

Zur Pathologischen Anatomie der Vinylchlorid-Krankheit*

H. Zimmermann and H. Eck

Pathologisches Institut des Städt. Krankenhauses Frankfurt/M-Höchst
(Direktor: Prof. Dr. H. Zimmermann)

Eingegangen am 10. Juni 1975

Pathological Anatomy of the Vinylchloride-Disease

Summary. A fatal case of angiosarcoma of the liver is reported. The 38 years old chemical laboratory assistant was exposed in vinylchloride medium about $3\frac{1}{2}$ years. The sarcoma metastasised into many other organs. This case is the fifth one reported in the German Federal Republic, in four of the cases the patient died. VC concentration at the work place was not measured. Thrombocytopenia observed in about 80% of the VC cases was not seen. There will be possibly observed further VC-caused tumors in the population. Nevertheless there might be other even extrahepatic VC-caused tumors in man, which could be concluded by animal experimental investigations.

Key words: Vinylchloride-disease — Toxic tumors — Haemangiosarcoma.

Zusammenfassung. Es wird über einen tödlichen Fall eines Angiosarkom der Leber bei einem 38jährigen Chemielaboranten berichtet, der einer $3\frac{1}{2}$ -jährigen Vinylchlorid-Exposition ausgesetzt war. Das Sarkom hatte bereits ausgedehnt metastasiert. Vorliegender Fall ist der 5. innerhalb der Bundesrepublik, von denen 4 tödlich endeten. Messungen der VC-Konzentration am Arbeitsplatz sind nicht durchgeführt worden. Eine Thrombocytopenie, die in 80% der VC-Krankheit intravital auftreten kann, wurde nicht beobachtet. Mit weiteren VC-bedingten Tumoren in größeren Bevölkerungskreisen muß gerechnet werden, wobei die Möglichkeit auch anderer, extrahepatischer, VC-bedingter Tumoren besteht, was aus tierexperimentellen Untersuchungen geschlossen werden kann.

Einleitung

Vinylchlorid (VC) ist das Monomer von Kunststoffen (PVC), die als Polymerisate ungiftig sind und auf der ganzen Welt seit Jahren in allen Zweigen der Wirtschaft verwendet werden. VC ist ein farbloses, süßlich riechendes, brennbares und explosives Gas, welches gewöhnlich als Flüssigkeit unter erhöhtem Druck verwandt wird. Es hat die chemische Formel $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCl}$ bzw. $\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}$ und das Molekulargewicht 62,5.

VC wurde erstmals von Regnault 1835 synthetisiert. In der freien Natur kommt es normalerweise nicht vor. Die Toxizität von VC ist erst seit etwa 12 Jahren bekannt. Die von Tribuch u. Mitarb. (1949) und Suciu u. Mitarb. (1963, 1967) mitgeteilten Beobachtungen aus Rußland und Rumänien wurden kaum beachtet. Suciu u. Mitarb. beobachteten ein narkotisches Syndrom, Neurosen, Raynaud-Syndrom, Hepatomegalie und sklerodermiforme Bilder bei chronischer Exposition mit VC. Russische Autoren gaben Leberschäden an, die als mehr oder minder ausgeprägte „Hepatitiden“ beschrieben wurden und bei Expositionswerten von 200 bis 315 ppm Vinylchlorid auftraten. In der Zwischenzeit sind Veröffentlichungen aus dem anglo-amerikanischen, französischen und deutschen Schrifttum bekannt geworden (Wilson

* Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Rotter zum 65. Geburtstag in Dankbarkeit und freund-schaftlicher Verbundenheit gewidmet.

u. Mitarb., 1967; Cardier u. Mitarb., 1966; Jühe und Lange, 1972), die aber vordringlich auf dermatologische Veränderungen wie sklerodermiforme Bilder, xanthomähnliche Hautknoten mit Verdickung des Hautkollagens sowie eine bandförmige Akroosteolyse der Finger hinweisen; darüber hinaus liegen einige Leberbiopsiebefunde vor (Thomas *et al.*, 1975; Falk *et al.*, 1974; Marsteller *et al.*, 1973), wobei eine periportale, zentrale und perisinusoidale Fibrose, Sternzellaktivierung und Angiosarkome diagnostiziert wurden. Die wenigen morphologischen Befunde der Leber, die tierexperimentellen Untersuchungen und die Vielfalt klinischer Symptome lassen es verständlich erscheinen, daß diese neuartige Erkrankung oft übersehen oder fehlgedeutet wurde.

Ausführliche autoptische Untersuchungen mit ausgedehnter histologischer Beurteilung zahlreicher Organe liegen bisher — wenn überhaupt — in so geringem Maße vor, daß eine derartige Schilderung des Krankheitsbildes gerechtfertigt erscheint.

Eigene Beobachtung

Arbeitsanamnese. Der 38jährige Chemielaborant H. N. war 13 Jahre in einem großen Chemiekonzern tätig. Vom 12. 4. 1960 bis 28. 8. 1963, also 3 Jahre und 5 Monate, arbeitete er in einer Forschungsanlage, in welcher er 2—3mal pro Woche Ansätze mit VC gefahren hat. Das VC wurde in Druckfässern mit einem Inhalt von 200—300 Litern aufbewahrt. Diese Fässer wurden durch eine Leitung an fahrbare Druckbehälter (Schleusen) mit 15—50 l Inhalt angeschlossen. Durch Stickstoffzufuhr wurde VC aus den Fässern in die Schleusen gedrückt, von hier durch eine weitere Leitung in Polymerisationskessel. Hier wurde VC unter Zugabe von Oktylakrylat (3—60%) unter Druck polymerisiert. Nach der Polymerisation erfolgte über eine Entspannungsanlage die Ableitung von freiem, nicht polymerisiertem VC über eine Abgasleitung über das Dach ins Freie. War aus technischen Gründen diese Art der Entspannung nicht möglich, wurde der Druckkessel geöffnet und so die Entspannung erreicht. Das nicht polymerisierte VC trat hierbei in den Arbeitsraum aus. Auf diese Weise waren 2—3mal wöchentlich Expositionen von 3—4 Std möglich, wenngleich die Arbeit gelegentlich auch unterbrochen und somit die Exposition nicht permanent war. MAK-Werte wurden nicht ermittelt, Schutzmasken nicht getragen. Nach 1963 fanden etwa 2 Jahre lang noch gelegentlich oben beschriebene Arbeitseinsätze statt. Während seiner beruflichen Tätigkeit kam der Patient mit folgenden chemischen Verbindungen in Berührung: VC, Methylchlorid, Styrol, Acrylnitrid, Methylstyrol, Aceton, Methanol, Tetrachlorkohlenstoff und Oktylakrylat.

Krankheitsbild. Die Krankheit begann Anfang Dezember 1973, etwa 1 Jahr vor dem Tode, mit einem „akuten Abdomen“, wobei klinischerseits an eine Pankreatitis oder Magenperforation gedacht wurde. Nach der Krankenhausseinweisung wurde eine Doppelniere beiderseits mit einseitiger Hydronephrose festgestellt, deshalb Heminephrektomie. Der laparoskopische Verdacht auf Lebermetastasen war histologisch nicht zu bestätigen. Im Mai desselben Jahres wurde bei einer Untersuchung in der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden laparoskopisch erneut der Verdacht auf Lebermetastasen bei unbekanntem Primärtumor oder Lymphogranulomatose geäußert. Am 23. Mai 1974 wurden Probeexcisate von der Leber im Nordwestkrankenhaus Frankfurt/M entnommen, der histologische Befund (Prof. Dr. Höer) ergab Nekrosen mit Pfortaderverschlüssen und deutliche interstitielle Faservermehrung; die Veränderungen wurden ursprünglich als tertäre Lues gedeutet, später wurde diese Diagnose, aufgrund negativer serologischer Untersuchungen, revoziert. Nach ausführlicher anamnestischer Befragung des Patienten wurde das Krankheitsbild schließlich causal auf die frühere VC-Einwirkung bezogen. In die Medizinische Klinik des Städt. Krankenhauses Frankfurt/M-Höchst verlegt bot der Patient folgende laborchemische Veränderungen: BSG 128/135 mm n. W., Hb 10,9 g-%, HK 32%, Thrombozyten 325000 (normal 200000 bis 400000), Gesamteiweiß 8,4 g-%, Albumine 46 rel.-%, α_1 -Globulin 6 rel.-%, α_2 -Glob. 8 rel.-%, β -Glob. 11 rel.-%, γ -Glob. 29 rel.-%, Fibrin 650 mg-% (normal 200—400 mg-%), Serum-Cu-Spiegel 270 μ g-%, Serum-Fe 25 μ g-%, alk. Phosphatase 572 E/l, später 1.885 E/l, SGOT 51 IE, SGPT 25 IE, γ -GT 421 IE, Bilirubin 4 mg-%. Am 16. 12. 1974 starb der Patient im Coma hepaticum bei Ösophagusvarizen.

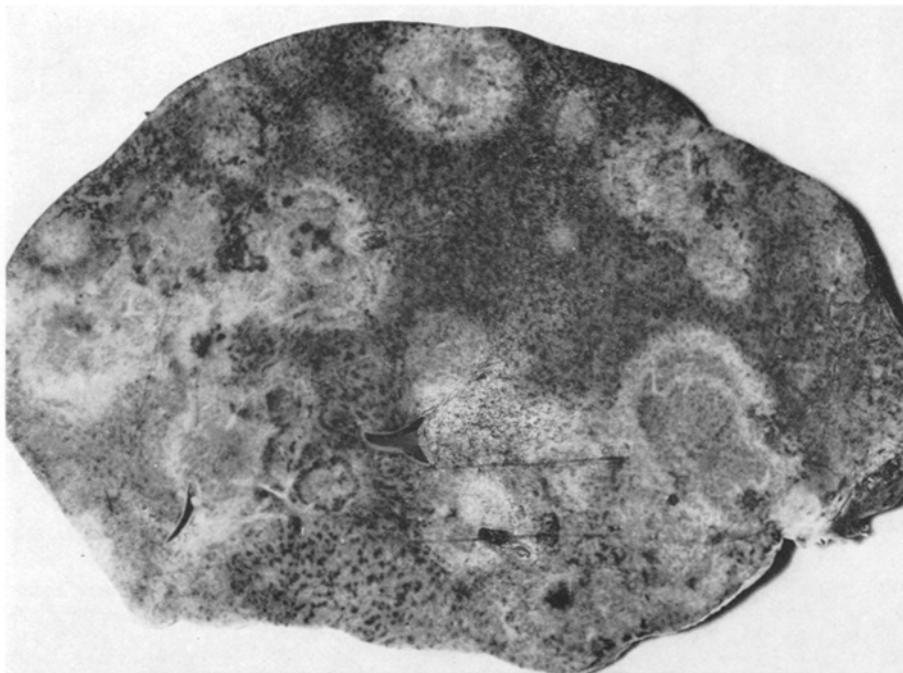


Abb. 1. Leber: Makroskopischer Querschnitt. Zahlreiche rundliche Angiosarkom-Knoten mit stellenweise Kokkardenzeichnung und dazwischen gelegenen ikterischen Leberparenchymbezirken

Obduktionsbericht (gekürzt): *Todesursache:* Verblutung aus Oesophagusvaricen. 1200 ml frisch geronnenes Blut im Magen. Massiver Teerstuhl. Blutungsanaemie.

Befund: Metastasierendes multiloculäres Angiosarkom der Leber mit Leberfibrose. Multiple bis walnußgroße derbe Tumorknoten in der Leber mit ausgedehnten Tumornekrosen (Abb. 1). Hepatomegalie von 3650 g. Schwerer Ikterus der Leber. Plattenartige Verwachung des Zwerchfells mit der Leber und multiple Zwerchfellmetastasen. Herdförmige Leberkapsel-fibrose. Erbsgroße parapankreatische Lymphknotenmetastase. Pleurasarkomatose. Splenomegalie (425 g) mit erbsgroßer Nebenmilz. Ascites von 400 ml. Ausgeprägte Ösophagusvarizen im cardianahen Drittel mit mehreren Usuren.

Schlaffe Dilatation der Herzkammern. Lungenödem. Bronchitis. Rechtsseitiger Pleuraerguß von 200 ml. Doppelniere links mit Ureter duplex. Zustand nach alter Heminephrektomie rechts wegen Doppelniere. Zustand nach Probelaoperatormie vor $\frac{1}{2}$ Jahr. Frische Thrombose des Plexus prostaticus. Geringe Hodenfibrose beiderseits.

Mikroskopische Untersuchungen

Leber (HE, van Gieson, Ladewig, Azan, Goldner, PAS, Giemsa, Sudan III, Versilberung nach Gomori): Die normale Struktur der Leber ist aufgehoben. Vorwiegend in den zentralen Partien der knotenförmigen Tumorbezirke finden sich Nekrosen und zellarmes kollagenes Bindegewebe, welches spindelige oder „verdämmernde“ Zellen enthält, die mehr oder minder spaltförmige Räume auskleiden. In ihrem Cytoplasma findet sich feinkörniges eisennegatives Pigment mit brauner Eigenfarbe. An die Nekrosen schließt sich unterschiedlich stark druck-atrophisches Leberparenchym an, dessen Zellbalken von kollagenem Bindegewebe umgeben sind (Abb. 2). Herdförmig immer wieder frische Leberzellnekrosen. Stellenweise findet sich

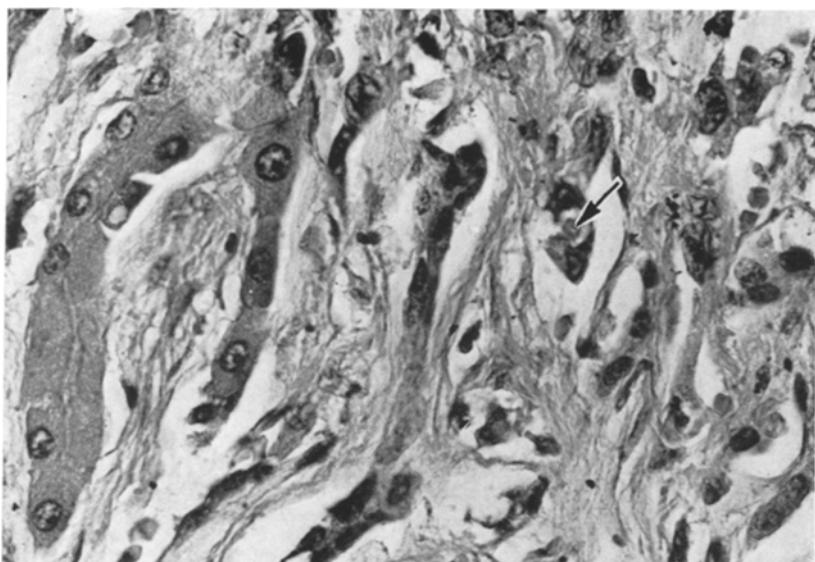


Abb. 2. Leber. Zwischen atrophen Leberzellbalken reichlich Bindegewebe und Tumorzellstränge (Bildmitte), teilweise Lichtungen von Sinusoideen auskleidend. ↓ = Erythrocytenphagocytose. HE, $\times 1200$

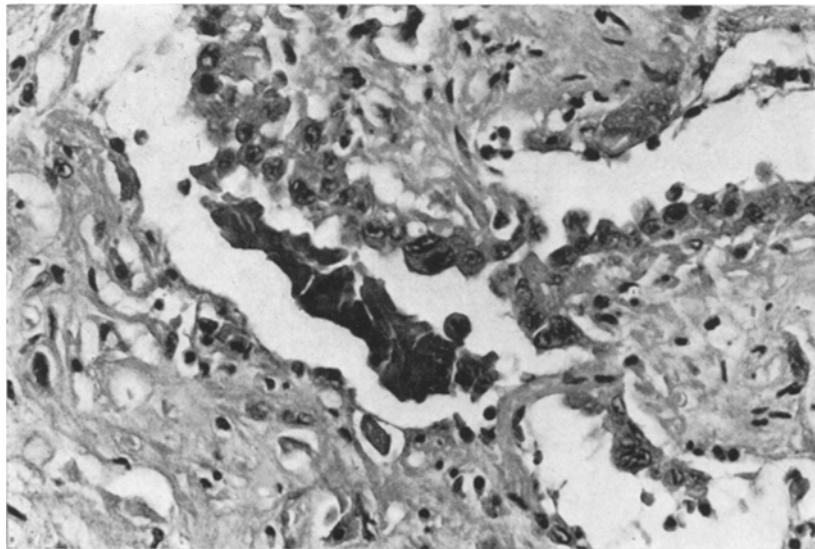


Abb. 3. Leber-Angiosarkom. Tapetenförmige Auskleidung erweiterter Sinusoide mit Tumorzellen. In der Nachbarschaft Fibrose. HE, $\times 1100$

in Gallekapillaren reichlich grobtropfige Galle. Innerhalb der noch erhaltenen oder auch fibrosierten Sinusoide kommen längliche oder geschwänzte Tumorzellen mit hyperchromatischen und polymorphen Kernen oder auch mehrkernige Zellen vor, die zuweilen die Sinusoide tapetenförmig auskleiden (Abb. 3). Dazwischen liegen reguläre Kupffersche Sternzellen. An

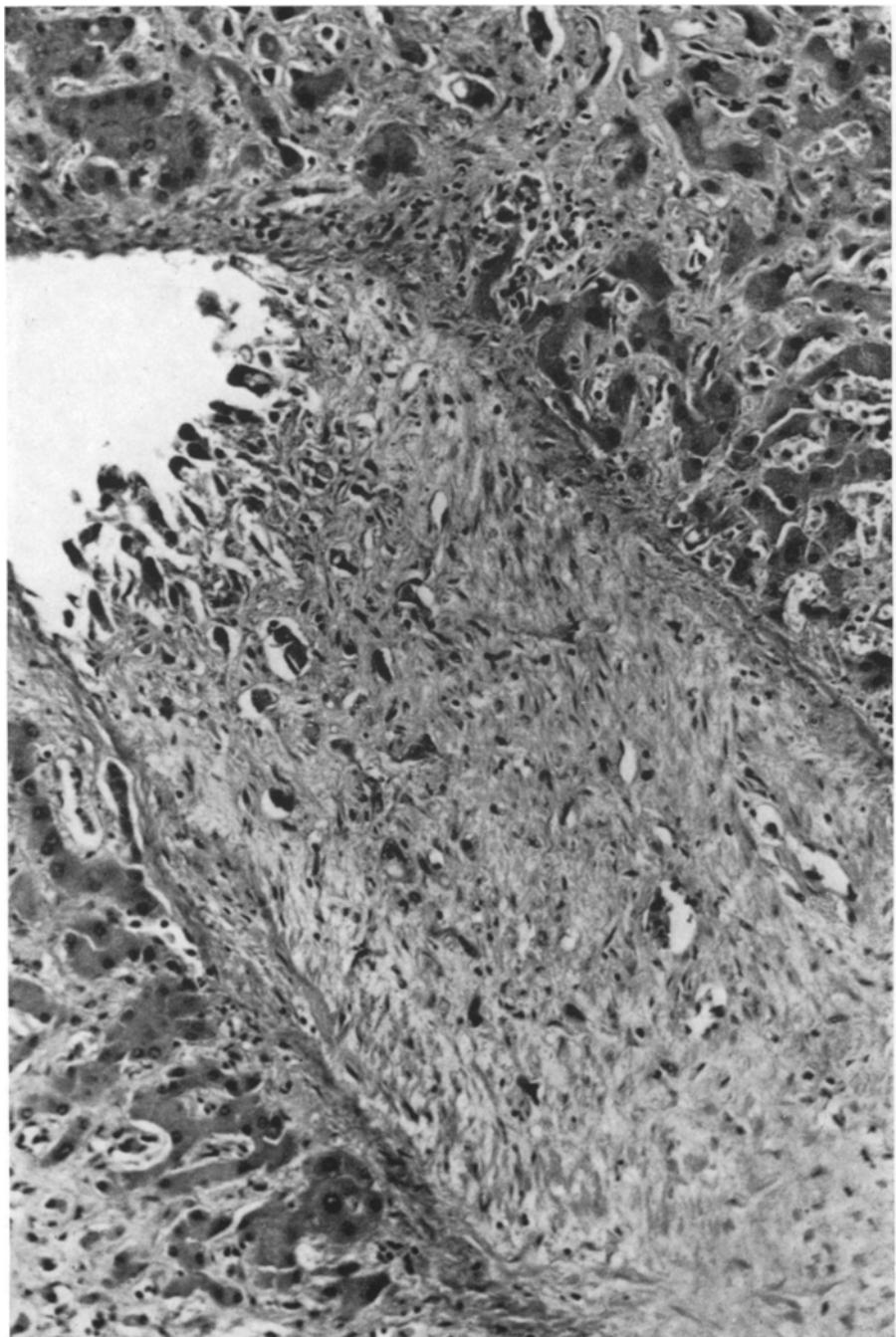


Abb. 4. Leber. Sublobularvene von Bindegewebe teilweise verlegt mit Angiosarkom-Tumorzellen, die teils Gefäßspalten bilden. HE, $\times 740$

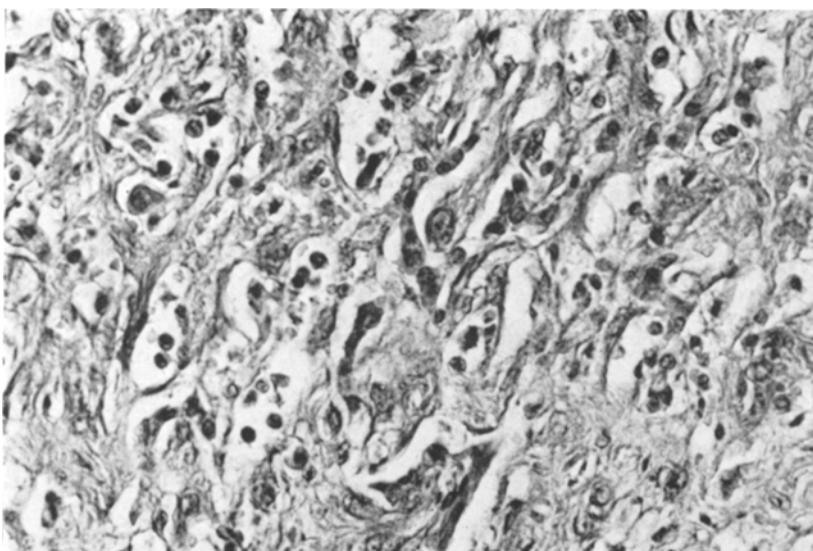


Abb. 5. Abdominal-Lymphknoten. Metastase eines Angiosarkom, HE, $\times 1100$

anderen Stellen sind die Tumorzellen in schmalen Zügen angeordnet, teilweise bilden sich spaltförmige Räume mit ein- oder mehrschichtiger Auskleidung. Einzelne Pfortaderäste und Sublobularvenen sind durch faserreiches Bindegewebe verlegt, in welchem Tumorzellen liegen, die gelegentlich spaltförmige Räume bilden (Abb. 4). Außerhalb der tumorösen Bezirke sind die Portalfelder insgesamt bindegewebig verbreitert und zuweilen diskret rundzellig infiltriert mit gelegentlichen Wucherungen von Pseudogallengängen. Läppchenzentren sind oft völlig fibrosiert mit nur noch einzelnen Leberparenchymzellen. *Diagnose:* Primäres Angiosarkom der Leber mit fibrös-tumoröser Verlegung von Lebervenen und Pfortaderästen, portale und läppchenzentrale Fibrose.

Parapankreatischer Lymphknoten: Ersatz des lympho-retikulären Gewebes durch kollagene Faserzüge mit massenhaft Tumorzellen (Abb. 5), die unterschiedlich weite Spalträume umsäumen. Manchmal werden die Lumina von mehrschichtigen Tumorzellen ausgekleidet.

Pleura visceralis und *Zwerchfell* enthalten gleichfalls Metastasen vom Typ des Primärtumors. In der Wand beider *Herzkammern* finden wir eine eitrige Myocarditis mit herdförmigen entzündlich bedingten Narben. Die *Niere* zeigt eine osmotische und cholämische Nephrose mit Schockniere, Megakaryocyten in einzelnen Glomerulumenschlingen und kleine Hämapoeseherde. Auch die *Milz* enthält erythro- und leukocytotoxische extramedulläre Blutbildungsherde sowie herdförmige Blutungen. *Pankreas:* Fibrose und mäßiggradige Lipomatose. Im *Rectum* massive Schleimbildung, im *Dünndarm* leichte Fibrose der Serosa, im *Magen* leichte Oberflächengastritis. An den *Hoden* Reduzierung der Spermienproduktion und geringe Fibrose. *Prostata, Schilddrüse, Skelettmuskulatur, Aorta, Lungen-Lymphknoten* und *Knochenmark* bieten keine Besonderheiten. Eine ausführliche Untersuchung des zentralen *Nervensystems* zeigt in der Großhirnrinde (frontoparietal), in der Brücke und im Ammonshorn frische Ganglienzellnekrosen, im Kleinhirn einen herdförmigen Schwund von Purkinje-Zellen und im *Nucleus niger* ein leichtes perivasculäres Ödem.

Diskussion

Primäre Angiosarkome der Leber (maligne Haemangioendotheliome, Haemangiosarkome, Kupfferzellsarkome bzw. angioblastische Sarkome) sind ausgesprochen seltene Geschwülste, die nach der 3. Krebsstatistik des National Cancer

Institutes der Vereinigten Staaten von Amerika zwischen 1969 und 1971 etwa 25—30mal pro Jahr in den USA beobachtet wurden (zit. nach Heath, Falk u. Creech, 1974). Sie entstehen auf dem Boden einer Lebercirrhose — beispielsweise bei Alkoholabusus — oder nach längerer Einwirkung radioaktiver Strahlen (Ross, 1932; Edmondson, 1958). Iatogene Angiosarkome der Leber wurden in den letzten 25 Jahren als Spätschäden des Röntgenkontrastmittels Thorotrast beobachtet (Heger *et al.*, 1969), das in den 30er und 40er Jahren wegen seiner guten Verträglichkeit und Schattendichte hauptsächlich für Angiographien und Hepatosplenographien verwandt worden ist. Die Kontrastmittelschollen des radioaktiven Thoriumdioxyd, das die eigentliche Wirksubstanz darstellt, wurden im retikulo-histiocytären System von Leber und Milz zeitlebens gespeichert und führten durch permanente Strahlenwirkung (90% α -Strahlung, 9% β - und 1% γ -Strahlung) zu Organfibrosen und strahleninduzierten Carcinomen bzw. Sarkomen. Hierbei traten in der Leber besonders Angiosarkome in Erscheinung.

Aufgrund statistischer Untersuchungen von Betriebsärzten eines Chemischen Werkes der B. F. Goodrich Chemical Company in Louisville/Kentucky (Creech, Johnson, 1974) wurde erstmals der Verdacht geäußert, daß Todesfälle durch primäre Angiosarkome der Leber bei PVC-Arbeitern auf die Einwirkung des ursprünglich für harmlos gehaltenen gasförmigen Vinylchlorid zurückgeführt werden müssen. Inzwischen ist die Zahl der Angiosarkomfälle der Leber als Folge der Einwirkung von Vinylchlorid nach den uns vorliegenden Angaben in USA und Europa auf 27 angestiegen (Lloyd, 1974; Rübsamen, 1975). Unsere Beobachtung ist der 28. Fall der Statistik und der 5. bekanntgewordene Fall in der Bundesrepublik Deutschland, von denen 4 bisher tödlich ausgegangen sind. Aufgrund der Statistik des National Cancer Institutes beträgt die Häufigkeit des primären Angiosarkoms der Leber in den USA 0.014 Fälle pro Jahr und 100 000 Einwohner. Schätzt man die Zahl der VC-Arbeiter in Vergangenheit und Gegenwart auf 20 000 (dieser Wert könnte etwas zu hoch gegriffen sein), so ergibt sich auf einen Zeitraum von 10 Jahren in den USA eine Häufigkeit von annähernd 0.03 Fälle auf 20 000 Beschäftigte. Unter den 20 000 Arbeitern wurden jedoch in den letzten 10 Jahren 13 derartige Erkrankungen beobachtet; die Risikorate (= Quotient aus beobachteten zu erwarteten Fällen) beträgt demnach über 400, d.h. die Gefährdung dieser Arbeitergruppe ist über 400mal größer als die der übrigen Bevölkerung (Heath, Falk u. Creech, 1974). Hierbei ist die Höhe der Dunkelziffer noch nicht abgeschätzt. Diese statistischen Werte allein lassen bereits den Schluß zu, daß dem Vinylchlorid bei der Entstehung von primären Angiosarkomen der Leber eine ursächliche Bedeutung zukommt.

Im Tierversuch gelang es Maltoni u. Lefemine (1974) inzwischen durch unterschiedlich hohe VC-Konzentrationen in der Atemluft bei Mäusen und Ratten maligne Tumoren zu erzeugen. Die Konzentration von VC in der Atemluft lag bei den Versuchen zwischen 10 000 und 50 ppm. Die Expositionzeit betrug 4 Std an 5 Tagen der Woche, die Versuchsdauer ging im Rattenversuch über 52 Wochen. Hierbei wurden neben Nephroblastomen auch Speicheldrüsentumoren sowie zahlreiche Angiosarkome der Leber und anderer Organe beobachtet. Im Mäusetest traten neben Adenomen und Adenocarcinomen der Lunge zahlreiche Mammaparacarcinome und 3 Angiosarkome der Leber auf. Selbst bei der niedrigen Dosis von 50 ppm (der jüngste MAK-Wert in den USA) entstand bei der Maus ein Adenocarcinom. In früheren Tierexperimenten war die akute Inhalations-

toxität von Vinylchlorid festgestellt worden: Bei Maus und Ratte tritt der Tod bei einer Konzentration von 300000 ppm VC in der Atemluft innerhalb von 30 min ein.

1000 ppm VC über 60 min rufen beim Menschen Erschöpfung und Sehstörungen hervor (Schottek, 1969). Da Vinylchlorid in der Vergangenheit als für den Menschen relativ harmloses Gas angesehen wurde, liegen nur sehr wenige Messungen über Arbeitsplatzkonzentrationen aus dieser Zeit vor. Soviel steht jedenfalls fest, daß in einzelnen VC-Betrieben Konzentrationen von 800—1000 ppm VC zeitweise beobachtet worden sind. Aufgrund unserer jetzigen Kenntnisse ist in den USA der MAK-Wert bei VC stufenweise von 500 ppm auf inzwischen 50 ppm reduziert worden. In der Bundesrepublik Deutschland lag der Wert inzwischen ebenfalls bei 50 ppm, seit kurzem ist er ausgesetzt. Selbst 50 ppm sind, wie aus den Tierversuchen ersichtlich, immer noch zu hoch, so daß der „Nullwert“ angestrebt und bald erreichbar sein sollte, so bald es die technischen Möglichkeiten erlauben.

Es ist nur wenig bekannt, daß bis vor einigen Jahren Vinylchlorid als Treibgas in Spraydosen diente. Erst vor einem Jahr wurde in den USA ein diesbezügliches Verbot ausgesprochen. In der Sowjetunion ist VC als Treibgas seit 1967 verboten (Schottek, 1969). Im US-Federal-Register wurde berichtet (US Code of Federal Regulations 1974), daß bereits bei einem 30 sek dauernden Stoß eines VC-Sprays in geschlossenen Räumen VC-Konzentrationen von 400 ppm aufraten, deren Spiegel über mehrere Stunden erhalten blieb.

Bei der relativ langen Latenzzeit der vinylchloridinduzierten Angiosarkome der Leber wäre es nicht erstaunlich, wenn auch Bevölkerungsgruppen außerhalb der chemischen Industrie in Zukunft vermehrt an derartigen Tumoren erkranken würden. Zu denken wäre hier besonders an die Berufsgruppe der Friseure, die durch den massiven Gebrauch von Haarspray geschädigt werden könnte. Aufgrund der Sorglosigkeit, mit der VC behandelt worden ist, und aufgrund der langen Latenzzeit der VC-induzierten Tumoren muß auch in Zukunft mit weiteren Sarkomen gerechnet werden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß auch beim Menschen VC-induzierte extrahepatische maligne Tumoren auftreten werden, wie sie im Tierversuch in Niere und Lunge und in anderen Organen erzeugt worden sind. Nur dürfte es in solchen Fällen äußerst schwer sein, causale Zusammenhänge zu beweisen. Die Aufdeckung des Vinylchlorid als carcinogene Substanz auch für den Menschen zeigt sehr eindringlich die Bedeutung einer Tumorstatistik in der Medizin.

Vinylchlorid ist wie Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff ein chlorierter Kohlenwasserstoff. Seine Schädigungsfolgen können deshalb entsprechend der Nummer 9 der VII. Verordnung der Berufsgenossenschaften ohne neue Gesetzgebung anerkannt und entschädigt werden.

Für die Überlassung der klinischen Daten und laborchemischen Werte danken wir Herrn Prof. Dr. med. P. Christ, Chefarzt der Abtl. 3 der Medizinischen Kliniken am Städt. Krankenhaus Frankfurt/M.-Höchst verbindlich.

Nachtrag bei der Korrektur. Bei einem Informationsgespräch der Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie am 23. Juni 1975 in Frankfurt/Main wurde festgestellt, daß bisher 6 tödliche Haemangiosarkome der Leber in der Bundesrepublik Deutschland gemeldet und 36 Fälle im Ausland registriert wurden. Als technische Richtkonzentration (TRK) für Vinylchlorid gilt in der Bundesrepublik Deutschland seit 1. 7. 1975 ein Wert von 5 ppm (Teile pro Millionen). Dieser Wert ist ein Jahresmittelwert. Für den Zeitraum einer Stunde darf die Konzentration als Mittelwert das Dreifache des TRK-Wertes nicht überschreiten. (Informationsbrief für Führungskräfte in der chemischen Industrie, H. 7, S. 5—6, 1975).

Literatur

- Cordier, J. M., Fievez, C., Lefèvre, M. J., Sevrin, A.: Acroostéolyse et lésions cutanées associés deux ouvriers affectés au nettoyage d'autoclaves. Cah. Med. Travail **4**, 3—39 (1966)
- Creech, J. L., Johnson, M. N.: Angiosarcoma of liver in the Manufacture of Polyvinylchloride. J. occup. Med. **16**, 150—151 (1974)
- Edmondson, H. A.: Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Armed Forces Institute of Pathology, Washington **25**, 139—141 (1958)
- Falk, H., Creech, J. L., Heath, W., Johnson, M. N., Key, M. M.: Hepatic disease among workers at a vinylchloride polymerization plant. JAMA **230**, 59—63 (1974)
- Heath, C. W., Falk, H., Creech, J. L.: Besonderheiten von Angiosarkomen der Leber unter Vinylchlorid-Arbeitern in den Vereinigten Staaten (mitgeteilt bei der Arbeitsgruppe zur Toxicität von Vinylchlorid-Polyvinylchlorid, New York City, 10.—11. Mai 1974). — Zur Veröffentlichung eingereicht in den Annals of the New York Academy of Sciences
- Heger, N., Maniatis, N., Liehr, H., Beneke, G.: Thorotрастspätschäden. Med. Welt **1969**, 167—172
- Jühe, S., Lange, C. E.: Sklerodermieartige Hautveränderungen, Raynauds syndrom und Akroosteolyse bei Arbeitern der PVC-herstellenden Industrie. Dtsch. med. Wschr. **97**, 1922—1923 (1972)
- Lange, C. E., Jühe, S., Veltman, G.: Über das Auftreten von Angiosarkomen der Leber bei zwei Arbeitern der PVC-herstellenden Industrie. Dtsch. med. Wschr. **99**, 1598—1599 (1974)
- Lloyd, J. L.: Angiosarcoma of the liver in Vinylchloride-Polyvinylchloride workers. J. occup. Med. **16**, 809 (1974)
- Maltoni, C., Lefemine, G.: Preliminary Report on the Carcinogenicity Bio-Assay of Vinyl-Chloride. — Vortrag vor der BG-Arbeitsgruppe „Gefährliche Stoffe“, Brüssel 4. 4. 1974 (zit. n. International Agency for Research on Cancer. Working Document for the ad hoc Working group on Vinylchloride. Arbeitstagung in Lyon, 18.—24. Juni 1974)
- Marsteller, H. J., Leibach, W. K., Müller, R., Jühe, S., Lange, C. E., Rohner, H. G., Veltman, G.: Chronisch toxische Leberschäden bei Arbeitern in der PVC-Produktion. Dtsch. med. Wschr. **98**, 2311—2314 (1973)
- Regnault: zit. n. International Agency for Research on Cancer. Working Document for the ad hoc Working group on vinyl chloride, Arbeitstagung in Lyon, 18.—24. Juni 1974
- Ross, J. M.: A case illustrating the effect of prolonged action of radium. J. Path. Bact. **35**, 899—912 (1932)
- Rübsamen, H.: Gutachten für die BG-Chemie vom 5. 3. 75. — Noch nicht veröffentlicht
- Schottak, W.: Zur Toxikologie des Vinylchlorid. Chem. Techn. **21**, 708—711 (1969)
- Suciuc, I., Dreyman, J., Valaskai, M.: Contributii la studiul imbolnavirilor produse de clorurade vinil. Med. interna. (Buc.) **15**, 967—978 (1963), zit. nach: Marsteller *et al.*: Dtsch. med. Wschr. **98**, 2311—2314 (1973)
- Suciuc, I., Dreyman, J., Valaskai, M.: Etude de maladies dues au chlorure de vinyle. Med. di Lavoro **58**, 261—271 (1967). — zit. n. Marsteller *et al.* Dtsch. med. Wschr. **98**, 2311—2314 (1973)
- Thomas, L. B., Popper, H., Berk, P. D., Selikoff, D., Falk, H.: Vinylchloride-induced liver disease: From Idiopathic Portal Hypertension (Banti's Syndrome) to Angiosarcomas. New Engl. J. Med. **292**, 17—22 (1975)
- Tribuch, S. R., zit. n. Marsteller *et al.* Dtsch. med. Wschr. **98**, 2311—2314 (1973)
- US Federal Register **39**, 14753—14754
- Wilson, R. H., McCormick, W. E., Tatum, C. F., Creech, J. L.: Occupational akroosteolysis. Report of 31 cases. JAMA **201**, 83—87 (1967)

Prof. Dr. H. Zimmermann
 Dr. H. Eck
 Pathologisches Institut
 Städt. Krankenhaus
 D-6230 Frankfurt/M.-Höchst
 Gotenstraße 6—8
 Bundesrepublik Deutschland