

(Aus der I. Medizinischen Univ.-Klinik, Berlin, Charité [Direktor: Prof. Dr. *Siebeck*] und dem Pathologischen Institut der Universität Berlin, Charité [Direktor: Prof. Dr. *Rössle*].)

Beitrag zum Berufskrebs der Asbestarbeiter.

Von

Dr. A. J. Linzbach und Dozent Dr. H. W. Wedler.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 1. Februar 1941.)

Klinischer Teil.

Von Dozent Dr. H. W. Wedler.

Es handelt sich bei unserer Beobachtung um einen bei seinem Tode fast 61jährigen Asbestarbeiter (Th.), der von 1921—1939 in einer Berliner Asbestfabrik beschäftigt war. Die ersten 3 Jahre spielte sich seine Tätigkeit in der staubreichen Aufbereitungsabteilung ab, während er später ohne Unterbrechung in der Gummiabteilung arbeitete, wo er kaum noch mit Asbeststaub in Berührung kam. Schutzmaßnahmen wurden besonders am Anfang seiner Berufstätigkeit nicht angewandt. Er sagte selbst über diese Zeit: „Wir haben damals den Staub geschluckt.“ Er mußte bereits nach 3 Jahren seinen Arbeitsplatz wechseln, weil er Atemnot bemerkte. Diese stellte sich zunächst ganz schleichend ohne Husten und Auswurf nur bei Belastungen ein. Später gesellten sich Hustenreiz und etwas zäher Auswurf hinzu. Die Beschwerden waren bei feuchtem Wetter stärker als an heißen und trockenen Tagen. Die Atemnot war von Anfang an mit einem dumpfen Schmerz vorn auf der Brust verbunden. 1925 wurde bei ihm eine trockene Rippenfellentzündung festgestellt, die Veranlassung zu einer Verschiebung nach Flinsberg gab. Seit dieser Zeit war er mit längeren Unterbrechungen die ganzen Jahre wegen seiner Lungenbeschwerden in ärztlicher Behandlung. 1936 machte er in Swinemünde eine weitere Kur. Wir sahen ihn zum ersten Mal anlässlich einer Serienuntersuchung ambulant im Februar 1938, später im Februar und November 1939 und behandelten ihn schließlich stationär vom 20. 2. bis zu dem am 10. 6. 40 eingetretenen Tod.

Von seiner sonstigen Vorgeschichte sei noch kurz erwähnt, daß in seiner Familie keine Lungenleiden oder erbliche Krankheiten vorgekommen sein sollen. Er hat 5 gesunde Kinder. 1902 verlor er durch einen Unfall das Endglied des linken Mittelfingers. 1924 hatte er einen Nervenzusammenbruch. Er diente aktiv und nahm 4 Jahre am Weltkrieg als Frontsoldat teil. Damals zog er sich eine Go. zu. Staubarbeiten hat er sonst nie verrichtet.

Als wir ihn 1938 das erste Mal sahen, klagte er über starke Atemnot bei leichten Belastungen, Druck vorn auf der Brust, heftigen Hustenreiz,

der besonders morgens bis zu halbstündlichen Anfällen zum Teil mit Erbrechen führte, und etwas zähen, sich schwer lösenden Auswurf, der nie Blut enthielt, gelegentliche Nachtschweiß und schlechten Appetit.

Er wog damals bei 1,71 m Größe 60 kg, sah alt und leidend aus. Kräftige Muskulatur, wenig Fettpolster. Während der Untersuchung häufig Hustenreiz, Ruhedyspnoe (bis 32 Atemzüge in der Minute), keine Cyanose, keine Zeichen einer Kreislaufstörung. Bindehäute reizlos. Rachenring entzündlich gerötet. Mundatmer. Brustkorb symmetrisch gebaut in leichter Inspirationsstellung. Schlechte Dehnbarkeit bei der Atmung (3 cm). Untere Lungengrenzen an normaler Stelle, nur mäßig verschieblich. Hypersonorer Klopfeschall, der unten besonders rechts etwas abgeschwächt war. Atemgeräusch im ganzen leise, in der Bifurkationsgegend hinten mit einigen zäh-bronchitischen Geräuschen untermischt. Über den abhängigen Teilen beiderseits feines Knistern, das rechts auch zarte Reibegeräusche enthielt. Vitalkapazität 1,3 Liter. Der zäh-schleimige, grauweißliche Auswurf enthielt Asbestkörperchen, aber keine Tuberkelbacillen. Herzbefund regelrecht, Puls 80, regelmäßig. RR 155/90. Arterienrohr rigide. Bauchorgane und Nervensystem o. B. Keine Asbestwarzen, die er früher gehabt haben wollte. Der linke Mittelfinger war zur Hälfte abgesetzt. Urin o. B. Normales EKG. Im Blutbild leichte Linksverschiebung ohne Leukocytose. Blutsenkung: 30/64.

Röntgenbild: Zwerchfell- und Herzgrenzen ganz unscharf. Vergrößerte Hili. Stellenweise zu groben wolkigen Fleckschatten zusammenfließende, sehr dichtstehende Streifung und Fleckung der abhängigen Lungenteile. Bevorzugung der herznahen Abschnitte. Emphysem besonders rechts oben und in der Sinusgegend. Herz nicht vergrößert. Asbestose (II) bis III.

Es handelte sich damals schon um eine klinisch schwere Asbestose.

Im Februar 1939 hatten sich seine Beschwerden noch verstärkt. Er hatte jetzt dauernde schneidende Schmerzen vorn in der Brust, die bei Anstrengungen unerträglich wurden. Husten und Atemnot hatten noch zugenommen. Er war jetzt nicht mehr in der Lage zu arbeiten. Objektiv bot er wieder starke Ruhedyspnoe und Reizhusten, mußte beim Sprechen wegen Luftmangel oft absetzen. Keine Cyanose oder Dekompensationszeichen. Der Brustkorb war nur noch um 2 cm dehnbar. Die Atemhilfsmuskeln sprangen frühzeitig an. Die unteren Lungengrenzen waren kaum $\frac{1}{2}$ Querfinger verschieblich, standen aber nicht tief. Die Dämpfung über den abhängigen Lungenteilen hinten hatte zugenommen. Der Auskultationsbefund war praktisch unverändert. Vitalkapazität 1 Liter. Herzbefund einschließlich EKG normal; Puls 90, regelmäßig. RR 150/70. Übrige Untersuchungsergebnisse unverändert. Im Urin etwas Eiweiß und Urobilinogenvermehrung. Blutsenkung 44/69. Röntgenbefund: Das Zwerchfell steht nicht besonders tief, ist sehr schlecht beweglich, ganz unscharf begrenzt und vielfach ausgezogen. Schmale Randverdichtung

beiderseits an der unteren Brustwand (Schwarte). Die früheren Verdichtungen im Lungengewebe waren noch intensiver geworden (Abb. 1).

Th. wurde auf diesen Befund hin die Vollrente wegen Berufskrankheit zugesprochen.

Im November 1939 konnten wir ihn am *Knippingschen* Stoffwechselapparat mit folgendem Ergebnis untersuchen: Atemfrequenz in Ruhe 27, Atemtiefe 300—500 cem, Vitalkapazität: 1000 cem, Sauerstoffaufnahme bei Luftatmung und in Ruhe 166 cem, bei Sauerstoffatmung 193 cem, Atemgrenzwert 36,5 Liter, Atemzeitquotient 1 : 1, Sauerstoffaufnahme

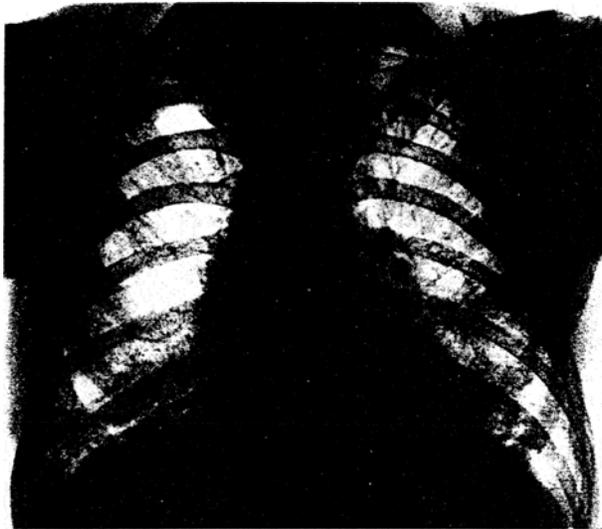


Abb. 1. (20. 2. 39.) Asbestose III. Dichte basale Fibrose ohne Anhalt für Tumor.

bei einer Arbeitsleistung von 30 Watt unter Luftatmung 445 cem, unter Sauerstoffatmung 585 cem, dabei 17,5 Liter Atemminutenvolumen.

Urteil: Deutliche respiratorische Insuffizienz in Ruhe und bei leichter Arbeit. Maximale Einschränkung der Vitalkapazität und sehr niedriger Atemgrenzwert¹.

Zur klinischen Aufnahme kam er am 20. 2. 40, weil besonders die Schmerzen in der Brust noch zugenommen hatten. Er lokalisierte sie jetzt hinten in die rechten unteren Lungen- und Brustkorbpartien. Sie wurden neuralgieartig geschildert und waren von Bewegungen und Husten abhängig. Atemnot und Hustenreiz hatten sich gleichfalls verstärkt. Ihm war aufgefallen, daß der Auswurf jetzt manchmal rötlich gefärbt war. Er fühlte sich sehr hilflos, hatte keinen Appetit und lästigste Nachtschweiße.

¹ Roemheld, Kempf, Wedler: Atemkurven, vgl. Dtsch. Arch. klin. Med. 186, 58, 59.

Er sah sehr elend, blaß und reduziert aus. Sein Gewicht war allerdings gegen früher nicht heruntergegangen. Die Ruheatmung war beschleunigt und von häufigem Hustenreiz gestört. Keine Dekompensationszeichen des Kreislaufes. Zunge stark belegt. Der Lungenbefund hatte sich klinisch gegen die letzten Erhebungen nur insofern geändert, als jetzt über dem rechten Zwerchfell hinten unten eine etwa handbreit hohe, intensive Dämpfung bestand, in deren Bereich das Atemgeräusch und der Stimmfremitus fehlten. Diese Stelle war umschrieben druck- und klopfempfindlich. Röntgenologisch sah man in der im übrigen gegen

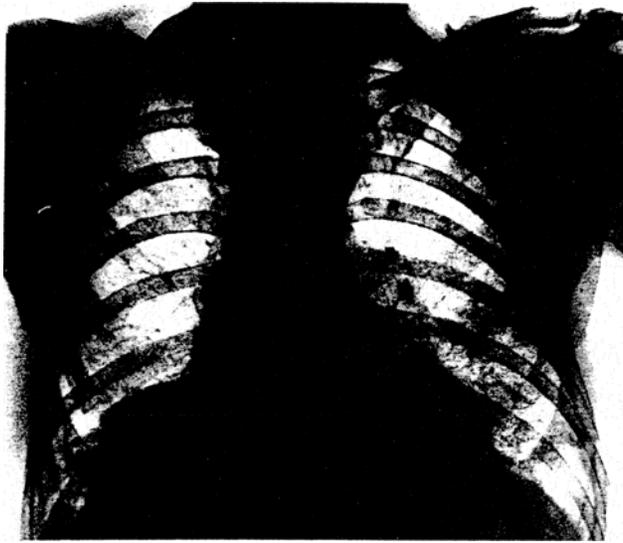


Abb. 2 (21. 2. 40). Kinderfaustgroßer Tumor medial über dem rechten Zwerchfell.

die letzte Untersuchung sonst nicht merklich veränderten Lunge hinten unten über dem rechten Zwerchfell eine bisher nicht vorhandene, ziemlich scharf abgegrenzte, kinderfaustgroße, intensive, fast homogene Verschattung (Abb. 2). Sonst war der körperliche Untersuchungsbefund mit wenigen Ausnahmen wie früher. Th. hatte fortlaufend Temperaturen zwischen 37 und 38,5°, er schwitzte besonders nachts sehr stark und klagte ständig über Hustenreiz und Brustschmerzen. Im Blutbild bot er eine leichte Leukocytose mit Linksverschiebung. Senkung 70/117. RR 105/70. Im Urin leichte Eiweißausscheidung. Auswurfmenge anfangs gering, schleimigetrig ohne Blutbeimengungen. Keine Tuberkelbacillen. Vereinzelt Asbestkörperchen.

Der weitere Verlauf war durch einen fortschreitenden allgemeinen Kräfteverfall, fast ständige Temperaturen, starke Brustschmerzen und eine allmähliche Größenzunahme der röntgenologisch nachweisbaren Verschattung im rechten Unterfeld ausgezeichnet. Im März vermehrte

sich der Auswurf, er bekam jetzt zeitweilig typisch himbeergeleeartiges Aussehen. Im Mai machten sich im Röntgenbild bereits einige Aufhellungsbezirke in dem früher dichten Schatten über dem rechten Zwerchfell bemerkbar (Abb. 3). Am 7. 6. entleerte Th. plötzlich große Mengen (250 ccm) eines stinkenden, eitrig-blutigen Auswurfes, in dem elastische Fasern gefunden wurden. Tumorzellen waren nicht zu erkennen. Gleichzeitig ließen sich klinisch rechts hinten unten die Symptome einer Höhlenbildung nachweisen. Die Dämpfung hatte sich zum Teil aufgehellt. Im Röntgenbild sah man jetzt an dieser Stelle eine große Kaverne mit

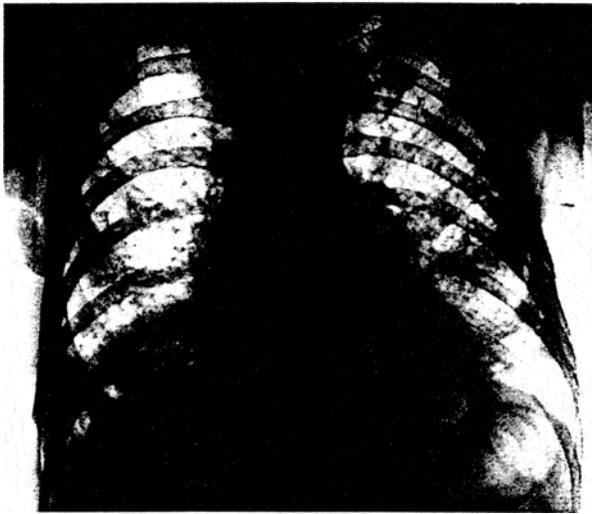


Abb. 3 (6. 6. 40). Verschiedene Aufhellungsherde in dem zerfallenden Tumor.

breitem Flüssigkeitsspiegel. Gleichzeitig konnte man über beide Lungfelder verstreut zahlreiche, weich gezeichnete, bis pfennigstückgroße Fleckschatten bemerken, die als bronchopneumonische Herde zu deuten waren (s. Sektionsbefund). In der Zeit vom 7.—10. 6. stieg die Temperatur bis 40° an; die Auswurfmenge hielt sich um 200—250 ccm in 24 Stunden. Th. verfiel zusehends. Über beiden Lungen hörte man diffuse, meist grobe, feuchte Rasselgeräusche. Unter zunehmender Somnolenz und Kreislaufschwäche starb er am 10. 6. 40. Er hatte, solange er gewogen werden konnte, 10 kg abgenommen. Die Blutsenkung war auf 96/130 gestiegen; im Blut hatte sich eine mäßige Anämie entwickelt (Hb. 70%, Ery. 3,7 Mill.).

Diese Beobachtung eines Lungenkrebses bei Asbestose ist neben der genauen anatomischen Durchuntersuchung auch klinisch bemerkenswert, weil die Krankheit in ihrem Verlauf längere Zeit beobachtet und eingehend studiert wurde.

Th. war in den letzten 18 Jahren seines Lebens Asbestarbeiter. Dabei war er nur die ersten 3 Jahre seiner Tätigkeit einer starken Staubeinwirkung ausgesetzt. Er hatte danach schon damals leichtere Beschwerden, die wahrscheinlich — wie es in diesen Zeiten, als man die Asbestose noch nicht kannte, fast regelmäßig der Fall war — den Verdacht auf eine Tuberkulose erweckten. Das eigentlich schwere Krankheitsbild der Asbestose hat sich erst ganz allmählich schleichend entwickelt und in den letzten 2—3 Jahren erheblich verschlimmert. Wir besitzen von Th. aus den Jahren 1934—1940 eine Reihe von Filmen, aus denen man klar die fortschreitende Entwicklung der Lungenfibrose erkennen kann. Insofern bietet diese Beobachtung ein sehr typisches Beispiel dafür, daß ein einmal in die Lunge aufgenommenes Asbeststaubdepot auch noch nach vielen Jahren zu einer progredienten Erkrankung führen kann. Klinisch hat sich die zunehmende Lungenstarre gut verfolgen lassen. Die genaue Untersuchung am *Knippingschen* Stoffwechsellapparat hat im November 1939 eine hochgradige respiratorische Insuffizienz aufgedeckt. Es ist bemerkenswert, daß auch in diesem Falle wieder eine Rechtsinsuffizienz des Herzens klinisch nicht nachweisbar war. Selbst das EKG versagte. Th. ist schließlich auch nicht an einer Herzinsuffizienz, sondern an den Folgen des zerfallenden Tumors mit Bronchopneumonie gestorben. Dennoch waren anatomisch jedenfalls die Zeichen einer chronischen Mehrbelastung des rechten Herzens vorhanden.

Darüber hinaus konnte bei Th. bereits am Krankenbett mit größter Wahrscheinlichkeit die Diagnose auf einen Lungenkrebs gestellt werden. Wir können seine Entwicklung ziemlich genau verfolgen. Auf dem Röntgenbild vom Februar 1939 (Abb. 1) ist an der Stelle des späteren Tumors außer der auch sonst in der Umgebung vorhandenen Fibrose noch nichts wahrzunehmen. Im November 1939 war bereits eine gewisse Verdichtung zu sehen, die aber bei der allgemeinen Verschwärtung der Lunge und dem Sitz in unmittelbarer Nachbarschaft des Zwerchfells als Schwieler gedeutet wurde. Der Tumor ist dann bis zum Juni 1940 etwa mannsfaustgroß geworden. Man kann danach seine ungefähre Wachstumszeit vom Beginn der röntgenologischen Nachweisbarkeit bis zum Zerfall auf etwa 1 Jahr schätzen. Auch hier liegt wieder — wie bei den meisten anderen Beobachtungen von Lungenkrebs bei Asbestose — zwischen dem Abschluß der eigentlichen Staubarbeit und der Entwicklung des Krebses eine längere Zeitspanne, die etwa 15 Jahre ausmacht.

Da Th. bei seiner Klinikaufnahme fieberte und entzündliche Reaktionen im Blute bot, konnte man anfangs auch an einen bronchopneumonischen Herd denken, zumal diese Komplikation wenigstens gegen Ende der Asbestose nicht ganz selten vorkommt. Für einen Tumor sprachen aber auch die gleich anfangs deutlichen Zeichen einer umschriebenen Atelektase. Ungewöhnlich für die Asbestose und auch bei einer Pneumonie schwer zu verstehen, waren die sehr starken neuralgiformen Schmerzen

im Bereich des unteren Brustkorbes rechts. Sie erklären sich durch eine feste Verwachsung des Tumorgebietes mit der Brustwand (s. Sektionsbefund). Sehr beachtlich ist ferner das Verhalten des Auswurfes. Wir haben immer wieder gesehen, daß die Asbestosekranken kein Blut im Auswurf haben. Th. hatte gleichfalls früher nie Blut darin beobachtet. Erst vor der Klinikaufnahme war es ihm aufgefallen. Wir konnten dann auch bald typisches Himbeergeleesputum bestätigen.

Das Leiden wurde durch den Zerfall der Infiltration und eine anschließende agonale Bronchopneumonie mit diffusen kleinen Herden beschlossen.

Die Blutsenkung hatte konstant zugenommen und sich eine leichte Anämie entwickelt.

Auch der Blutdruck ging seit 1938 immer mehr herunter, was bei schwerer Asbestose öfter beschrieben wurde.

Pathologisch-anatomischer Teil.

Von Dr. A. J. Linzbach.

Seit der Arbeit von *Nordmann* aus dem Jahre 1938 wissen wir, daß die Asbestosis der Lungen unverhältnismäßig oft mit der Entwicklung eines Bronchialcarcinoms verbunden sein kann. Schon früher waren in England sowie in Amerika einige Fälle von gleichzeitigem Vorkommen von Krebs und Asbestose beschrieben worden (*Gloyne, Lynch* und *Smith, Egbert* und *Geiger*). Nach *Nordmann* zählte man bis 1938 in Deutschland von 12 veröffentlichten obduzierten Asbestosisfällen 2 Carcinome, in England von 12 obduzierten 3 Krebsfälle. Neuerdings sollen aber nach *Nordmann* durch *Gloyne* 3 weitere Fälle in England hinzukommen, sowie nach *Wedler* in Deutschland noch ein weiterer Fall, der in Bergedorf von *Bohne* beobachtet worden ist und durch Obduktion und histologische Untersuchung bestätigt sein soll. Im ganzen ergeben sich somit, einschließlich unseres eigenen Falles, 12 Krebsfälle bei Asbestose.

Wenn man die relative Seltenheit der Asbestose berücksichtigt, so liegen diese Zahlen recht hoch im Vergleich mit dem sonstigen Vorkommen von Lungenkrebs oder sogar gleichzeitigem Vorkommen von Lungenkrebs bei anderen Koniosen, ausgenommen den Schneeberger Lungenkrebs. Trotz der kleinen Zahl von Beobachtungen ist sicher zu sagen, daß das Zusammentreffen kein zufälliges ist. Man kann annehmen, daß in Deutschland und England die meisten Fälle von Asbestosis seit Bekanntwerden der Erkrankung diagnostiziert und seziiert wurden. Ja in Deutschland auch die größere Anzahl der Asbestosisfälle veröffentlicht worden ist. Unerkannte Fälle wird es in Deutschland auch aus dem Grunde wenig geben, da die industrielle Verarbeitung des Asbests in größerem Maßstabe verhältnismäßig jung ist. Nach der Zusammenstellung von *Nordmann* kommen in Deutschland bei Asbestosis auf 12 Sektionen 2 Carcinome,

etwa 17%. Genauere Zahlen liegen aus England vor, wo *Gloyme* unter 50 autopsisch gesicherten Asbestosisfällen 6mal Carcinom beobachtet haben soll, also 12%. Aus Amerika sind keine Vergleichszahlen bekannt.

Die Vermutung, daß der Krebs bei der Asbestosis „etwas Besonderes“ ist, wird auch durch folgende Überlegung gestützt. 1. Soll nach *Siegmund* bei den anderen Koniosen, obwohl es auch bei ihnen zu ausgedehnten Narbenbildungen in der Lunge kommt, kein gehäuftes Zusammentreffen mit Carcinomen beobachtet worden sein. *Siegmund* hat bei 300 Silicosefällen kein Carcinom gesehen und *W. Fischer* gibt an, daß bei den im Ruhrgebiet beobachteten Lungenkrebsen nie eine Koniose gefunden wurde.

2. Ist hervorzuheben, daß die Kranken mit einer Silicose viel eher das krebsgefährdete Alter erreichen als die Kranken mit Asbestose, da nach *Bridge* die mittlere Dauer der Beschäftigung bis zum Tode bei der Asbestosis kürzer ist als bei der Silicose. Alles dies erhärtet die Ansicht, daß zwischen Asbestosis und Krebs eine echte Syntropie besteht, wie auch *Nordmann* annimmt. Dies rechtfertigt eine genauere Besprechung des beobachteten Falles; wegen der allgemeinen Bedeutung des Problems für das Verständnis der Geschwulstentstehung und wegen der Frage des Berufskrebses. Weiterhin sollen an Hand dieses Falles auch einige Fragen der Asbestosis besprochen werden.

Kurzer Auszug aus dem Sektionsprotokoll des Pathologischen Institutes der Universität Berlin (S.-Nr. 790/40).

P. T., 60 Jahre. Leiche eines mittelgroßen Mannes, Fettpolster spärlich, Muskulatur leidlich entwickelt. Allgemeine Totenstarre. Am Rücken an den nicht aufliegenden Körperstellen nicht wegdrückbare Totenflecke. Kopfhair graumeliert. Gebiß schadhaf. Thorax gut gewölbt. Männlicher Behaarungstyp. Der linke Mittelfinger ist im Gelenk zwischen Phalanx I und II abgesetzt.

Bauchsitus: Geringe Fettschicht, Muskulatur gut entwickelt. Appendix mit der Nachbarschaft verwachsen. Lage der übrigen Baucheingeweide regelrecht. Zwerchfellstand beiderseits 5. Rippe.

Brustsitus: Rippenknorpel leidlich schneidbar. Nach Entfernung des Brustbeins sinken die Lungen gar nicht zurück, da sie allseitig mit dem Brustfell fest verwachsen sind. Diese Verwachsungen sind zum Teil nur scharf zu lösen, besonders über dem re. Unterlappen. Herzbeutel gut fettbewachsen. Herz entspricht in seiner Größe der re. Leichenfaust, schlecht kontrahiert. An seiner Oberfläche über dem lk. Ventrikel im Epikard mehrere weißlich sehnige Flecken. In den Herzhöhlen rechts flüssiges Blut und Leichengerinnsel, die rechte Kammer hat wenig verdickte Wandung und ist etwas erweitert. Linke Kammer richtig groß. Muskel ein wenig braun und blaß, leicht getrübt. Endokard und Klappenapparat regelrecht; Kranzarterien zart.

Lungen: Sehr schwer und fest, allseitig in Verwachsungen eingehüllt. Am rechten Unterlappen ist die Pleura von schwieliger Beschaffenheit bis 4 mm dick und von knorpelartigen Aussehen. Auf einem Durchschnitt durch die rechte Lunge sieht man im Unterlappen eine mannsfaustgroße Höhle, die mit zerfallenen Massen ausgefüllt ist. Die Wand läßt zahlreiche weißlich vorgebuckelte stecknadelkopfgroße Gewebsbröckel erkennen. In diese Höhle mündet ein Bronchus von etwa Bleistiftdicke. Seine Schleimhaut ist zart, an der Einmündungsstelle in die Zerfalls-

höhle fast wie abgeschnitten. Auf einem Einschnitt erscheint hier seine Wand verdickt, und das Lungengewebe nahe dieser Stelle grauschwärzlich, zum Teil mehr weißlich (Abb. 4). Das Gewebe der übrigen Unterlappenanteile ist stark verdichtet und hat ein grau-schiefriges Aussehen. Der Übergang zu dem die Höhle umgebenden Gewebe ist ziemlich plötzlich. Im Unterlappen tritt deutlich ein weißlich sehniges, dichtes Netzwerk zutage, zwischen welchem erhalten gebliebene



Abb. 4. Carcinom des rechten Unterlappens mit ausgedehntem Zerfall bei Asbestosis der Lungen. *a* re. Hauptbronchus, *b* krebssige Zerfallshöhle, *c* Einmündungsstelle des Bronchus in der Zerfallshöhle, *e* Pleuraschwarte.

Alveolarlumina zu erkennen sind. In den oberen Lungenabschnitten ist die Veränderung weniger stark ausgeprägt und dort hat die Lunge ein mehr graurotes Aussehen und ist gegenüber den unteren Lungenabschnitten vermehrt lufthaltig. Die linke Lunge zeigt auf dem Schnitt ebenfalls schwärzlich graurotes Aussehen, besonders auch hier wieder im Unterlappen derbe weißliche Bindegewebszüge, die von grau-schiefrigen Bezirken unterbrochen sind. Nach dem Oberlappen zu nimmt die Veränderung ab. Auch hier der Oberlappen gegenüber dem Unterlappen vermehrt lufthaltig. Subpleural im linken Oberlappen findet sich eine kleinerbsgroße Schwielenbildung. Bronchialschleimhäute gerötet und zum Teil mit schleimigeitrigen Massen belegt. Lungenschlagaderäste regelrecht. Hiluslymphdrüsen schwärzlich, mäßig weich. Die Bifurkationslymphknoten sind schwarzgrau, aber ohne Narbenbildung. Ein Bifurkationslymphknoten zeigt einen kaum linsengroßen Kalkherd.

Halsorgane ohne Besonderheiten, außer leichter Rötung der Luftröhrenschleimhaut. Kehlkopfknorpel verhärtet. Lymphdrüsen längs der Luftröhre schwärzlich, ohne Narben.

Bauchorgane: Pankreas o. B. Die *Milz* mit der Umgebung verwachsen. Auf der Oberfläche mehrere bis zweimarkstückgroße knorpelartige weißliche Verdickungen, die dem Einschneiden erheblichen Widerstand entgegen setzen. Auf dem Schnitt Farbe braunrötlich, Pulpa fest, Bälkchen gut erkennbar.

Die *Leber* zeigt ebenfalls an der Oberfläche mehrere weißlich-sehnige Verdickungen, im übrigen die Kapsel glatt. Auf dem Schnitt die Läppchenzeichnung deutlich. Blutgehalt reichlich. Läppchenzentren dunkelbraun, kaum eingesunken.

Die *Harnblase* zeigt eine geringe Rötung der Schleimhaut, besonders im Trigonusenteil. Die übrigen Organe lassen keine krankhaften Veränderungen erkennen. Am *Hirn* treten die *Pacchionischen* Granulationen deutlich hervor, die weichen Hirnhäute erscheinen in ihrer Nachbarschaft weißlich. Sonst o. B.

Diagnose: Carcinom der rechten Unterlappenbasis mit ausgedehntem Zerfall bei Asbestosis der Lungen. Schwartige Obliteration der Pleura, besonders über dem rechten Unterlappen. Starke eitrig Bronchitis. Geringe Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens. Ausgedehnte cartilaginäre Kapselschwiele der Leber und Milz. Sehnenfleck des Epikards. Obliteration des Wurmfortsatzes. Subpleurale Schwiele des linken Oberlappens. Kalkherd in Bifurkationslymphknoten.

Histologische Untersuchung: Das *Herz* zeigt außer ganz geringen Verbreiterungen des Bindegewebes keine krankhaften Veränderungen. Die *Leber* zeigt einen regelrechten Aufbau, an der untersuchten Stelle ist die Kapsel schwierig verdickt bis 6 mm, das Gewebe besteht dort aus derben hyalinen Faserzügen, die sehr zellarm sind, ziemlich scharf gegen das übrige Lebergewebe abgegrenzt sind und dort an einigen Stellen lymphocytäre Infiltrate erkennen lassen.

Die *Milz* zeigt neben vermehrtem Blutgehalt deutliches Bälkchenwerk. Die Lymphfollikel sind gut erhalten, die Arterien haben verdickte hyaline Wandungen. Die Milzkapsel weist ebenfalls schwierige zellarme Verdickungen auf. Asbestosiskörperchen sind in der Milz nicht zu finden.

Lymphdrüsen (Bifurkation und Lungenhilus) sind sehr blutreich. In den Sinus liegt reichlich Kohlepigment, zum Teil noch im Innern von Zellkörpern gelegen. Daneben sieht man eine deutliche Mobilisation von Reticulumzellen sowohl in den Sinus als auch im Lymphgewebe. Spärlich sieht man an einigen Stellen Asbestosiskörperchen gelegen, die aber meist sehr klein sind, zum Teil frakturiert sind. Asbestnadeln, wenn vorhanden, auch nur in ganz kurzen Bruchstücken. Bei der Eisenfärbung treten reichlich mit Eisen färbbare Massen, die zum Teil in Zellen gelegen sind, hervor. Neben Hämosiderin kommt auch eisenhaltiger Staub in Frage.

Die mikroskopische Untersuchung der *Lungen* wurde so durchgeführt, daß aus allen Lungenabschnitten etwa 20 qcm große Schnitte untersucht wurden, zum Teil mehrere, um eine möglichst vollständige Anschauung über den Grad und die Verteilung der Lungenveränderung zu bekommen. Auch wurde Wert darauf gelegt, möglichst viele Bronchien beurteilen zu können, wegen der Frage der Häufigkeit der Epithelmetaplasien am Bronchialepithel, zumal *Nordmann* in der nicht von Krebs befallenen Lunge seines Falles im rechten Unterlappen mikroskopisch eine starke Wucherung des Bronchialepithels beobachtete, die in umschriebenen Bezirken sich als „echtes Carcinom verbreitete.“

Im ganzen decken sich die erhobenen Befunde bis auf einige Einzelheiten mit den von *di Biasi* erhobenen Befunden. Daß einiges nicht übereinstimmt, mag aus der Verschiedenheit der Veränderungen erklärbar sein. Mikroskopisch sieht man eine von der Spitze zur Basis zunehmende bindegewebige Verbreiterung der Alveolarsepten mit dazwischen gelegenen erhaltenen Lungenbezirken, deren Alveolen vielfach erweitert sind. In einem fast drei fingerbreiten Bezirk an der Basis sind fast nur derbe Schwielen zu sehen mit darin gelegenen, zum Teil kollabierten Hohlräumen veränderter Alveolarlumina, zwischen welchen die Bronchialverzweigungen mit ihren dicken Wandungen verlaufen, die entzündlich infiltriert sind. Es ist das Bild einer chronischen interstitiellen Pneumonie und in seiner Eigenart nicht mit anderen Krankheitsbildern vergleichbar. Treffend nennt auch *di Biasi* diesen Zustand Lungenstarre. Durch diesen Ausdruck ist das morphologische Gesicht sowie die Mißfunktion der Lunge kurz und erschöpfend gekennzeichnet.

Die zwischen den veränderten Lungenabschnitten gelegenen erhaltenen Lungenbezirke sind an vielen Stellen pneumonisch verändert. Herdförmig sind dort die Alveolen mit Fibrin und Leukocyten ausgefüllt. Die dazugehörigen Bronchien lassen entzündliche Infiltrationen der Wandungen erkennen, Abschilferung des Epithels und eine Ausfüllung der Lichtung mit Entzündungszellen und Schleim. Die Gefäße sind dort weit, hyperämisch. Daneben sieht man aber auch Bezirke kaum veränderter Alveolen, die prall mit stark basophilen schleimigen Massen ausgefüllt sind. Dieser Schleim scheint eine sehr feste Konsistenz zu besitzen, da er bei der Behandlung zum Zwecke der Färbung kaum geschrumpft ist und nicht netzig oder fädig ist, sondern vollkommen homogen, gelatinös, als hyaline Masse erscheint, die das Alveolarlumen ganz ausfüllt. Darin gelegen sieht man oft einige Zellen, sowie Zellkerne, die an manchen Stellen den Eindruck von mehrkernigen Riesenzellen erwecken. Diese eingedickten Schleimmassen finden sich auch in den Alveolarresten der bindegewebigen Bezirke. Man muß annehmen, daß diese Massen lange in der Lunge liegen ehe sie abgehustet werden. Oft ist ja auch der Auswurf bei schwerer Asbestosis gar nicht reichlich. Als Grund für das lange Verweilen dieser Sekrete in den Lungenlichtungen muß die Lungenstarre angesehen werden. Auch *Wedler* schildert in seiner Monographie das Asbestosissputum als äußerst fest und geleeähnlich.

Die Lungenfibrose ist in geringem Maße schon im Oberlappen zu erkennen, vielfach noch undeutlich, aber schon in den Mittelgeschoßen zeigen die Alveolarwände eine deutliche Zellvermehrung sowie Zunahme des kollagenen Faserwerkes. Die Form der Alveolen bleibt erhalten. In den Unterlappen sieht man schließlich breite Bindegewebsstraßen, zwischen welchen kleine zusammengedrückte verunstaltete spärliche Alveolarlumina gelegen sind. Die Epithelien werden hier kubisch, zum

Teil zylindrisch und mehrschichtig, so daß sich vielerorts ein drüsenartiges Aussehen ergibt. Um die Bronchien und die größeren Gefäße ist das Bindegewebe besonders stark vermehrt, breite, unregelmäßig begrenzte Flächen einnehmend. Hier finden sich auch oft die von *di Biasi* erwähnten Züge glatter Muskulatur, die in Gruppen beieinander liegen (Abb. 5). Das elastische Fasergerüst ist zu Klumpen zusammengeballt, an den weniger schwer veränderten Stellen aber noch einigermaßen erhalten.

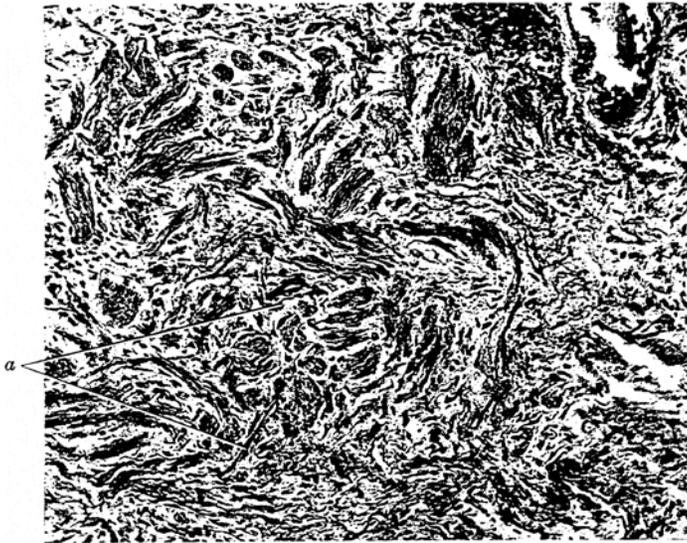


Abb. 5. Züge glatter Muskulatur in fibrösem Bezirk. Bei *a* Asbestkörperchen. Vergr. 110.

Auffallend ist, worauf vor allem auch *di Biasi* darauf hinweist, die spärliche entzündliche Infiltration. Nur einige Stellen zeigen lymphocytäre Infiltrate, denen Plasmazellen beigemischt sind. Diese liegen meist in der Nähe der pneumonisch veränderten Abschnitte. Im übrigen herrscht die reine Fibrose vor, die von der Spitze nach der Basis zunehmend, das Lungengewebe diffus durchsetzt und dadurch deutlich in ihrem Gegensatz zur herdförmigen knotigen Silicose gekennzeichnet ist.

Ebenfalls von der Spitze nach der Basis zunehmend findet sich eine bindegewebige Verschmelzung der Pleura aus zellarmen keloidartigen Faserzügen bestehend.

An den Gefäßen bemerkt man vielfach eine Verdickung der Wandungen, besonders an den Arterien mittleren Kalibers. Irgendwelche Beziehungen zu der Schwere der Asbestosis lassen sich nicht aufweisen. Die Veränderungen bestehen zum Teil in einer Verdickung der Intima geringen Grades, teils in einer ödematösen Auflockerung der Gefäßwand. Daneben sieht man auch perivaskulär gelegene sklerotische Bezirke.

Unregelmäßig über die ganze Lunge verstreut finden sich die bekannten Asbestosiskörperchen in allen Formen, meist liegen sie zu mehreren in Alveolen zusammengeklumpt, in den Unterlappen mehr als in den oberen Lungenabschnitten. In den bindegewebigen Bezirken sieht man sie im Gewebe liegen. Daß die Körperchen, wie *di Biasi* sagt, in den oberen Lungenabschnitten hauptsächlich im Gewebe lägen, während man sie in den unteren Abschnitten mehr in den Alveolen fände, trifft für unseren Fall nicht zu, so daß man daraus keine Schlüsse zugunsten der Ansicht des mechanischen Schädigungsfaktors des Asbests ziehen kann. Im Verhältnis zur Gesamtzahl der Körperchen in den jeweiligen Lungenabschnitten findet sich in unserem Fall kein wesentlicher Unterschied der Lagerung im Lumen, bzw. Bindegewebe. Die Formen sind überaus vielgestaltig, neben „jungen“ Asbestosiskörperchen finden sich auch „alte“, zum Teil zerfallende. Fast alle Körperchen besonders die in den Alveolen liegenden, sind von Riesenzellen umgeben und sehr zahlreiche auch phagocytirt. Oft in einer Zelle mehrere zugleich. Daneben enthalten die Riesenzellen auch Bruchstücke der Asbestosiskörperchen sowie kurze Teile von Asbestnadeln. Im Zelleib sieht man außerdem noch Kohlepigment. Auch Asbestnadeln, die noch keine Körperchenbildung erkennen lassen, sieht man in den Alveolen neben den Riesenzellen liegen. Die Zahl der Nadeln erscheint im ganzen verhältnismäßig gering. Auch im polarisiertem Licht sind nicht viele zu sehen. Mehr dagegen im Oberlappen der rechten Lunge, wo sich unter einer alten subpleuralen Schwielen einige kleine Silicoseknötchen finden, in deren Bereich die Nadeln deutlich überwiegen. Die Körperchen sind hier vielfach erst an den Enden der Nadeln in Bildung begriffen. In diesen Bindegewebsknötchen sieht man neben den Asbestbestandteilen auch reichlich feinkörnigen Staub liegen. Fleckig in der Lunge verteilt liegen Herde von Kohlepigment.

Zeichen stattgehabter Blutungen finden sich auch in unserem Falle nicht. Einzig in den Oberlappen liegen in einigen Alveolen große Zellen mit eisenhaltigem Pigment; Asbestkörperchen fehlen dort meist.

Bei dem Krebs handelt es sich um ein verhornendes Plattenepithelcarcinom, das überaus reichlich Hornmassen bildet und an den Rändern der Zapfen nur eine schmale lebende Zellschicht erkennen läßt. Das Wachstum erfolgt zum Teil infiltrierend in das Bindegewebe unter Auflockerung desselben, außerdem werden auch die Alveolen, wenn sie im Wege liegen, erbrochen und der Krebs wächst in ihnen weiter. Deutlich sieht man hier zuerst ein Fortschreiten längs der Alveolarwandung. Der Inhalt, oft Asbestosiskörperchen in Riesenzellen, werden so vom Krebs umwachsen und eingeschlossen (Abb.6). Vielfach sieht man in den Hornmassen noch Reste von Asbestosiskörperchen oder nur einige eisenhaltige Krümel. Neben der Ausbreitung im Bindegewebe wächst der Krebs auch in den Bronchialwandungen, oft dicht unter dem Epithel

und an vielen Stellen wird dieses von größeren Krebsknoten abgehoben, so daß ein Wulst in das Bronchiallumen hineinragt.

Da die beschriebenen Carcinome bei Asbestosis der Lungen fast ausschließlich Plattenepithelcarcinome sind, wurde auf das Verhalten des Bronchialepithels besonders geachtet. Wie oben schon erwähnt, fand *Nordmann* in der nichtcarcinomatösen Lunge Wucherungen des Bronchialepithels, die an einer Stelle wie ein Carcinom gewachsen sein sollen,

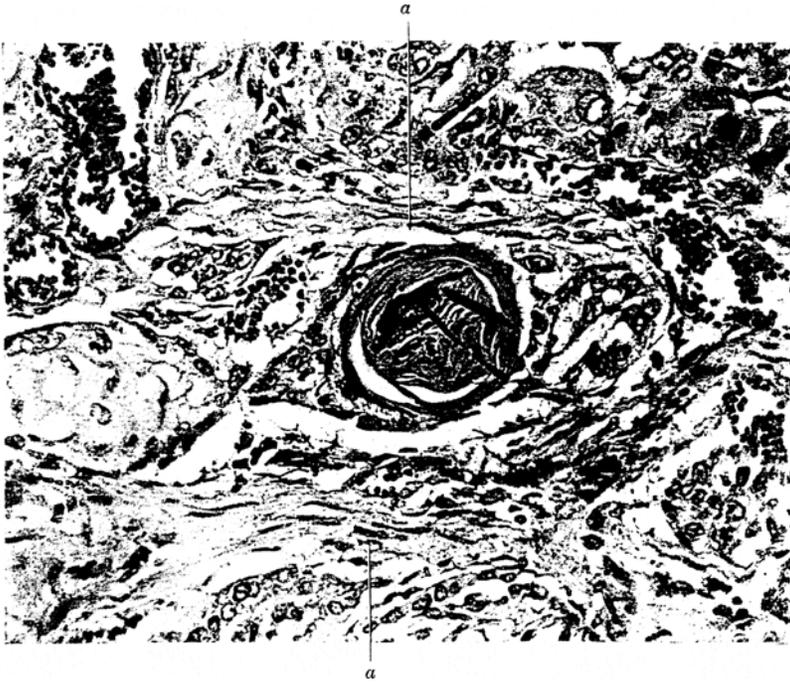


Abb. 6. Asbestkörperchen von Krebszellen umwachsen in einer Hornperle gelegen. Bei einem Körperchen ist die im Innern gelegene Nadel sichtbar. *a* Alveolarwandung. Vergr. 279.

was jedoch aus der beigefügten Abbildung nicht deutlich zu erschen ist. Auch *Wedler* zitiert einen Befund, in den bei ihm angegebenen Sektionsprotokollen, der von *Walkoff* erhoben wurde und in dieser Hinsicht wichtig ist. Es heißt da: „ihre (der Bronchien) epitheliale Auskleidung wird von mehrschichtigem Zylinderepithel dargestellt, das in Abstoßung begriffen ist. Nicht gar zu selten hat sich unter dieses desquamierende Zylinderepithel eine Schicht indifferenten Epithels geschoben, das dort, wo das Zylinderepithel verloren gegangen ist, sich zu Plattenepithel umgewandelt hat. Bei den kleineren Bronchien ist diese Metaplasie in Plattenepithel oft ganz ausgesprochen, so daß diese Bronchien auf weite Strecken hin mit Plattenepithel ausgekleidet sind.“ Auch in unserem

Fall sind solche ähnlichen Veränderungen, wie sie *Walkhoff* beschreibt, zu finden. Umwandlungen in schmale Plattenepithelsäume finden sich an vielen Stellen in allen Lungenteilen. Oft erreicht das Plattenepithel mächtige Dicke, so daß bei Anschnitten von Bronchien solide große Plattenepithelbezirke zutage treten. Es gibt Epithellagen bis zu 10 Zellschichten. An diesen Stellen sieht man des öfteren Andeutung von Papillenbildungen. Das Gewebe zwischen Epithel und Bronchialmuskulatur



Abb. 7. Plattenepithelmetaplasie eines Bronchus. Die Submucosa chronisch entzündlich verändert. Vergr. 43.

latur ist entzündlich infiltriert und läßt reichlich Plasmazellen erkennen (Abb. 7).

Finden sich diese Plattenepithelmetaplasien der Bronchien, die man als Ausgangspunkt für die Plattenepithelkrebsse der Lungen ansehen muß, bei der Asbestosis häufiger und in größerem Umfange als bei anderen mit gleichstarker Bindegewebsentwicklung einhergehenden Prozessen, so wäre das gehäufte Auftreten der Krebsse bei der Asbestosis wenigstens formalgenetisch geklärt. Nach den genannten Befunden *Nordmanns*, *Walkhoffs* und denen unseres eigenen Falles muß man sich zu dieser Anschauung entschließen, zumal sich außer den Metaplasien auch Wucherungen der Epithelien finden, die im Falle von *Nordmann* sogar wie ein echtes Carcinom gewachsen sind. Auch in unserem Falle sind neben den Metaplasien an einigen Stellen geringe Epithelproliferationen zu erkennen.

Die weitere Frage ist nun, ob über die Ursache dieser Veränderungen etwas auszusagen ist. Es wäre denkbar, daß dem Asbest eine cancerogene Wirkung zuzuschreiben ist und diese die präcancerösen Veränderungen hervorruft, als welche wir die Wucherungen und die Epithel-metaplasien anzusehen haben. Weiterhin ist daran zu denken, ob allein die morphologische Eigenart der Narbenbildung bei der Asbestosis den Boden zur Krebsentstehung abgeben kann. Dies entweder im Sinne einer lokalen Disposition, wo es zu präcancerösen Veränderungen kommt und es zur Krebsentstehung nur des Realisationsfaktors bedarf, oder als alleinige Ursache.

Zur Frage, ob dem Asbest eine chemisch-cancerogene Wirkung zuzuschreiben ist, ist folgendes zu sagen: Neben Mangan, Eisen und Calcium enthalten die Asbestnadeln als wichtigsten Bestandteil die Kieselsäure, von der angenommen wird, daß sie das schädigende Agens bei der Asbestosis sei. Man weiß von ihr, daß sie an Orten ihrer Schädigung eine Bindegewebsvermehrung hervorruft, auch an inneren Organen, wenn sie in kolloidaler Lösung Tieren eingespritzt wird (*Siegmund, Koppenhöfer*). Versuche, mit Kieselgur Geschwülste zu erzeugen, sind schon 1912 und vorher, unter anderem von *Stieve* unternommen worden. Durch Einspritzung von Kieselgur in die Bauchhöhle von Kaninchen und Meerschweinchen entstehen die sog. Kieselgurgranulome. Durch Transplantation solcher Granulome in die Bauchhöhle anderer Tiere sollen dreimal Tumoren bis Bohnengröße entstanden sein, die fest mit dem Darm verwachsen waren und sogar infiltratives Wachstum gezeigt haben sollen. Selbst wenn es hierbei zu Sarkombildungen gekommen sein sollte, so kann diese doch nicht ohne weiteres im Sinne einer cancerogenen Wirkung des Kieselgurs gedeutet werden, sondern muß auf eine andere Weise erklärt werden. Es sei hier an die Krebserzeugung durch mehrfache Autotransplantationen von Brustdrüsen bei Mäusen von *A. Fischer* hingewiesen. Inwieweit den anderen Bestandteilen des Asbests eine cancerogene Wirkung zugesprochen werden darf, ist ungewiß. Was aber im Sinne einer krebserzeugenden Wirkung des Asbests sprechen könnte, ist, daß er in der Haut der Asbestarbeiter die sog. Asbestwarzen erzeugt, die histologisch den gewöhnlichen Warzen ähnlich sein sollen. Welchem Faktor des Asbests hierbei die ursächliche Wirkung zuzuschreiben ist, ist unbekannt. Maligne Entartung dieser Warzen ist bisher nicht beobachtet worden. Wie *Wedler* in seiner Monographie erwähnt, verschwindet die Warze, wenn der Fremdkörper entfernt wird, ebenfalls wenn die Warze vollkommen ausgeschnitten wird. Dagegen führt teilweise Entfernung zum „Rezidiv“.

Von *Policard* und *Mouriquand* sind Versuche unternommen worden, die den Einfluß des Asbests auf das Bindegewebe erhellen sollten. Subcutan gespritzter Asbeststaub wurde lebhaft phagocytirt. Es fanden sich nach 6 Tagen große Zellen voller Asbestnadeln ohne jegliche Zeichen

von Degeneration. Die Veränderungen sind grundsätzlich anders als bei Kieselgureinspritzungen. Hieraus geht hervor, daß sich der Asbest sicher anders verhält als reines Siliciumdioxyd.

Ein weiterer Punkt, der gegen eine direkte cancerogene Wirkung der Kieselsäure spricht, ist in der Tatsache gegeben, daß bei den übrigen Silicosen das Carcinom keine häufige Erscheinung ist und nach *W. Fischer* der Krebs eher in nicht staubgeschädigten Lungen überwiegt. Diese Überlegungen sprechen dafür, daß wenigstens in der Kieselsäure nicht die unmittelbar krebserzeugende Schädlichkeit gesucht werden kann. Somit kommen wir dann zur 2. Frage, ob die Eigenart der Narbenbildung bei der Asbestosis den Boden zur Krebsentstehung abgibt.

Unzählig sind die Beobachtungen über Krebsentstehung in Narben, oft nach einer langen Latenzzeit. Als wichtigste Beobachtungen seien genannt: Krebs in alten Lupusnarben, sowie auf dem Boden alter tuberkulöser Geschwüre des Darmes und in den Lungenkavernen. Zungencarcinome in syphilitischen Narben, Krebse in Brandnarben, die auch multipel beobachtet worden sind; der Kangrikrebs, der Cancerbrand des Viehes in Australien usw. Weiterhin seien erwähnt die Krebse in Kastrationsnarben der Schweine, das Ulcuscarcinom, der Krebs bei Lebercirrhose. Die Reihe ließe sich noch erweitern. Erwähnt sei noch, daß neuerdings von *Friedrich* auf die Häufigkeit der Entwicklung peripherer Lungenkrebs in schiefriegen Lungenarben hingewiesen wurde. Daß zwischen Narben und Krebsentstehung ein Zusammenhang besteht, ist außer allem Zweifel, auch wenn der Narbenkrebs im Verhältnis zur Häufigkeit der Narben ohne Krebs verschwindend klein ist. Doch allein schon die Tatsache, daß der Krebs in einer Narbe entstehen kann, ist hier entscheidend. Wie steht es nun bei der Asbestosis? Wie aus den englischen Angaben hervorgeht, beträgt die Krebshäufigkeit bei der Asbestose 12%. Eine Zahl, die den Asbestosiskrebs über die gewöhnlichen Narbenkrebs in seiner Häufigkeit hinaushebt, da bei letzteren das Ereignis der Krebsentstehung im Verhältnis zur Alltäglichkeit der Narben ein seltenes ist. Zwei weitere Überlegungen erhärten dies noch mehr. *Beger* führt eine Statistik von *Bridge* an, nach welcher bei der Asbestosis die mittlere Dauer von Beschäftigungsbeginn bis zum Tode in unkomplizierten Fällen 15,1 Jahre beträgt; bei der Silicose 42,5 Jahre. *Friedrich* vermutet schon, daß die Seltenheit von Krebs und Silicose darauf beruhe, daß der Silicosekranke stirbt, ehe er das Krebsalter erreicht. Nach den obigen Zahlen müßte dies aber viel eher bei der Asbestosis der Fall sein, da ihre Verlaufszeit noch viel kürzer ist. Trotzdem aber tritt der Krebs häufig auf.

Es ist nun noch die Frage zu besprechen, ob in der morphologischen Eigenart der Narbenbildungen bei der Asbestosis eine Erklärung für die häufige Krebsentwicklung zu sehen ist, da doch sonst Krebse auf dem Boden von Narben verhältnismäßig selten sind. Dies ist vielleicht aus

dem Grunde zu bejahen, weil es sich bei der Asbestosis nicht um umschriebene Narbenbildungen handelt, sondern um diffuse, die in schweren Fällen mehrere Lungenlappen in ganzer Ausdehnung befallen und mit besonders zahlreichen Plattenepithelmetaplasien verbunden sind. Bei circumscribten vernarbenden Prozessen in der Lunge kann es nur an wenigen Stellen der Bronchien zu Epithelmetaplasien kommen, die einmal bösartig werden können. Da es aber bei der Asbestosis an unverhältnismäßig vielen Stellen zu solchen Plattenepithelmetaplasien kommt, ist hier eher einmal eine maligne Entartung zu erwarten, als in den anderen Fällen. Mit anderen Worten die Wahrscheinlichkeit der Krebsentstehung ist schon aus solchen Gründen bei der Asbestosis größer.

Außer diesen Bedingungen scheint noch ein weiterer Umstand von Wichtigkeit zu sein. Die Zellschädigung durch den Asbest ist keine besonders große und führt nicht, wie bei vielen entzündungserregenden Stoffen, zum Zelltod. Dies beweisen ja schon die Versuche von *Policard* und *Mouirquand*, da nach ihren Angaben subcutan eingeführter Asbest wohl eine lebhaftige Phagocytose, aber keine erheblichen degenerativen Veränderungen an den Zellen hervorruft. Wir wissen weiterhin aus der allgemeinen Zellphysiologie, daß Zellschädigungen geringen Grades oft gern mit Zellteilung, bzw. Riesenzellbildung beantwortet werden. Das Gewebsbild bei der Asbestosis zeigt nun auch nirgends ausgedehnte Nekrosen oder in seiner reinen Form erhebliche entzündliche Prozesse. Das was zu sehen ist, ist die langsam zunehmende Fibrose und eine schleichende Entzündung der Bronchien. Von *di Biasi* sowie auch in unserem Falle wurde auf die verhältnismäßig geringe entzündliche Infiltration in den verdickten Bindegewebssepten hingewiesen. Während die alterativen Vorgänge verhältnismäßig gering sind, treten an den epithelialen Anteilen der veränderten Bezirke die proliferativen Prozesse hervor. Die Alveolarepithelien werden groß, kubisch, zylindrisch zuweilen sieht man Mehrschichtigkeit. Eine erhebliche Schleimproduktion tritt ein. An den Bronchien sehen wir chronische Entzündung, mäßige Wucherung der Epithelien, Mehrschichtigkeit, schließlich Umwandlung in Plattenepithel. Alles dies sind Vorgänge, wie sie ja vielfach nach Aufhebung der natürlichen Gewebsskorrelationen beobachtet werden und damit erklärt werden können, daß die normalen Reize weggefallen sind und andere an ihre Stelle getreten sind, oder aber, daß der gleiche Reiz diesmal eine andere Antwort als die gewöhnliche hervorruft. Es sind im Gewebsbild der Asbestosis die Bedingungen gegeben, die zu fort-dauernder Regeneration des Gewebes führen, da es sich um Schäden handelt, die nicht unbedingt zum Gewebstod führen, ähnlich wie es auch bei Mitteln der Fall ist, mit denen es auf künstlichem Wege gelingt, Krebs zu erzeugen.

Mit dieser Ansicht steht auch die Art der hervorgebrachten Krebse in Einklang. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Platten-

epithelcarcinome, die ihren Ausgang wohl von solchen Plattenepithelmetaplasien nehmen. Unter '8 gekennzeichneten Fällen finden sich 5 Plattenepithelcarcinome, ein Adenocarcinom und einmal ein entdifferenziertes Carcinom.

Durch die Eigenart der Fibrose bei der Asbestosis scheint doch zumindest eine lokale Disposition für die Krebsentstehung gegeben zu sein. Der wesentliche Unterschied gegenüber den Narben bei anderen Staublungen, die nicht mit Krebs einhergehen, besteht darin, daß die epithelialen Anteile in der Lunge bei der Asbestosis fast alle erhalten bleiben und die Zellen unmittelbar in dem Narbengewebe eingeschlossen liegen. Die silicotischen Narben stellen dagegen rein bindegewebige Bezirke dar, sind knotig und nicht diffus. Bei der Asbestose dagegen fristen die Epithelien zwischen den diffusen Narben ihr Leben weiter, allerdings unter veränderten Bedingungen. Ob dieser Zustand, der eine Aufhebung der normalen Gewebsskorrelationen bedeutet, allein genügt, um schließlich eine Geschwulst zu verwirklichen oder ob dieses veränderte Leben der Zellengemeinschaften nur eine lokale Disposition darstellt, wo es zum Zustandekommen der Geschwulst noch irgendeines Realisationsfaktors bedarf, diese Frage ist vorerst noch nicht zu entscheiden. Für beide Möglichkeiten lassen sich Stützen finden. Auch ist daran zu denken, daß der Asbest nicht allein nur die Narbenbildungen mit ihren Folgeerscheinungen hervorruft, sondern daß ihm außerdem noch eine cancerogene Wirkung zukommt. Auch ist an einen chronisch-mechanischen Reiz der Asbestnadeln auf das metaplastische Epithel zu denken.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß durch die Eigenart der Asbestfibrose eine lokale Disposition für die Krebsentstehung geschaffen wird, die ihren Ausdruck in den beschriebenen präcancerösen Veränderungen findet. Ob außerdem noch zur Realisation der Geschwulst ein weiterer Faktor hinzukommen muß, chemisch oder mechanisch ist nicht zu entscheiden. Experimentelle Versuche der Krebserzeugung mit Asbest könnten dies klären.

Für die Frage des Berufskrebses und die sich ergebenden praktischen versicherungsrechtlichen Folgerungen sind diese theoretischen Erörterungen insofern belanglos, als schon durch die Häufigkeit der Beobachtungen erwiesen ist, daß die Asbestose sehr oft mit Krebs einhergeht.

Für nachfolgende Untersuchungen morphologischer Art wird es eine der Hauptaufgaben sein, die Lungen genau auch mikroskopisch durchzumustern, um etwa multiple Krebse aufzufinden, wie sie auch von *Schmorl* beim Schneeberger Lungenkrebs beschrieben wurden.

Auch zu einigen Fragen der Asbestosis gestattet der vorliegende Fall einige Bemerkungen zu machen. Seit der Arbeit von *Sundius* und *Bygdén*

steht die Ansicht, daß die Gewebsschädigung durch den Asbest hauptsächlich eine mechanische sei, im Vordergrund. Dem schließt sich auch *di Biasi* an, wenn auch in vorsichtiger Formulierung. Die Bedeutung des chemischen Schädigungsfaktors der Kieselsäure, wie er vor allem durch die grundlegenden und gewissenhaften Untersuchungen *Begers* entwickelt worden ist, trat dagegen ungerechtfertigterweise in den Hintergrund. *Di Biasi* führt vor allem zur Stützung der mechanischen Theorie die verschiedene Lagerung der Asbestkörperchen an. Die Körperchen sollen in den unteren stark veränderten Lungenabschnitten hauptsächlich in den Alveolen gelegen sein, während sie in den oberen Anteilen, wo das Lungengewebe weniger schwer verändert ist und somit größere Atemexkursionen möglich sind, hauptsächlich im Gewebe liegen. Diese verschiedene Lagerung kann im vorliegenden Fall aber nicht wahrgenommen werden. Einzig und allein die verschiedene Schwere der Veränderungen könnte daher mechanisch erklärbar sein. Und zwar werden sich die Nadeln zuerst in den unteren Lungenabschnitten anreichern, da dort die Atemexkursionen am größten sind. Mit fortschreitender Fibrose der Unterlappen werden die Atemexkursionen der oberen Lungenabschnitte dann verhältnismäßig größer werden. Aus alledem ist aber doch nur etwas über die mengenmäßige Ablagerung in den einzelnen Lungenteilen auszusagen, nichts über die Wirkung.

Entscheidend aber für die Annahme einer hauptsächlich mechanischen Wirkung des Asbests waren die Befunde von *Sundius* und *Bygdén*, denen es gelang, die Asbestkörperchen und Nadeln aus der Lunge zu isolieren und einer Untersuchung zu unterziehen. Sie leugnen eine Zersetzung der Nadeln, wie sie *Beger* annimmt, da bei allen Nadeln die Interferenzlinien der Röntgenogramme scharf ausgebildet waren. Diesen mit exakter Methodik gewonnenen Ergebnissen kann der Morphologe nicht widersprechen, allein *Sundius* und *Bygdén* geben zu, nur Hornblendeasbest gefunden zu haben, der ja im Vergleich zum Serpentin-asbest sehr schwer lösbar ist. Es besteht also die Möglichkeit, daß der Serpentin-asbest schon längst nach dem Vorgang, wie ihn *Beger* beschreibt, gelöst war oder wenigstens zum großen Teil. Dieser Einwand, der gegen eine Verallgemeinerung der von *Sundius* und *Bygdén* gewonnenen Ergebnisse gemacht werden kann, wird um so stichhaltiger, als in den meisten Asbestbetrieben ein Gemisch dieser beiden Asbestarten eingeatmet wird. Hier kommt man nur weiter, wie auch schon *Wedler* betont, durch exakte Tierversuche, indem man getrennt Hornblende- und Serpentin-asbest einatmen läßt.

Andererseits haben die Untersuchungen *Sundius* und *Bygdéns* eine Bestätigung der Ergebnisse *Begers* gebracht, nach denen die Körperchenhüllen aus einem eisenhaltigen Eiweißgel bestehen, dessen Material zur Hauptsache vom Körper geliefert werden muß, und nicht wie *Koppenhöfer* durch seine Untersuchungen bewiesen zu haben glaubte, aus einem

reinen, aus den Nadeln stammenden Kieselsäuregel. *Beger* ist dem schon stichhaltig entgegengetreten. Auch über die Herkunft des Eisens in den Körperchen brachten *Sundius* und *Bygdén* Klarheit, indem sie feststellten, daß der Eisengehalt der Körperchenhüllen 24mal größer ist als derjenige der Asbestnadeln. Also muß das Eisen auch von den Körpersäften geliefert werden. Wie dieser Vorgang im einzelnen verläuft, ist bisher nicht klar, da alle Untersucher den geringen Hämosideringehalt der Lungen bei der Asbestosis hervorheben. Abgesehen von der Möglichkeit einer Eisenaufnahme aus den ausgeschwitzten Exsudaten besteht die Möglichkeit, daß man von stattgehabten Blutungen und deren Resten in fortgeschrittenen Fällen gar nichts mehr zu sehen braucht, da das Eisen mit der Zeit restlos an die Körperchen gebunden wird. In diesem Sinne spricht auch die Beobachtung in unserem Falle, daß im rechten Oberlappen in vereinzelt Alveolen Zellen mit eisenhaltigem Pigment liegen, aber gar keine oder nur wenige Asbestkörperchen. Die Möglichkeiten daß Blutungen entstehen, sind sicher groß und *di Biasi* glaubt hauptsächlich an eine Anspießung kleiner Blutgefäße.

Eine weitere wichtige Frage der Körperchengenese ist die, weshalb nicht alle Nadeln eine Eiweißhülle haben, zumal beim Meerschweinchen schon 60 Tage nach Asbesteinatmung eine Körperchenbildung beobachtet werden konnte, und beim Menschen ebenfalls schon nach 2 Monaten. Bedenkt man nun, daß unser Patient fast ausschließlich in den Jahren 1921—1924 in nennenswertem Maße dem Staub ausgesetzt gewesen ist, so wird es ziemlich unverständlich, daß man neben den Körperchen noch freie Nadeln findet. Man hat das gleichzeitige Vorkommen von Körperchen und Nadeln deshalb damit zu erklären versucht, daß nicht überall die äußeren Bedingungen der Körperchenentstehung gegeben sind. Diese Ansicht läßt sich auch an unserem Fall erweisen. In den silicotischen Knötchen im rechten Oberlappen, wo eine starke keloidartige Fibrose besteht, sieht man neben vereinzelt Körperchen auch reichlich Nadeln. Oft sind die Körperchen nur an den Nadelpolen in Bildung begriffen. Man muß annehmen, daß die Nadeln, nach dem Alter der Schwiele zu urteilen, schon lange dort liegen, aber nicht die Bedingungen zur Körperchenbildung gefunden haben. Andererseits sieht man aber auch in den Alveolen zuweilen vereinzelt kurze Nadeln und Bruchstücke neben Körperchen liegen. Daß hier die Bedingungen in einem Bereich von wenigen μ so wechselvoll sind, ist nicht zu verstehen, zumal, wenn man die langen Zeiträume bedenkt und überlegt, daß der Patient seit 1939 gar nicht mehr gearbeitet hat. Selbst wenn man große Verschiebungsmöglichkeiten der einzelnen Nadeln anerkennt, was sicherlich der Fall ist, so liegt da doch ein Widerspruch, der nur so erklärt werden kann, daß sich nicht um alle Nadeln Körperchen bilden. Die Tatsache, daß die Nadeln in den Alveolen meist kurz sind und Bruchstücke ganzer Nadeln darstellen stimmt mit der Beobachtung überein, daß zur Körper-

chenbildung eine gewisse Nadellänge Voraussetzung ist. Die Nadeln in den silicotischen Schwielen dagegen sind vollkommen intakt und meist lang, so daß also hier die äußeren Bedingungen zur Nadelbildung nicht gegeben waren.

Was den Schädigungsmechanismus, vor allem des leichter löslichen Serpentin-asbests angeht, so muß man hier den Erklärungen *Begers* beipflichten, der für eine Auflösung der Nadeln während der Körperchenbildung eintritt. Auch in unserem Falle sieht man an vielen Stellen Reste von Körperchen, zum Teil intracellulär gelegen ohne gleichzeitiges Vorhandensein von Nadeln.

Zusammenfassend ist somit über den Schädigungsmechanismus folgendes zu sagen. Eine mechanische Einwirkung des Asbeststaubes ist nicht zu leugnen; vor allem im Beginn und von seiten der schwerlöslichen Asbestnadeln, denn es ist unvorstellbar, daß diese langen spitzen Gebilde ohne mechanische Schädigungen zu setzen in der durch die Atmung ständig bewegten Lunge verweilen. Erwähnt sei hier der strittige Fall von *Schuster*, die bei einem Hunde einer Asbestfabrik eine schwere Fibrose der Lunge fand, aber nur Nadeln nachweisen konnte. Daß daneben aber für die leichter löslichen Nadeln eine chemische Schädigung hinzutritt, muß nach den Untersuchungen *Begers* angenommen werden und daß es sich dabei um die Kieselsäure handelt liegt auch am nächsten, nachdem man durch die Untersuchungen *Siegmunds* und *Koppenhöfers* weiß, daß die Kieselsäure in kolloidaler Form narbige Veränderungen an den Organen hervorrufen kann. Die Pathogenese der Asbestose ist eben kein einheitlicher Vorgang, auch wird der Mittelweg der richtige sein, indem er die im einzelnen widersprechenden Ergebnisse vereint. Doch haben hier in Zukunft noch experimentelle Untersuchungen einzusetzen, die getrennt mit Hornblende- und Serpentin-asbest angestellt werden müssen und dies wäre Aufgabe der Mediziner, nachdem die Mineralogen *Beger*, sowie *Sundius* und *Bygdén* in dankenswerter Weise Analyse und Genese der Asbestkörperchen bearbeitet haben.

Zusammenfassung.

Bei einem 60jährigen Manne wird eine schwere Asbestose der Lungen beschrieben, in deren Verlauf es zur Entwicklung eines verhornenden Plattenepithelcarcinoms im rechten Unterlappen gekommen ist.

Es werden die Entstehungsbedingungen des Krebses bei Asbestosis besprochen, die zu dem Schluß führen, daß die Ursache der Krebsentstehung in der Asbestschädigung zu suchen ist und dieser Krebs als ein Berufskrebs aufzufassen ist, wie es auch *Nordmann* tut.

Als Schädigungsfaktor des Asbests ist neben der mechanischen Schädigung des Gewebes, besonders durch den Hornblendeasbest auch eine chemische Schädigung des Gewebes durch die Kieselsäure anzuer-

kennen, welche letztere vor allem auf die Anwesenheit des leichter löslichen Serpentin-asbestes zurückzuführen ist.

Schrifttum.

Beger, P. J.: Virchows Arch. **290**, 280 (1933). — Med. Klin. **1934** II. — Virchows Arch. **293**, 530 (1934). — Arch. Gewerbepath. **6**, 349 (1935). — *Biasi, W. di*: Arch. Gewerbepath. **8**, 139 (1938). — *Bridge*: Ann. Rep. Sen. Med. Inspector of Factories 1931, S. 74. — Zit. nach *Beger*. — *Egbert u. Geiger*: Amer. Rev. Tbc. **34**, 143 (1936). — *Fischer, A.*: Amer. J. Canc. **31**, 1 (1937). — *Fischer, W.*: Handbuch der pathologischen Anatomie von *Heuke-Lubarsch*, Bd. 9, 3. Teil. Berlin. — *Friedrich, G.*: Virchows Arch. **304**, 230 (1939). — *Gloyne*: Tubercle **17**, 5 (1935); **18**, 100 (1936). — *Köppenhöfer*: Arch. Gewerbepath. **6**, 38 (1935). — Virchows Arch. **297**, 271 (1936). — *Lynch u. Smith*: Amer. J. Canc. **24**, 56 (1935). — *Nordmann*: Z. Krebsforsch. **47**, 288 (1938). — Ber. über d. 8. internat. Kongreß f. Unfallmed. u. Berufskrankheiten. Bd. 2. Leipzig 1938. — *Policard, A. u. Mouriquand*: Bull. Histol. appl. **7**, No 6 (1930). — *Roemhold, Kempf u. Wedler*: Dtsch. Arch. klin. Med. **186**, 53. — *Schuster*: J. of Path. **34**, 751 (1931). — *Siegmund, H.*: Arch. Gewerbepath. **6**, 1 (1935). — Jkurse ärztl. Fortbild. **30**, H. 1 (1939). — *Stieve, H.*: Beitr. path. Anat. **54**, 415 (1912). — *Sundius u. Bygdén*: Arch. Gewerbepath. **8**, 26 (1938). — *Waller*: Klinik der Lungenasbestose. Leipzig 1939.