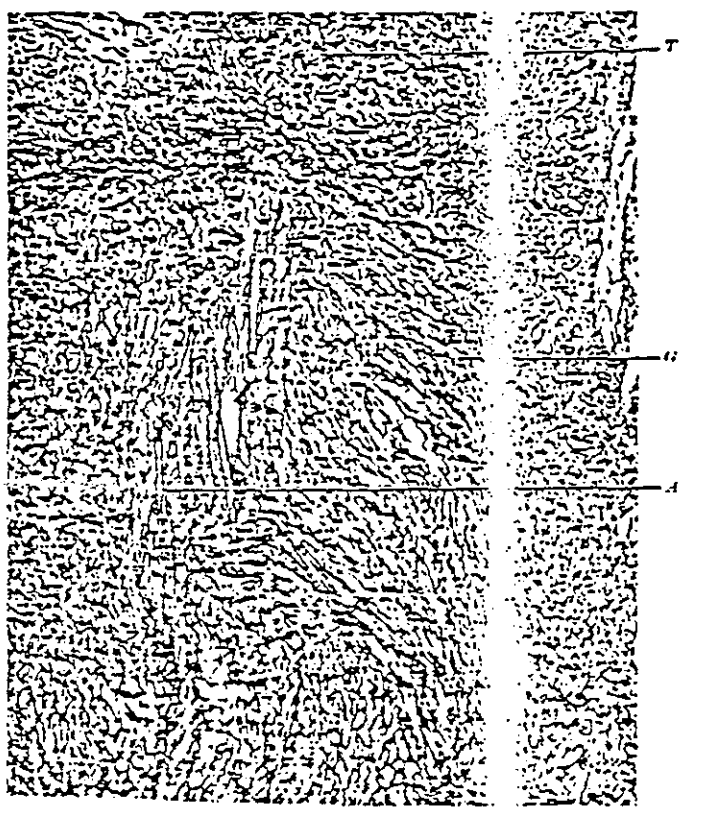
intraperitoneal implantation, with metastases in the pericard and in the pleura, and further, a spindle cell sarcoma, emanating from the network, with metastases in the liver and spleen, in the kidneys and axillary lymph glands, and finally 3 further

spindle cell sarcomas which had arisen around the subcutaneous implantation (Ill. 1) and had not metastasized. In another rat we observed in the stomach cavity a mucuous fibroma, which had grown together with the stomach wall.



Ill. 2. Deposit of mineral asbestos surrounded by a foreign body granulation tissue and swelling tissue. Z = crumbly masses in central hollow space. A = smaller asbestos deposits in fibrous binding tissue. G = foreign body granulation tissue. T = swelling tissue.

The yield of malignant tumors thus amounts to 6 out of 17 animals. With 3 rats the swellings arose around the intraperitoneal implantation, and with the 3 others in the subcutis at the implantation point. It appears especially interesting that the sarcomas which had come about, had without exception metastasized, but not the ones grown subcutaneously. The latent period up to the appearance of tumors, after implantation amounted to 27 ± 4 months, but it was so long that the swellings occurred only at an advanced age among the animals.



Ill. 3 Asbestos fibers enclosed in hyaline binding tissue (A); it in turn surrounded by a granulation tissue (G) with penetrating tumor tissue (T)

We had similar results with a second experimental group, as in the case of the animals who had received an implant of mineral asbestos. The first swelling in this instance came already 15 months after implantation in the stomach area. This was a case of a hemorrhagic tumor, probably emanating from the pancreas which had metastasized in the thymus and in the side kidneys. Histologically the swelling turned out to be a large-cell sarcoma. Among the 12 rats still living at this time, another 4 developed spindle cell sarcomas, which had all originated locally, and specifically with 2 animals around the intraperitoneal and with 2 animals around the subcutaneous implant. Here, too, the implanted asbestos could be proven in the tumor. The yield of 5 malignant tumors among 15 surviving rats is practically the same as in the experimental series with the asbestos fibers, and equally the latent period of $21 \pm$ months.

Frequently it was possible to prove the asbestos fibers in the midst of the tumor tissue. Histologically this provided in each instance fundamentally the same picture, regardless whether it involved fibrous asbestos or mineral asbestos; in larger deposits one finds a central hollow space which is filled by crumb-like masses of asbestos (ill. 2 Z). The granulation tissue surrounding it encloses toward the periphery progressively smaller foci of asbestos (ill. 2 A), until in the end it involves only individual thread-like asbestos fibers which have been broken apart. In the farthest centrally located segments, the granulation tissue is poorer in vascular terms and richer in fibers (ill. 2 G). The asbestos fibers are then located in

individual bundles in the low-core hyalinous binding tissue (ill. 3 A). Further toward the periphery, the granulation tissue becomes richer in cells (ill. 2, 3 G), and it also contains numerous multi-core giant cells around the asbestos fibers. Only outside this zone there begins then the area of the swelling-type cell growth (ill. 2, 3 T).

Discussion

The results of the tests at hand show that in rats asbestos leads to the development of tumors after intraperitoneal and subcutaneous implantation. This once again proves that a substance which produces cancer in humans also brings about the same effects in experiments with animals.

The effect mechanism of cancer production of such implantations is still unclear. In his investigations concerning the creation of tumors through foils of artificial substances and metals, Nothdurft came to the conclusion that it largely depends on the form and magnitude of the implanted material. Foil-type implants produced the largest yields of tumors in his experiments, whereas the same material in the form of powder or fibers produced virtually no cancer. Probably in these cases the origin of tumors can be based on an unspecific, mechanical effect of the implants, whereas their chemical nature appears not to play a determining role, insofar as the material cannot be metabolized within the organism. However, in some cases chemical effects may also come under consideration, for example with metals. In the meantime Druckrey, Hamperl, and Schmähl were able to show that after intraperitoneal injection metallic mercury can likewise

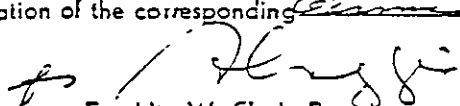
lead to sarcomas, although it is formless and is divided into small and very small droplets. Thus the unspecific mechanical effect recedes in this instance. The present tests show that asbestos can cause cancer also when implanted in the form of fibers and small crumbs. In the case of human asbestosis, lung cancer is caused even by the finest asbestos dust, which had also led to lung cancer in mice in the tests of Nordmann and Sorge. On the other hand, my own comparative tests, where other silicates, such as augite and tremolites, were implanted in the same form of small crumbs in rats, led to tumors in only a very few cases. Accordingly, the creation of tumors in these experiments with asbestos cannot be based on a solely mechanical and thus unspecific effect, but appears to contain, after all, yet other factors.

Also remarkable are the purely local relationships between asbestos and tumor, which allow the drawing of certain conclusion: about the hystogenesis of the tumor in question. Around the location of the maximum "concentration" of the asbestos fibers, i.e. the center of the implantation, we only find a hyaline binding tissue capping, which evidently represents the remainders of the earliest reaction of the organism. Toward the periphery, where the asbestos has been blown apart into individual needles and threads, it is possible to prove a reaction rich in cells, fresh or still under way, with a transition to sarcomatose swelling growth which is almost unnoticeable at many points. We therefore believe we are entitled to conclude that the sarcoma development stems from this foreign body reaction, smoldering along around the central focus.

Summary

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

I certify that the staff member who translated the foregoing is thoroughly familiar with the document in English languages and that it is a true and complete translation of the corresponding document.


Franklin W. Clark, President

Language Service Bureau, Inc.
Dupont Circle Building
Washington, D.C. 20036

1958

Postverlagsgesellschaft

LIBRARY
JAN 11 1958
FRIEDRICH-SCHLÖSSER

ZEITSCHRIFT FÜR KREBSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG VON

K. H. HAER
HEIDELBERG

C. KAUFMANN
KÖLN

H. LETTÉ
HEIDELBERG

H. MARTIUS
GÖTTINGEN

HERAUSGEGEBEN

VON

G. DOMAGK UND H. HAMPERL
WUPPERTAL-ELBERFELD BONN

62. BAND, 5. HEFT

MIT 20 TEXTABILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 5. DEZEMBER 1957)

Handwritten signature



PRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN / MÜNCHEN

1958

aus dem Laboratorium (Leiter: Prof. Dr. H. BRUCKMAY) der Chirurgischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. H. KRAUSE) Freiburg i. Br. und dem Pathologischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL)

Cancerogene Wirkung von Asbest bei Implantation an Ratten*

Von

DIETRICH SCHMAHL

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. August 1958)

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

Experimentelle Arbeiten über eine cancerogene Wirkung von Asbest liegen nur wenige vor. NORDMANN und SORGE berichteten 1941 über Versuche an Mäusen, die Asbeststaub angesetzt worden waren. Etwa 30% der Tiere erkrankten an Lungenkrebs. Im Gegensatz zu diesem positiven Ergebnis verliefen Untersuchungen von HUEPER (1955) an Ratten, denen Asbest in das Femurmark implantiert worden war, negativ. Keines der Versuchstiere entwickelte einen Tumor.

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

Methodik

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

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

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

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

Summary

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

Literatur

- GREEN, D. E., and F. G. OGSTON: The mechanism of the reaction of adrenochrome with molecular oxygen. *J. Biol. Chem.* 23, 1933 (1935); 30, 629 (1936). — HARRIS, J.: The chemistry of adrenochrome and its derivatives. *J. Chem. Soc.* 1950, 2, 1276—1282. — HEISE, E., W. LÜHRS u. O. NEUNHOFFER: Über den Einfluß von Dehydroascorbinsäure auf den Tumorstoffwechsel. *Z. Krebsforsch.* 1958 (im Druck). — KISCHEL, B.: (1) Die Autokatalyse der Adrenalinoxydation. *Biochem. Z.* 220, 84, 92 (1930). — (2) Die Omegakatalyse der oxydativen C-Bruchspaltung. *Biochem. Z.* 236, 330 (1931). — LETTÉ, H., P. MARQUARDT u. E. G. W. Weitere Untersuchungen über die zellteilungshemmende Wirkung von Adrenalin und Derivaten. *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 291, 99—103 (1952). — SARGENT, O.: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin 1926.

Prof. Dr. WALTER LÜHRS, Deutsche Akademie der Wissenschaften,
Geschwulstambulanz, Berlin-Buch

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

Ergebnisse

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

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

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



Abb. 1. 21178. Subcutan gewachsenes Spindelzell Sarkom 27 Monate nach Implantation von faserförmigem Asbest.

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

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

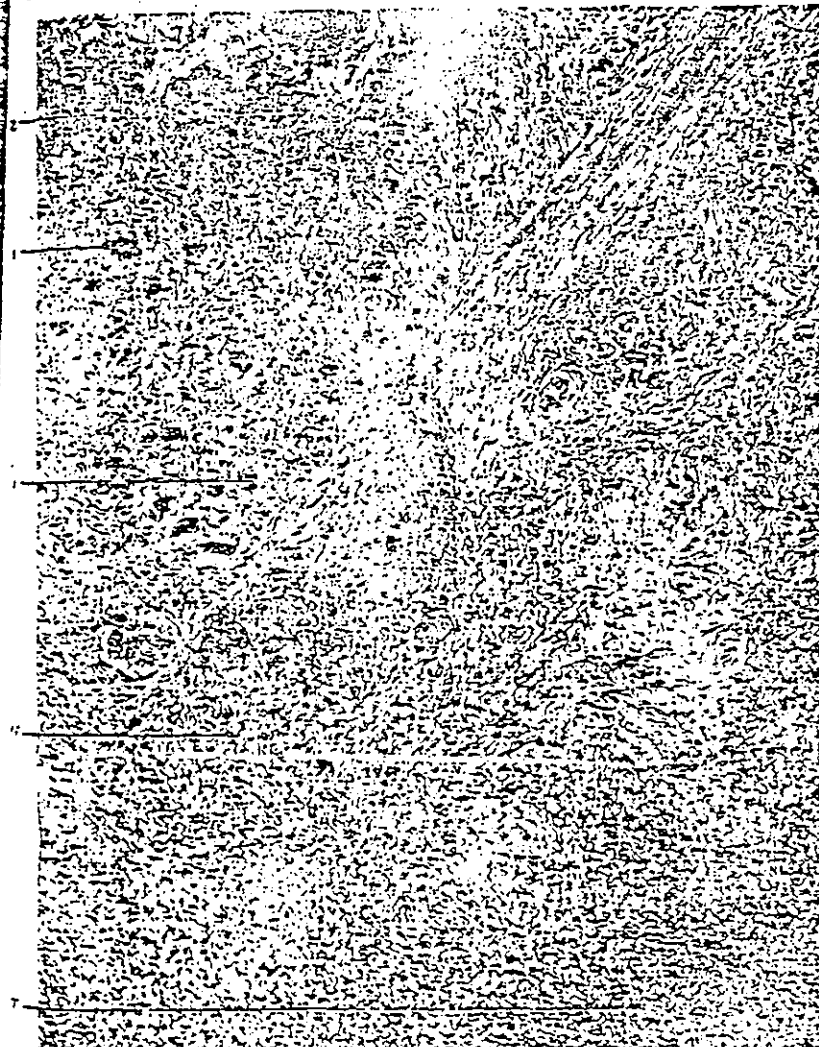


Abb. 2. Depot mineralischen Asbestes, umgeben von einem Fremdkörpergranulationsgewebe und Geschwulstgewebe. Z bröcklige Massen im zentralen Hohlraum. A kleinere Asbestdepots in fibrösem Bindegewebe. G Fremdkörpergranulationsgewebe. T Geschwulstgewebe

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

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



Abb. 3 Asbestfasern in hyalinem Bindegewebe eingezirkelt (A), dieses umgeben von einem Granulationsgewebe (G) mit eindringendem Tumorgewebe (T).

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

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

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

Diskussion

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

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

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

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

Zusammenfassung

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

Summary

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

Literatur

BOHLE, H., u. G. JACOB: Neuere Gesichtspunkte über den Lungenkrebs der Asbestarbeiter. *Dtsch. med. Wschr.* 1946, 231. — DRUCKREY, H., H. HANSEN u. D. SCHMÄHL: Cancerogene Wirkung von metallischem Quecksilber. *Z. Krebs-*

wech. 61, 511 (1957). — HULTER, W. G.: Recent developments in environmental cancer. Arch. Path. (Chicago) 58, 390, 1957, 545 (1954). — Experimental studies in animal carcinogenesis. J. nat. Cancer Inst. 15, 113 (1955). — LYSCH, K. M., and W. A. SMITH: Pulmonary fibrosis carcinoma of lung in asbestosis-silicosis. Amer. J. Cancer 24, 56 (1935). — NORDMANN, M.: Lungenasbestose und Lungenkrebs. 8. internat. Kongr. Unfallmed. u. Berufskrankheit, 1939. — NORDMANN, M., u. A. SORGE: Lungenkrebs durch Asbeststaub im Tierversuch. Z. Krebsforsch. 51, 168 (1941). — NOTHDMERT, H.: Experimentelle Sarkomauslösung durch eingeheilte Fremdkörper. Strahlentherapie 100, 192 (1956). — WEDLER, H. W.: Asbestose und Lungenkrebs. Dtsch. med. Wschr. 1948, 575. — WEISS, A.: Pleuratrebs bei Lungenasbestose, in vivo morphologisch gesichert. Medizinische 1953, Nr. 3.

Dr. DIETRICH SCHMÄHL,

Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik, Freiburg i. Br.