

## **Ablagerungen Seltener Erden in der menschlichen Lunge und im Tierexperiment**

H. Cain<sup>1</sup>, E. Egner<sup>1</sup> und J. Ruska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pathologisches Institut Stuttgart, Katharinenhospital

<sup>2</sup> Institut für Anorganische Chemie der Universität Stuttgart

### **Deposits of Rare Earth Metals in the Lungs of Man, and in Experimental Animals**

**Summary.** Natural mixtures of rare earth metals, especially cerium, lanthanum, neodymium and praseodymium, are widely used in industry. The present investigations describe, firstly techniques for the determination of cerit metals in histological sections and secondly tissue damage caused by these substances in man and experimental animals.

1. Deposits of rare earths could not be detected using routine or special staining technics. Their presence in the tissue was clearly demonstrated by electron microprobe and Debye-Scherrer roentgenographic technics.

2. The thorium content of the rare earth metals, which varies in different industrial preparations, is of special pathogenic significance.

3. Depending on the intensity and duration of exposure, pulmonary deposits of thorium-free cerit metals result in pathological reaction of varying degree with peribronchial and perivascular macrophage-rich granulomas and septal fibrosis. There is no progression after termination of exposure. The dust particles remain stored in the lungs.

4. Thorium-containing cerit metals cause pulmonary fibrosis, the evolution of which is independent of the duration of dust inhalation and progresses after termination of exposure.

5. Rare earth metals may constitute a component of dust found in the lungs of patients suffering from silicosis, as shown here in a stone cutter from the Schwarzwald region. Their occurrence in nature is not as rare as is commonly assumed.

**Key words:** Rare earth metals — Cerium pneumoconiosis — Thorium content of rare earths — Electron microprobe examination of tissues — Roentgenography of lung dust.

## Einleitung

Lungenveränderungen durch Einatmung von sog. Seltenen Erdmetallen (SEM) waren der Aufmerksamkeit von Klinikern und Pathologen lange entgangen. Die SEM gehören in die 3. Gruppe des Periodensystems der Elemente. Ihre wichtigsten Vertreter sind Cerium und Lanthan. Schepers (1955) erwähnt erstmals röntgenologische Veränderungen in den Lungen von Arbeitern der Cer-Industrie und vermutet einen Zusammenhang mit der Staubexposition. Untersuchungen von Hoschek (1964, 1966, 1968) haben bessere Grundlagen für die klinische Abgrenzung der Erkrankung geschaffen und auf ihre gutachtliche Bedeutung hingewiesen. Indessen fehlen bis jetzt exakte Nachweismethoden für Bestandteile SEM in histologischen Schnittpräparaten. Vor allem interessiert, wie sich solche Verbindungen nach Aufnahme in den Organismus verhalten (Cochran et al., 1950; Kyker and Cress, 1957; Haley et al., 1964) und mit welchen Schädigungen dabei in der Lunge zu rechnen ist (Schepers, 1955; Hoschek, 1968; Menz und Kaufmann, 1972). Diesen Fragen wollen wir im folgenden näher nachgehen.

Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen war die Lungenexzision bei einem Reprophotographen. Die dabei erhobenen histologischen, autoradiographischen, mineralogischen, chemischen und physikalischen Befunde sollen verglichen werden mit eigenen Beobachtungen nach intratrachealer Injektion von Ceritfluoriden und Ceritoxiden bei Meerschweinchen.

## Beobachtungsgut und Untersuchungsart

I. 52jähriger Mann ohne nennenswerte Vorerkrankungen. Er arbeitet seit ca. 25 Jahren als Reprophotograph täglich mit Kohlebogenlampen, denen zur Verbesserung der Lichtausbeute nach dem Beck-Effekt Ceritfluoride beigesetzt sind. Keine sonstige Staubexposition. Kein Hinweis auf exogene Lungenschädigung anderer Ursache. Seit 2 Jahren besteht bei ihm eine geringe Belastungsdyspnoe. Röntgenologisch findet sich ein disseminierter feinherdiger Prozeß besonders in den Mittel- und Unterfeldern. Bronchoskopisch nichts Auffallendes. Funktionell kein hinreichender Anhalt für eine Diffusionsstörung oder eindeutige Restriktion.

Zur Abklärung der näheren Natur der röntgenologischen Verschattungen erfolgte eine Keilexzision aus dem linken Lungenoberlappen<sup>1</sup>.

*Histologie.* Fixierung des Exzisionsgewebes in 5% Formalin. Hämatoxylin-Eosin, van Gieson-Elastica, PAS, Goldner, Berliner Blau-Reaktion.

*Autoradiogramme* vom Lungengewebe wurden im Institut für Medizinische Strahlenkunde der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. A.M. Kellerer) von Frau Prof. Dr. B. Maurer-Schultze hergestellt. Für die Präparate wurde eine flüssige Emulsion „G 5“ von Ilford verwendet. Diese Emulsion wird bei 45° C im Wasserbad aufgelöst, auf das Präparat getropft und mit dem Glasstab ausgestrichen. Die Filmschicht hat nach Entwicklung, Fixation und Trocknung eine Dicke von etwa 30–40 µm. Expositionszeit zunächst 20 Tage, dann 40 Tage.

<sup>1</sup> Das Gewebstück wurde uns von Herrn Prof. Dr. Hoschek zur Untersuchung übersandt. Ihm verdanken wir gleichzeitig die klinischen Angaben aus der Lungenabteilung des Allgemeinen Krankenhauses Harburg (Leiter: Dr. Hain)

*Untersuchung mit der Elektronenmikrosonde.* Mikrotomschnitte von Paraffinmaterial (5–10 µm) werden mit Eiweißglycerin auf polierte Aluminiumträger aufgeklebt und mit Xylol vom Paraffin befreit. Bei der Probenpräparation sind keine weiteren Maßnahmen für die Untersuchung mit der Elektronenmikrosonde erforderlich. Ein durch magnetische Linsen fein gebündelter Primärelektronenstrahl der Elektronenkanone tastet die Probenoberfläche zeilenförmig ab und erzeugt durch die Wechselwirkung der energiereichen Primärelektronen mit einer dünnen Probenschicht verschiedene Sekundäreffekte. Die Größe dieser Sekundäreffekte ändert sich mit der Beschaffenheit der Probenoberfläche und des Probenmaterials. Sie können durch geeignete Detektoren in elektrische Signale umgewandelt werden. Synchron mit der Abtastung des Sekundärelektronenstrahls bewegt sich der Kathodenstrahl einer Kathodenstrahlbildröhre über den Bildschirm. Die Helligkeit des Kathodenstrahls kann durch die augenblickliche Höhe der elektrischen Signale jedes der Detektoren gesteuert werden. Dadurch erhält man auf dem Bildschirm der Kathodenstrahlröhre das Bild einer dünnen Oberflächenschicht entsprechend der Größe der Nebenwirkungseffekte. Die Vergrößerung entsteht dadurch, daß die abgetastete Fläche auf der Probe erheblich kleiner ist als die Bildschirmfläche. Eine der Wechselwirkungsmöglichkeiten besteht in der Rückstreuung schneller Elektronen. Die Wahrscheinlichkeit für einen Rückstreuprozess nimmt mit steigender Ordnungszahl des Materials zu. Sie hängt außerdem von der Oberflächengeometrie des bestrahlten Probenbereiches ab. Durch den Elektronenbeschuss wird in der Probe charakteristische Röntgenstrahlung erzeugt. Deren Energiespektrum wird registriert und ermöglicht eine Identifizierung der in der Probe enthaltenen Elemente (Birks, 1963).

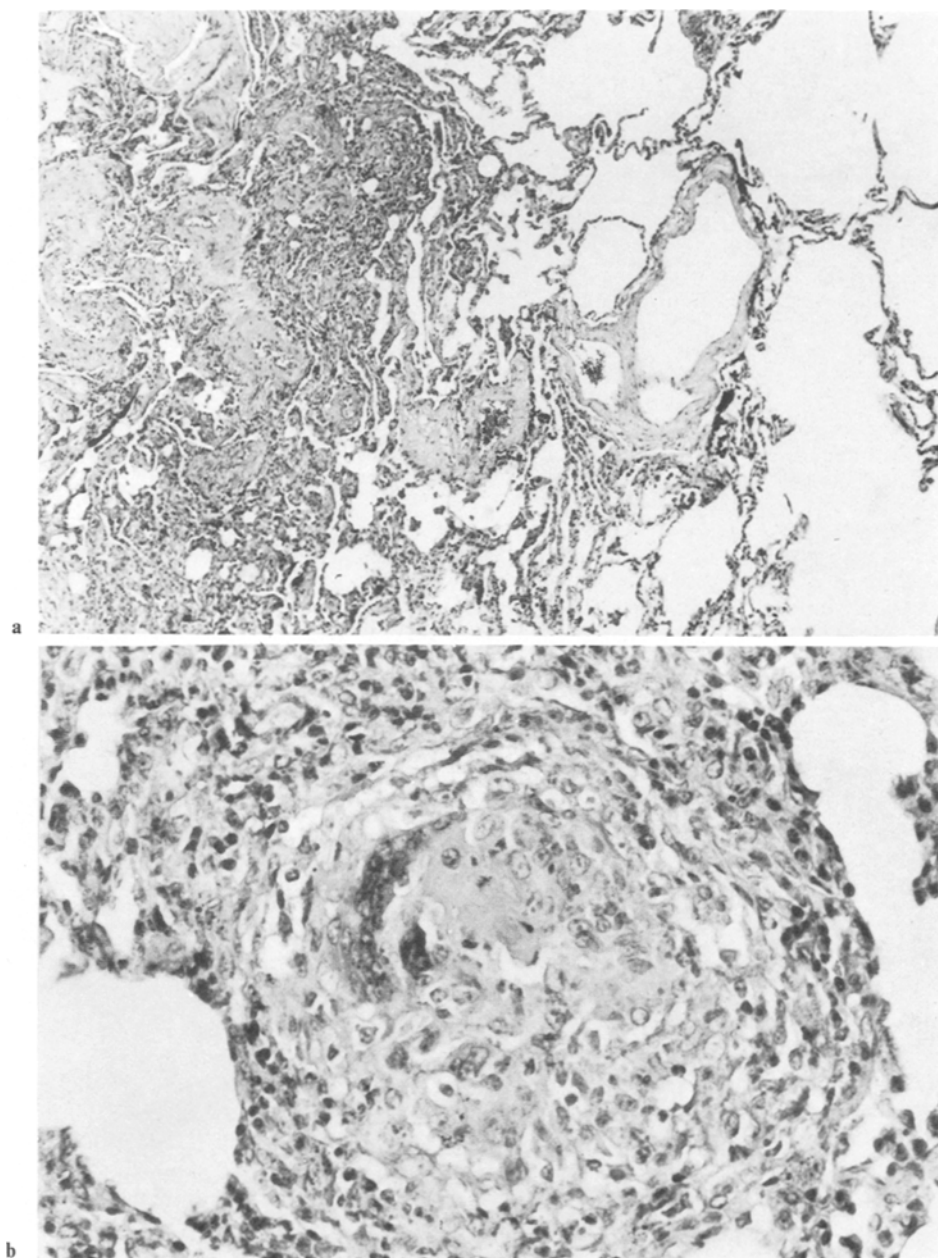
*Mineralogie und Kristallchemie.* Formalinfixiertes Gewebe wurde nach Otto (1963) mit heißem Formamid von der organischen Komponente befreit. Röntgenographische Untersuchung mit dem Debye-Scherrer-Verfahren und optische Ermittlung von Lichtbrechungswerten nach der Immersionsmethode im Körnerpräparat durch Prof. Dr. K. Walenta, Institut für Mineralogie und Kristallchemie der Universität Stuttgart.

II. 20 ausgewachsene Meerschweinchen erhielten nach einer von Schepers (1955) angegebenen Methode einmalig intratracheal eingespritzt 100 mg einer 10%igen Suspension teils von Ceritoxiden, teils von Ceritfluoriden in Wasser. Bei einigen Tieren wurde zusätzlich Kohlestaub zur optischen Markierung verwendet. Die Ceritoxide bzw. Ceritfluoride waren fein gemahlen auf eine Korngröße von 2–3 µm. Die Überlebenszeit betrug 9 Wochen bis 9 Monate. Die Versuche wurden von Herrn Prof. Dr. Hoschek durchgeführt, die histologische Untersuchung erfolgte im Pathologischen Institut des Katharinenhospitals Stuttgart.

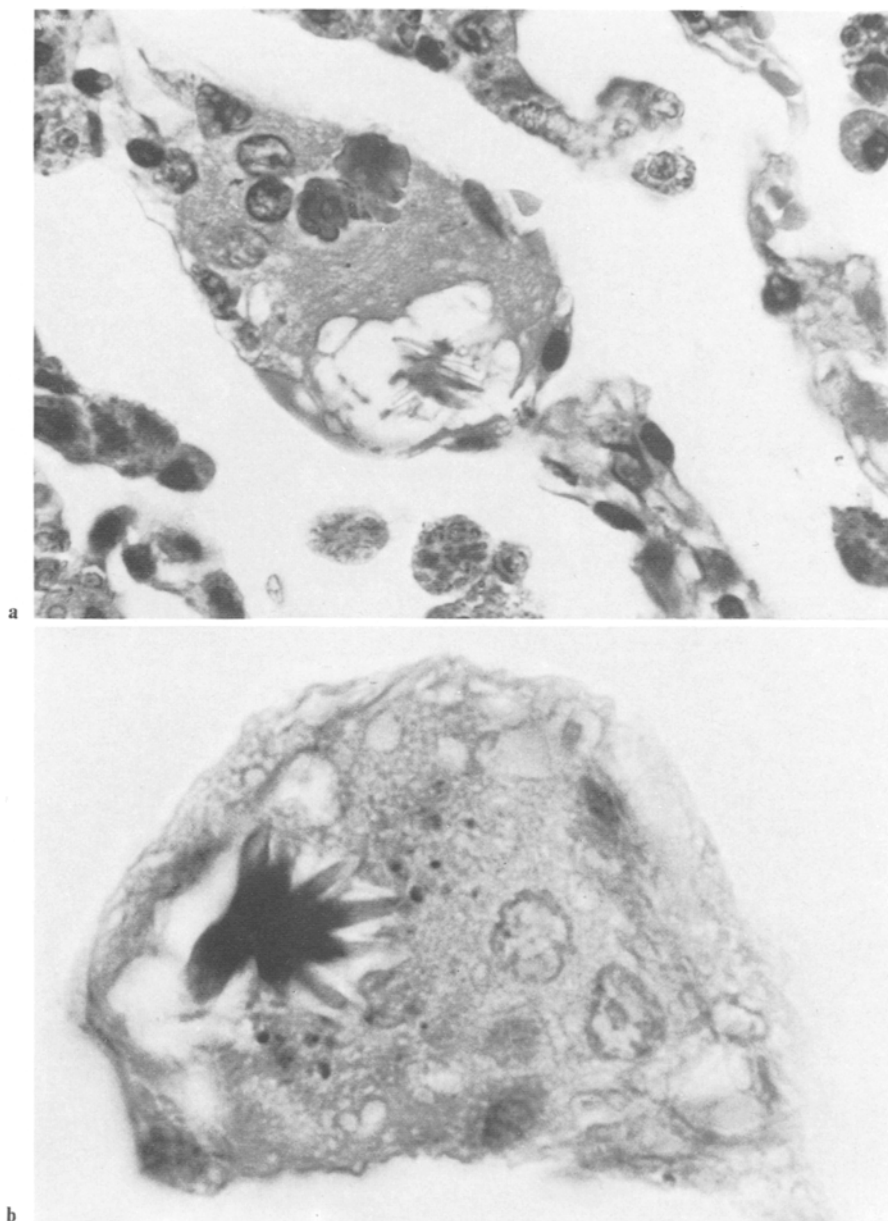
## Ergebnisse

### *I. Menschliches Lungengewebe*

*Histologisch* findet sich in den Schnittpräparaten der Keilexzision des 52jährigen Reprophotographen herdförmig eine streifenförmige Verbreiterung der interalveolären Septen durch Neubildung kollagener Bindegewebsfasern (Abb. 1 a). An anderen Stellen sieht man perivasale Granulome aus Fibroblasten, Lymphozyten, Plasmazellen und großen Histiozyten (Abb. 1 b). Dadurch sind die Alveolen etwas eingengt, gelegentlich auch atelektatisch. Das in den Alveolarsepten und in den perivasalen Knötchen neugebildete Bindegewebe enthält zahlreiche durchsichtig-farblose oder gelbliche bis bräunliche, kristalline Fremdkörper von wenigen µm Größe (Abb. 2). Sie zeichnen sich größtenteils durch mehr oder weniger schwache Doppelbrechung aus. Ferner sieht man in Phagozyten wurstförmige, kompliziert gebaute, stärker doppelbrechende Gebilde, die bis 50 µm lang und bis 7 µm breit sind (Abb. 3). Sie bestehen aus einem kristallinen Achsenfaden mit positiver Doppelbrechung in Bezug zur größten Längsausdehnung. Dieser

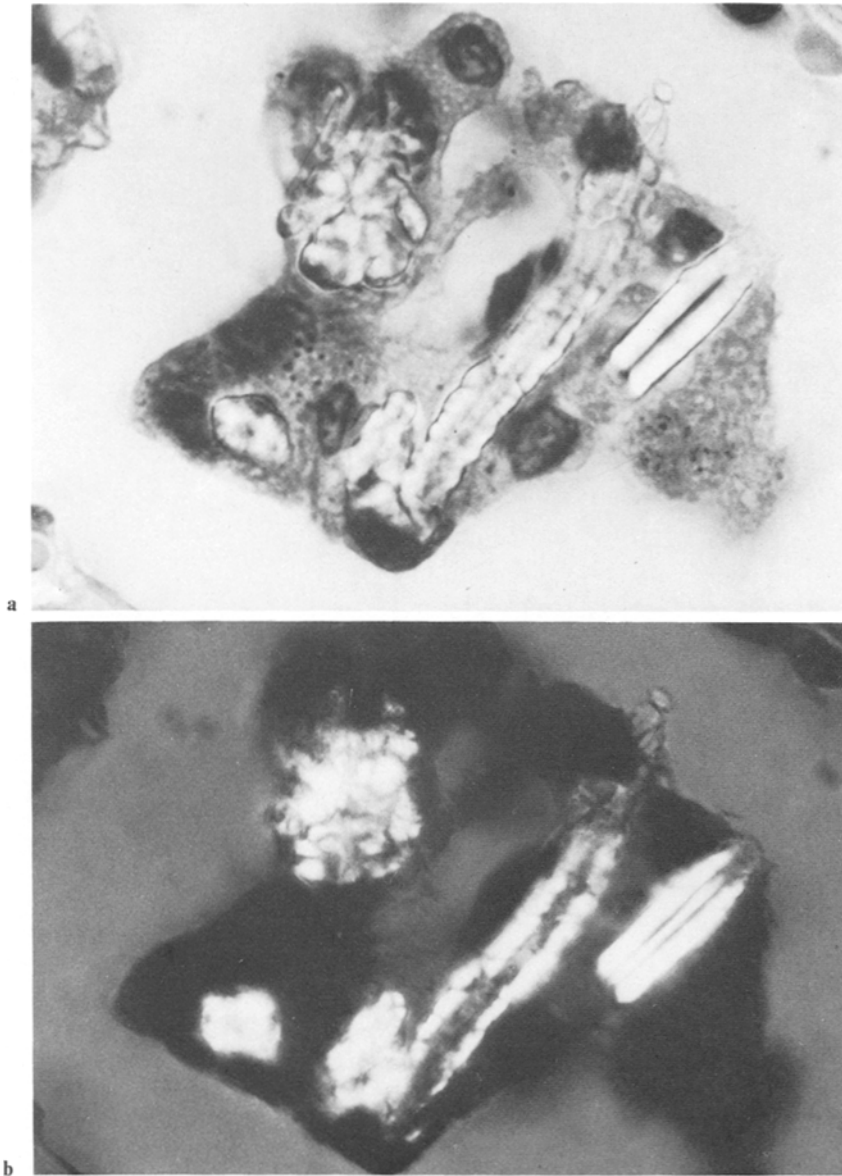


**Abb. 1a und b.** ♂ 52 Jahre. Keilexzision linker Lungenoberlappen. **a** Cerstaubhaltige, herdförmige interalveoläre und perivasale Fibrose. Pulmonalarteriensklerose. Perinoduläres Emphysem. H.E., 80 $\times$ . **b** Granulom aus großen, zum Teil mehrkernigen Histiozyten mit intracytoplasmatischen Cer-Ablagerungen, Lymphozyten, Plasmazellen. H.E., 330 $\times$



**Abb. 2a und b.** ♂ 52 Jahre. Linker Lungenoberlappen. Cer-haltige mehrkernige Riesenzellen mit Asteroid-bodies, **a** in einem interalveolären Septum, **b** Alveolarmakrophage. H.E., 330 × und 1200 ×

Achsenfaden ist von einer mit Eosin anfärbbaren Hülle aus Eiweiß umgeben. Dann folgt nach außen eine wechselnd breite kristalline und z.T. Eisen enthaltende anisotrope Schicht mit etwas wulstiger Oberfläche. Aufgrund ihrer Polarisationsoptik kommen dafür zwei sphärokristalline Bautypen infrage: radialstrahlige Anordnung zu ihrer Längsachse positiv anisotroper Einzelemente oder



**Abb. 3a und b.** 52jähriger Reprophotograph. Längs und quer getroffene stäbchenförmige Gebilde mit zentralem Achsenfaden und anorganischer, sphärokristalliner Hülle. H.E., 1320  $\times$ . Dieselbe Stelle **a** im normalen Licht, **b** zwischen gekreuzten Polarisatoren

konzentrische Schichtung zur Längsachse negativ doppelbrechender Teilchen. Die Hülle wird innerhalb einer Woche von heißem Formamid nicht angegriffen und ist somit anorganischer Natur.

Manche Granulome machen einen schon alten, narbigen Eindruck, andere sind frisch. Öfter enthalten auch Alveolarepithelien Kristalle der beschriebenen

Art. Die Phagozyten sind z.T. mehrkernig und besitzen große Asteroid-bodies. Die Pleuraoberfläche ist stellenweise bindegewebig verdickt und enthält ebenfalls Staubgranulome. Insgesamt erweist sich die Lungenfibrose als diskret. Es besteht ein geringes perinoduläres Emphysem. Einige Pulmonalarterienäste lassen eine mäßige Fibrose und Hyalinose ihrer Wandung mit dadurch bedingter Einengung der Gefäßlichtung erkennen. In anderen Abschnitten sind die Alveolen und ihre Septen normal gebaut. Nirgends Nekrosen. Die Bronchien zeigen geringe entzündliche Zellinfiltrate unspezifischer Art.

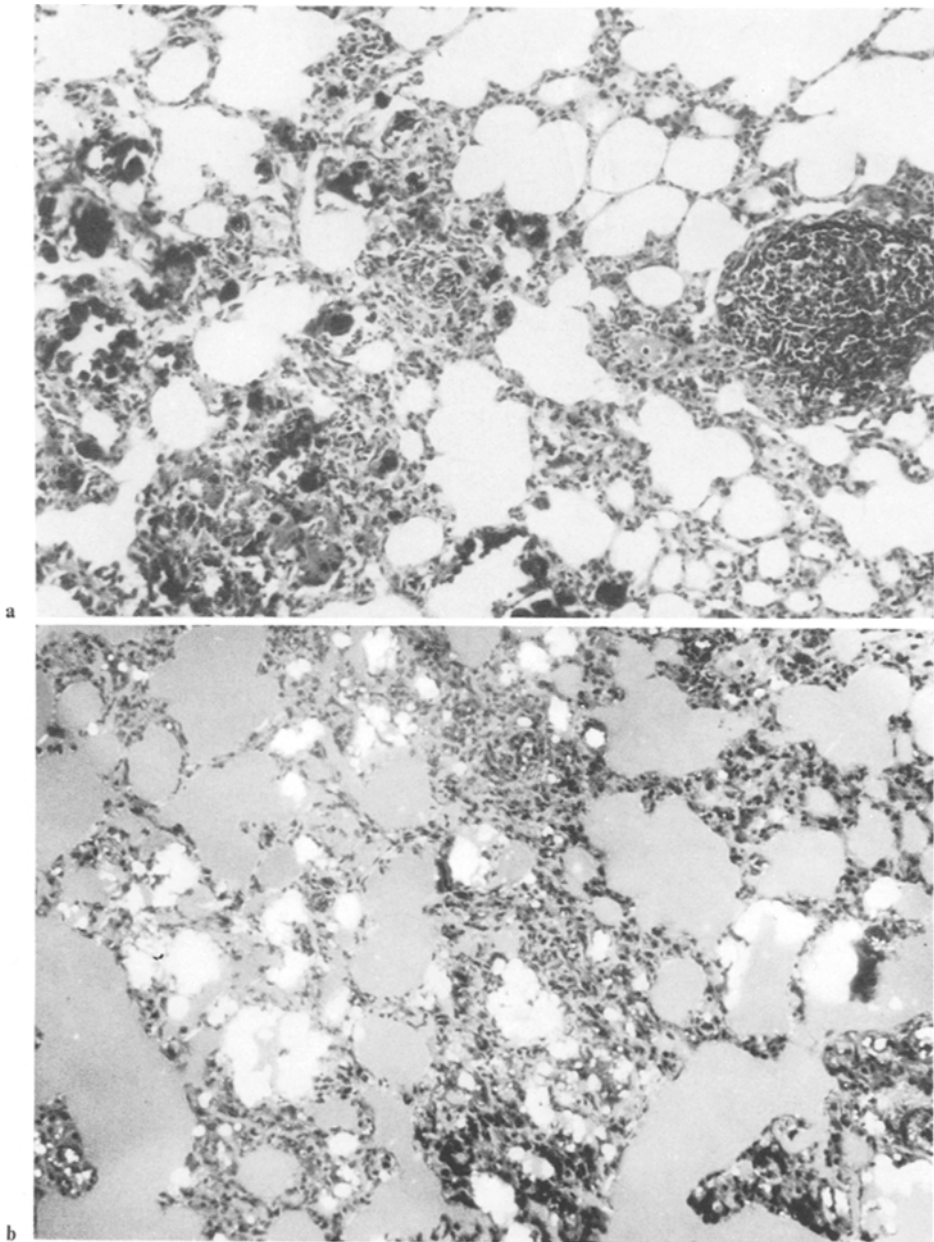
*Autoradiographisch* hat sich nach einer Expositionszeit von 40 Tagen kein Effekt ergeben. Dieser negative Befund spricht dafür, daß radioaktive Substanzen, besonders das hier in Frage kommende Thorium, in dem untersuchten Lungengewebe nicht enthalten sind.

Mit der *Elektronenmikrosonde* haben sich die größeren doppelbrechenden stäbchenförmigen Gebilde bisher nicht identifizieren lassen. Es finden sich aber zahlreiche ungeformte Partikel bis etwa 10 µm Größe, welche die Elemente Phosphor, Kalzium, Lanthan, Cer, Samarium, Neodym, Dysprosium und wahrscheinlich Thulium enthalten. Dabei wechselt das Verhältnis der verschiedenen Elemente je nach Teilchen.

Bei Vergleichsuntersuchungen an Lungengewebsschnitten von einem 67jährigen Patienten mit einer Silikotuberkulose haben sich außer sehr zahlreichen siliziumhaltigen Gebilden vereinzelt auch Partikel mit SEM ergeben. Lungenproben eines 45jährigen Mannes mit starker Anthrakose und eines 26jährigen lungengesunden Mannes sind frei von schweren Elementen.

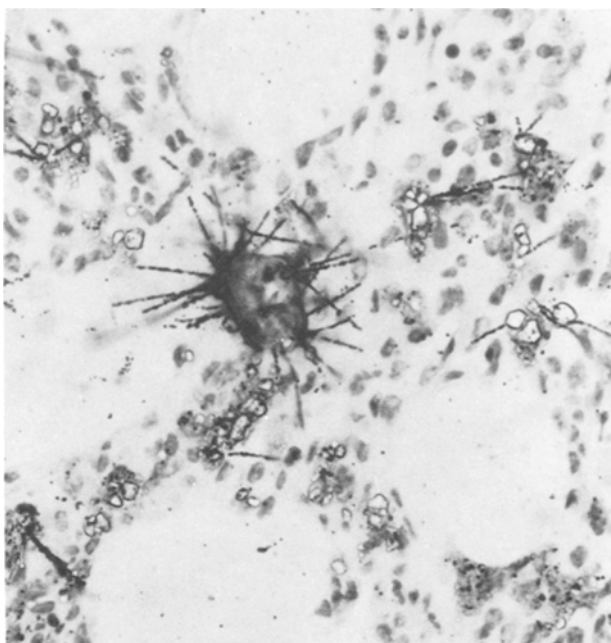
Bei *röntgenographischer Untersuchung* des isolierten Lungenstaubs mit dem Debye-Scherrer-Verfahren weist das erhaltene Pulverdiagramm eine nicht allzu große Anzahl von unscharfen Linien auf. Die meisten Linien (bzw. die daraus abgeleiteten d-Werte) lassen sich dem Pulverdiagramm des Monazit,  $\text{CePO}_4$ , zuordnen. Allerdings ist eine völlige Übereinstimmung zwischen dem Pulverdiagramm der fraglichen Substanz und dem idealen Monazit nicht immer festzustellen, so daß man erstere nicht ausschließlich mit Cerphosphat gleichsetzen kann. Es handelt sich z.T. um eine dem Monazit nahestehende, im Gitterbau sehr ähnliche Verbindung. Weitere Linien zählen zu den stärksten Linien von Weddellit,  $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Die geringe Schärfe der Linien läßt auf eine geringe Korngröße und/oder einen stärkeren Fehl Ordnungsgrad der kristallinen Komponenten schließen.

Opake Rußpartikel bilden eine wesentliche Komponente des Lungenstaubs. Daneben sind farblose Partikel relativ häufig, die sich mehr oder weniger isotrop verhalten und deren Lichtbrechung im Bereich zwischen 1,62 und 1,70 liegt. Es könnte sich um Glassubstanz handeln, doch kommt auch mehr oder minder amorphes Kalziumphosphat in Frage. Sollte es Glas sein, so müßte wegen der relativ hohen Lichtbrechung ein solches mit einem größeren Anteil an Schwermetallen vorliegen. Schließlich sind noch sphärolithische Partikel zu erwähnen, die zu länglichen Aggregaten vereinigt sind und eine gewisse, wenn auch geringe Doppelbrechung besitzen. Sie haben eine ähnliche Lichtbrechung wie die zuvor erwähnte Komponente. Man muß hierbei ebenfalls an Kalziumphosphat mit einem gewissen Anteil an seltenen Erden denken, das zumindest teilweise schon kristallin ist. Bei einer solchen Deutung ist auch ein Zusammen-



**Abb. 4a und b.** Meerschweinchenlunge nach experimenteller Applikation von **a** Ceritoxyn, im normalen Licht, mit lymphatischen Reaktionen. H.E., 80  $\times$ , **b** Ceritfluoriden, im polarisierten Licht, H.E., 80  $\times$





**Abb. 5.** Meerschweinchenlunge mit Ablagerungen thoriumhaltiger Ceritfluoride. 30 Tage lang exponierte Autoradiographie. 330 ×

hang mit der röntgenographisch nachgewiesenen monazitähnlichen Komponente möglich, deren optische Eigenschaften bei geringerem Kristallisationsgrad und höherem Kalziumanteil durchaus in stärkerem Maße von jenen des Monazits im eigentlichen Sinne abweichen können.

## *II. Ergebnisse der Tierversuche*

Histologisch zeigen die Tiere mit einer Überlebenszeit von 9 Wochen verstreut-herdige kleine Staubdepots in der Umgebung von Bronchiolen und Blutgefäßen. Man sieht aber auch in den interalveolären Septen schmale Züge von Staubeinlagerungen (Abb. 4a). Ceritoxide erscheinen im durchfallenden Licht als dunkelbraune schollige Gebilde, im polarisierten Licht leuchten sie hellgelb bis orange-gelb auf. Im Gegensatz dazu erscheinen anisotrope Ceritfluoride im durchfallenden Licht farblos, ähnlich wie etwa Quarz (Abb. 4b). Größere Gebilde sind offenbar sekundär durch Aggregation entstanden. In der Umgebung der Staubdepots treten zahlreiche keimzentrenhaltige Lymphfollikel auf. Staubreiche Makrophagen besitzen oft mehrere Kerne. Nach 9 Monate langer Überlebenszeit ist eine geringe Progredienz der histologischen Veränderungen feststellbar. Die Fibrose hat zugenommen. Am Gefäßsystem ist eine Wandverdickung mit Einnengung der Gefäßlichtung nicht sichtbar.

Die Autoradiographie hat bei allen Tieren nach 30 Tage langer Exposition in der Lunge ein stark positives Ergebnis gebracht (Abb. 5). Das spricht für den Thoriumgehalt der verwendeten Substanzen.

## Erörterungen

Die sog. Seltenen Erdmetalle sind nicht so selten, wie zunächst angenommen worden war; ihre häufigeren Vertreter finden sich in größeren Mengen in der Erdkrinde z.B. als Zinn und Blei. Sie besitzen aufgrund ihres Atombaus sehr ähnliche chemische und physikalische Eigenschaften, woraus die isomorphe Vertretbarkeit untereinander in den kristallinen Verbindungen und die Schwierigkeiten in der Reindarstellung der einzelnen Elemente resultieren. In der Technik finden natürliche Gemische von SEM (sog. Cerit- bzw. Yttermetalle) Verwendung in Form von Oxyden, Chloriden oder Fluoriden. Die wichtigsten Vertreter der Cerit-Metalle sind Cer, Lanthan, Neodym und Praseodym. Mineralische Verbindungen, die SEM enthalten, sind Monazit, Bastnäsit, Gadolinit und Weinshenkit. Als Spurenelemente sind SEM in der Asche von Buchenholz, Gerste, Tabak, Weinreben und Steinkohle nachgewiesen. Die Industrie verwendet Seltene Erden für die Herstellung von Feuersteinen, Eisen- und Leichtmetalllegierungen, in Bogenlampenkohlen, im graphischen Gewerbe und bei der Herstellung sowie zum Polieren von optischen Gläsern. Eine bedeutende Rolle spielt der unterschiedlich hohe, aber nur selten vermißte Gehalt der technischen Produkte an Thorium, das sich wegen seiner chemischen Ähnlichkeit mit den SEM nur schwer abtrennen läßt (Sykora et al., 1966).

Erstes Ergebnis unserer Untersuchungen ist die Feststellung, daß der Nachweis von Verbindungen SEM im histologischen Schnittpräparat der Lunge mit den üblichen und auch mit speziellen Färbemethoden nicht zu erbringen ist. Polarisationsoptisch erhält man zwar gewisse Hinweise auf das Vorhandensein von Ceritoxiden durch hellgelbes bis orangefarbenes Aufleuchten der im durchfallenden Licht dunkelbraun aussehenden Partikel. Doch darf diese Eigenschaft nicht als spezifisch gewertet werden. Im Gegensatz dazu erlaubt die röntgenographische Untersuchung mit dem Debye-Scherrer-Verfahren und besonders die Elektronenmikrosonde nach den im ersten Teil der Arbeit angegebenen präparativen Maßnahmen eine sehr feine Differenzierung und Identifizierung der Verbindungen SEM und anderer schwerer Elemente. Sind sie thoriumhaltig, läßt sich dies autoradiographisch erfassen. Es gibt aber SEM-Präparationen, nämlich solche aus Bastnäsit bereitete (Ramdohr-Strunz, 1967), die thoriumfrei und daher mit der Autoradiographie nicht zu belegen sind. Das zeigen die entsprechenden Analysen von Lungengewebe bei unserem Reprophotographen.

Die zweite hier zu erörternde Frage betrifft das Verhalten von Cer-Staub im Organismus. Wie grundsätzlich bei Staublungenerkrankungen sind auch bei unseren Beobachtungen nach Einatmung von SEM-Verbindungen beim Menschen und im Tierversuch feinste Staubteilchen auf dem Luftwege bis in die Alveolen gelangt. Dort sind sie z.T. von Alveolarmakrophagen aufgenommen und z.T. in den interalveolären Septen abgelagert worden. Lymphogen ist ein Weitertransport von SEM-Partikeln in die lymphoretikulären Zellen in der Wandung und Umgebung kleiner Bronchien erfolgt. Die Teilchen werden in den Zellen nicht nennenswert aufgelöst, sondern bleiben im Zytoplasma gespeichert.

Zunächst entstehen am Ort der Staubablagerungen entzündliche Prozesse nach Art von Fremdkörperreaktionen. Lymphozyten, Plasmazellen, Histiocyten und Fibroblasten bilden Granulome, in denen sehr bald epitheloide Zellen mit reich-

lichem rauhen endoplasmatischen Retikulum auftreten. Ein weiteres charakteristisches Element sind mehrkernige Riesenzellen. Sie können sich z.T. durch Verschmelzung benachbarter epitheloider Zellen bilden, wofür ausgedehnte Verfingerungen peripherer Zytoplasmafortsätze, manchmal in Gestalt kreuzartiger Einfaltungen, sprechen. Erfolgt die Resorption verschmolzener Zellmembranen nicht vollständig, können Membranreste in vereinigten Zellen noch lange nachweisbar bleiben. Manche Riesenzellen entsprechen dem Fremdkörpertyp, andere gleichen dem Langhantyp. Wir haben den Eindruck gewonnen, daß solche Formunterschiede von Riesenzellen verschiedene zeitliche Stadien ihrer Entwicklung widerspiegeln, die mit unterschiedlichen Funktionszuständen zusammenhängen. „Fremdkörperriesenzellen“ mit kristallinen Zytoplasmaeinschlüssen und ganz unregelmäßiger Verteilung der Zellkerne im Zelleib halten wir für eine frühe Erscheinungsform nach Fusion mehrerer epitheloider Zellen in den Staubgranulomen. Im Rahmen gesteigerter Resorptionsleistungen werden die dafür notwendigen Organellen, vor allem Ergastoplasma und Mitochondrien, vermehrt aufgebaut. Oft findet man außerdem eigenartige, lichtmikroskopisch homogen erscheinende, PAS-positive, strahlige Gebilde, die nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Cain und Kraus aus teils sich durchkreuzenden Bündeln kollagenfreier Fibrillen und teils parallel gelagerten mikrotubulären Systemen bestehen. Unter deren Einwirkung erfolgt dann eine „Ordnung“ der Kerne und der Organellen derart, daß sie an den Zellrand verlagert werden. Auf solche Weise entsteht eine „Langhanszelle“. Dieses mikrotubuläre System bildet oft ein oder mehrere Asteroid-bodies, deren Arme lichtmikroskopisch von einer schmalen, bandförmigen hellen Zone umgeben sind, und auf die nach außen zahlreiche helle Bläschen und dunkel gefärbte Residualkörper sowie inkorporierte Staubteilchen folgen. Im weiteren Verlauf werden in den Granulomen und interalveolär kollagene Fasern gebildet. Schließlich bleiben kleine peribronchiale und perivaskuläre staubhaltige hyaline Knötchen und eine streifige septale Fibrose zurück.

Von wesentlicher Bedeutung für die Frage eines womöglichen Fortschreitens der Veränderungen ist nach unseren Beobachtungen der Thoriumgehalt des Staubes (Houtermans, 1959). Thoriumdioxid ist ausgesprochen stark fibroblastisch und in dieser Eigenschaft dem Siliziumdioxid vergleichbar (Brunner und Rüttner, 1957). Im Lungengewebe des Reprophotographen haben wir mit keiner Untersuchungsmethode, einschließlich der Autoradiographie, Thorium nachweisen können. Wenn bei diesem Patienten die Fibrose im Verlauf der 25jährigen Berufsausübung langsam fortgeschritten ist, muß die Progredienz auf die permanente Exposition mit ständig sich wiederholender Aufnahme von SEM-haltigen Staubpartikeln zurückgeführt und als anhaltende Begleitreaktion um die stets von neuem erfolgenden Ablagerungen aufgefaßt werden. Beendigung der Exposition führt, im Gegensatz zu der Silikose, zum Stillstand des Lungenprozesses, sofern der SEM-Staub thoriumfrei ist. In diesem Falle erweist sich der SEM-Staub als fast inert. Im Gegensatz dazu wurden in den beschriebenen Tierversuchen thoriumhaltige Ceritoxide und Ceritfluoride benutzt, die schon nach einer einmaligen intratrachealen Applikation fortschreitende Fibrosierungen infolge anhaltender Strahlenschädigung bewirkt haben. Schwielenbildungen sind nach 9 Monate dauernder Beobachtungszeit nicht erkennbar.

Auffällig ist in der Lunge des Menschen und der Versuchstiere ein reichlicher Gehalt der Fremdblagerungen an Eisen. Der Eisenanteil des Staubes stammt zum Teil aus den eingeatmeten Partikeln, z.T. muß er als endogenes Eisen aus intrapulmonalem Blutzerfall abgeleitet werden.

In allen unseren Beobachtungen finden sich regionale Auswirkungen in Form eines perifokalen Emphysems, das unterschiedlich stark entwickelt ist. Die Bronchien zeigen eine chronische Entzündung; Deformierungen und Abknickungen von Bronchien sind nicht nachweisbar. In der Lunge des Reprophotographen ist es außerdem in den betroffenen Bezirken zu einer mäßigen Fibrose und Hyalinose der Wandung kleiner Pulmonalarterienäste gekommen.

Interessanterweise haben wir bei Vergleichsuntersuchungen mit der Elektronenmikrosonde im Lungengewebe eines Silikotikers außer zahlreichen siliziumhaltigen Gebilden auch SEM als untergeordnete Komponente des eingeatmeten Mischstaubes feststellen können. Das spricht dafür, daß Mineralien mit SEM auch bei uns häufiger vorkommen als bislang bekannt war. Walenta hat 1975 zum Beispiel in Erzgängen des Schwarzwaldes mehrfach Mineralien mit SEM als Hauptbestandteilen nachgewiesen. Daraus ergeben sich vielleicht neue Aspekte für die Beurteilung von Mischstaubsilikosen bei Steinhauern dieser Gegend, vor allem dann, wenn der Staub zusätzlich thoriumhaltig ist.

Insgesamt erweist sich als wichtigstes Ergebnis unserer Beobachtungen die Feststellung, daß für das Verhalten SEM nach Aufnahme in den Organismus das Vorhandensein bzw. der Anteil von Thorium entscheidende Bedeutung hat. Thoriumfreie Certerden führen in Abhängigkeit von der Dauer und Intensität der Exposition zu unterschiedlich starken „Begleitreaktionen“ in Gestalt verstreuerdiger Granulome und einer septalen Fibrose. Mit Beendigung der Exposition kommt der Prozeß zum Stillstand. Thoriumhaltige Verbindungen der SEM bewirken eine Strahlenfibrose, die unabhängig von der Dauer der Staubaufnahme auch nach Beendigung der Exposition weiter fortschreitet. Für den Nachweis SEM im Lungengewebe eignet sich besonders die Elektronenmikrosonde und die Röntgenographie (Debye-Scherrer-Verfahren).

## Literatur

- Birks, L.S.: Electron probe microanalysis. New York-London: J. Wiley and Sons, Inc. 1963
- Brunner, H.E., Rüttner, J.R.: Die Gewebsreaktion auf Thoriumdioxid im Peritonealtest. Arch. Gew. Path. **15**, 236–240 (1957)
- Cochran, K.W., Doull, J., Mazur, M., DuBois, P.: Acute toxicity of zirkonium, columbium, strontium, lanthanum, cesium, tantalum and yttrium. Arch. Ind. Hyg. Occ. Med. **1**, 637–650 (1950)
- Haley, Th.J., Komesu, N., Efros, M., Koste, L., Upham, H.C.: Pharmacology and toxicology of praseodymium and neodymium chlorides. Tox. and appl. Pharmacol. **6**, 614–620 (1964)
- Holleman, A.F., Wiberg, E.: Lehrbuch der anorganischen Chemie. 766 p. Berlin: Walter de Gruyter 1964
- Hoschek, R.: Röntgenologische Lungenveränderungen durch Seltene Erden. Vorläufige Mitteilung. Zbl. Arb. Med. **14**, 281–284 (1964)
- Hoschek, R.: Die biologische Wirkung von Seltenen Erden. Tierversuche mit intratrachealer Anwendung. Zbl. Arb. Med. **16**, 168–172 (1966)
- Hoschek, R.: Die „Cer-Pneumokoniose“ nach Einatmung von natürlichen Seltenen Erden. Eine bisher unbekannte Berufskrankheit. 152 S. Stuttgart: A.W. Gentner 1968

- Houtermans, F.G.: Über die Gefahren und nötigen Vorsichtsmaßnahmen bei der Herstellung und Verarbeitung von thoriumhaltigen Gläsern in der optischen Industrie. Glas-Email-Keramo-Technik **10**, 429–433 (1959)
- Kyker, G.C., Cress, E.A.: Acute toxicity of yttrium, lanthanum and other rare earths. Arch. Ind. Health **16**, 475–479 (1957)
- Menz, M., Kaufmann, E.: Lungenveränderungen durch Seltene Erden bei Reprophotographen. Z. Unfallmed. Berufskrankh. **1**, 62–73 (1972)
- Otto, H.: Morphologie und pathologisch-anatomische Begutachtung der Silikose. Hsg.: Berufsgenossenschaft der keramischen und Glas-Industrie, Würzburg: G. Graßer 1963
- Ramdohr, P., Strunz, H.: Lehrbuch der Mineralogie. 820 p. Stuttgart: Enke 1967
- Schepers, G.W.H.: The biological action of rare earths. I und II. Arch. Ind. Health **12**, 301–316 (1955)
- Sýkora, J., Hůzl, F., Kubát, A., Vykročil, M.: Berufsgefahren bei der Verarbeitung von seltenen Erden und Zirkon. Zbl. Arb. Med. **16**, 3–9 (1966)
- Walenta, K.: Die Sekundärmineralien des Schwerspatganges der Grube Clara bei Oberwolfach im mittleren Schwarzwald. Der Aufschluß **26**, 369–411 (1975)

*Eingegangen am 25. Februar 1977*