

6. ZUSAMMENFASSUNG

Als Folge von Quarzstaubexposition am Arbeitsplatz können Silikosen, möglicherweise auch Lungentumoren entstehen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Pathomechanismen der Quarzstaubwirkungen am Tiermodell Ratte durch morphologische Untersuchungen herauszuarbeiten. Dazu wurde eine Langzeit-Inhalationsstudie mit 200 männlichen und weiblichen Ratten (1 mg/m³; 6 h/d; 5 d/w; 24 mo) und eine Kurzzeit-Instillationsstudie mit 54 weiblichen Ratten (3,3 mg oder 10 mg itr./Tier) durchgeführt. Die Rattenlungen wurden nach mehreren Zwischensektionsterminen (9, 15, 21 und 26 Monate bei Inhalation; 3, 6 und 9 Monate bei Instillation) mit Licht-, Raster- und Transmissions-elektronenmikroskopie untersucht.

Zunächst trat eine starke interstitielle und alveoläre Entzündungsreaktion auf, die durch große Mengen neutrophiler Granulozyten, schaumiger Makrophagen und eine alveoläre Lipoproteinose charakterisiert war. Außer diesen Bestandteilen befanden sich Cholesterinkristalle und Detritus in den Alveolarlumina.

Parallel zu dieser Entzündungsreaktion wurden, überwiegend in zentroazinären Bereichen, Typ-I-Zell-Nekrosen und regenerative Typ-II-Zell-Hyperplasien mit verschiedenen Differenzierungsstadien beobachtet. Nach längerer Expositionsdauer bildeten sich zusätzlich alveoläre Bronchiolisationen. Beide Veränderungen stellten wahrscheinlich Zeichen einer Adaptation des Alveolarepithels an den andauernden Reiz dar.

Während des Versuchsverlaufes verstärkte sich die Kollageneinlagerung in Alveolarsepten und Größe und Anzahl ausgedehnter Fibroseherde nahmen zu. Durch ultrastrukturelle Untersuchungen war es möglich, interstitielle von alveolären Fibroseformen zu unterscheiden. Letztere beinhalteten Cholesteringranulome, alveoläre Fibroseherde und "intraluminal buds". Der Großteil der bei der Ratte beobachteten fibrotischen Veränderungen bestand aus intraalveolären Fibrosen.

Noduläre Hyperplasien, ausgedehnte bronchiolo-alveoläre Hyperplasien und primäre Lungentumoren stellten (prä)neoplastische Spätveränderungen dar, die nur im

Inhalationsversuch beobachtet wurden. Bei insgesamt 20 primären Lungentumoren war mit 15 adenoiden Tumoren der Anteil dieses Tumortyps auffällig hoch. Etwa die Hälfte dieser adenoiden Tumoren und alle nodulären Hyperplasien wiesen eine hochgradige, für die Ratte ungewöhnliche Fibrosierung auf. Aufgrund der erhobenen Befunde ist es wahrscheinlich, daß vorbestandene fibrotische Veränderungen die Entstehung solcher Tumoren im Sinne einer modifizierten Narbenkrebshypothese begünstigen. Die Untersuchung epithelialer Veränderungen auf fibrotisch verändertem Gewebe ergab, daß besonders in diesen Lokalisationen hyperplastische, teilungsfähige Zellen persistieren, die möglicherweise den Ausgangspunkt für eine spätere Zelltransformation darstellen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß bei der Pathogenese epithelialer, entzündlicher und fibrotischer Veränderungen nach Quarzstaubexposition komplexe, multifaktorielle Mechanismen wirken, die sich teilweise gegenseitig beeinflussen. Hierbei sind die Zytotoxizität von Quarzstaub auf Makrophagen und Typ-I-Pneumozyten, Epithel-Matrix-Interaktionen, Entzündungsreaktionen mit einer Vielfalt freigesetzter Mediatoren und eine hohe Zellproliferationsrate von Bedeutung, wobei das proliferierende, geschädigte Epithel den Ursprung der präneoplastischen und neoplastischen Veränderungen bildet.

7. SUMMARY

Birgit Kittel

Histogenesis and pathogenesis of hyperplastic, neoplastic and fibrotic disorders in rat lungs after exposure to crystalline silica.

Chronic occupational exposure to quartz dust can result in silicosis and presumably lung tumours. The goal of the present study was to morphologically investigate pathogenetic mechanisms occurring in the rat lung after silica exposure.

A long-term inhalation-study with 200 male and female rats (1 mg/m³; 6 h/d; 5 d/w; 24 mo.) and a short-term intratracheal instillation-study with 54 female rats (3,3 mg or 10 mg itr./rat) were conducted. After several interim sacrifices (9, 15, 21 and 26 mo. in the inhalation-study; 3, 6, and 9 mo. in the instillation-study) the rat lungs were investigated by light, scanning, and transmission electron microscopy.

The tissue reaction consisted of severe interstitial and alveolar inflammation, characterized by neutrophils, foamy macrophages and alveolar lipoproteinosis. Additionally, cholesterol crystals and debris were found in the alveolar lumen. The inflammatory response was accompanied by necrosis of type-I-cells and regenerative hyperplasia of type-II-cells in different stages of differentiation in the centroacinar region. Additionally, alveolar bronchiolization was found at later interim sacrifices. Hyperplasia of type-II-cells and alveolar bronchiolization were regarded as adaptation to a chronic irritation.

The deposition of collagen fibres in alveolar septae and the number and extension of fibrotic foci increased with prolonged exposure. Ultrastructural investigations allowed to distinguish between (primarily) interstitial and (primarily) alveolar fibrosis. The majority of fibrotic lesions seen after exposure to quartz dust in rats were of alveolar origin, including cholesterol granulomas, fibrotic foci and intraluminal buds.

Nodular hyperplasias, exaggerated bronchiolo-alveolar hyperplasias, and primary lung tumours were only seen in the late phase of the inhalation study. Fifteen of the 20 tumours observed in this study were of adenoid type, the part of tumours with adenoid differentiation thereby being surprisingly high. Approximately half of the adenoid tumors and all nodular hyperplasias were characterized by a severe, central fibrosis.

Based on the observations made during this investigation, it seems likely that pre-existing fibrotic lesions can promote tumour development which is in accordance with a modified hypothesis of scar cancer. The study of epithelial alterations revealed hyperplastic, proliferative cells to persist, especially in areas overlying fibrotically changed tissue. These proliferative cells might undergo neoplastic transformation at a later point in time; thereby they may constitute the cells of origin for the tumours observed.

In summary, the pathogenesis of epithelial, inflammatory, and fibrotic changes in the rat lung after quartz exposure evolves from complex, multifactorial mechanisms that presumably influence each other. These mechanisms consist of the cytotoxicity of quartz to macrophages and type-I-pneumocytes, interactions between epithelium and underlying matrix, inflammatory reactions with a large variety of mediators released, and a high rate of epithelial proliferation. These proliferating cells might be the cells of origin for preneoplastic and neoplastic alterations.