

## Bericht über pathologisch-anatomische und autoradiographische Untersuchungen an 9 Fällen menschlicher Thorotrastose\* \*\*

K. WEGENER und R. ZAHNERT

Pathologisches Institut der Universität Heidelberg, Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie (Direktor: Prof. Dr. W. Doerr) und Versorgungsärztliche Untersuchungsstelle Stuttgart

Eingegangen am 1. September 1970

### Report on Patho-anatomical and Radioautographic Studies of Nine Cases of Human Thorotrastosis

*Summary.* The results of patho-anatomical and radioautographic studies of nine cases of human thorotrastosis are reported. Late injury appeared as: hepatic cirrhosis, hepatic neoplasms (liver-cell carcinomas, bile-duct carcinomas, malignant hemangioendotheliomas), fibrosis and atrophy of the spleen, fibrosis of some lymph nodes, stimulation of the bone marrow, and formation of paravascular fibrosis (thorotrastomas). In addition, thorotrast was present in numerous other organs and tissues of the body but produced no late injury here. The reasons why the liver was predisposed to late injury by thorotrast are: 1. This organ contained the largest deposits of thorotrast. 2. The thorotrast was widely distributed throughout the parenchyma as fine granules. In the spleen, in thorotrastomas, and in lymph nodes, which contained large amounts of thorotrast, the particles were deposited in larger aggregates, hence they absorbed much of their own alpha-irradiation.

*Zusammenfassung.* Es wird über pathologisch-anatomische und autoradiographische Untersuchungsergebnisse an 9 Fällen menschlicher Thorotrastose berichtet. Als Spätschäden fanden sich: Lebercirrhosen, Lebertumoren (Lebercellcarcinome, Gallengangscarcinome, maligne Hämangioendotheliome), Fibrose und Atrophie der Milz, Fibrose einzelner Lymphknoten, Aktivierung des Knochenmarks und Ausbildung paravasaler Narbenfelder (Thorotrastome). Thorotrast findet sich außerdem in zahlreichen anderen Organen und Geweben des Körpers, führt hier jedoch zu keinerlei Spätschäden. Die Bevorzugung der Leber bei der Entwicklung von Thorotrast-Spätschäden hat ihren Grund 1. in der großen Menge abgelagerten Thorotrasts in diesem Organ, 2. in der disseminierten feinkörnigen Verteilung im Parenchym. In Milz, Thorotrastomen und Lymphknoten mit größeren Mengen Kontrastmittels sind die Partikel in großen Plaques angeordnet, so daß die „Selbstabsorption“ der Alpha-Strahlen stark ins Gewicht fällt.

Thorotrast, eine 24—26 % ige, kolloidale, radioaktive Lösung von Thoriumdioxid ( $^{232}_{90}\text{ThO}_2$ ) wurde durch Blühbaum et al. (1928), Oka (1929) und Radt (1929, 1930) in die Röntgendiagnostik eingeführt. Es war ein gut verträgliches Kontrastmittel, das bis in die 50er Jahre zur Darstellung fast aller Hohlraumssysteme (vor allem aber von Gefäßen) diente. Sein einziger Nachteil bestand darin, daß es nahezu vollständig in den Organen des reticuloendo-

\* Mit Unterstützung durch die Stiftung für Krebs- und Scharlachforschung (Strebel-Stiftung) Mannheim.

\*\* Herrn Prof. K. H. Bauer zum 80. Geburtstag gewidmet.

thelialen Systems (RES) gespeichert wurde, eine Eigenschaft, die trotz der damit verbundenen Strahlenbelastung zunächst gegenüber den Vorteilen nicht bedeutsam erschien. Mitte der 20er Jahre begann aber die Diskussion um Für und Wider der Verwendung langlebiger radioaktiver Isotope in Industrie und Medizin mit den Untersuchungen von Hoffmann (1925), Martland et al. (1925, 1929) sowie Reitter und Martland (1926) über Schäden durch Radium ( $^{226}_{88}\text{Ra}$ ) und Mesothorium ( $^{228}_{88}\text{Ra}$ ). 1932 warnte der Council on Pharmacology and Chemistry of the American Medical Association vor der Verwendung von Thorotrast. 1934 und 1936 berichteten Roussy et al. sowie Selbie über die experimentelle Erzeugung von Tumoren bei Ratten und Mäusen durch Gaben von Thorotrast. 1943 und 1948 wies Bauer in Deutschland auf die Gefahr der Krebsentstehung durch Thorotrast beim Menschen hin und schätzte die mittlere Latenzzeit auf 12–18 Jahre. 1947 berichteten Mac Mahon et al. als erste über einen Fall von malignem Hämangioendotheliom der Leber 12 Jahre nach Gabe von Thorotrast. Seither sind nahezu 300 Fälle von Tumoren nach Thorotrastinjektionen in der Literatur niedergelegt (Übersicht bei: v. Kaick, 1970). Die Zahl der übrigen Spätschäden liegt noch höher.

Auf der anderen Seite wird immer wieder bezweifelt, daß Thorotrast für die beschriebenen Spätschäden ursächlich verantwortlich zu machen sei (Brunner, 1955; Rüttner, 1959; Selmair und John, 1970).

Wir sind diesen divergierenden Ansichten in den vergangenen 1½ Jahren nachgegangen und haben bei 9 Fällen menschlicher Thorotrastose an sehr vielen Organen

1. morphologische und autoradiographische Untersuchungen,
2. quantitative Bestimmungen des Thorotrasts und seiner Folgeprodukte mittels der Neutronenaktivierungsanalyse und der Gamma-Spektrometrie durchgeführt.

In dem folgenden ersten Teil der Untersuchungen haben wir zu klären versucht:

1. In welchen Organen und Geweben des Körpers ist Thorotrast Jahrzehnte nach der Applikation noch abgelagert?
2. In welchen der thorotrasthaltigen Organe und Gewebe haben sich Spätschäden entwickelt und wie sind diese beschaffen?
3. Wie lassen sich die Unterschiede in Art und Häufigkeit der Spätschäden in den einzelnen Organen (z. B. in Leber und Milz) verstehen?

### Untersuchungsgut und Methode

Insgesamt haben wir 300 Organ- und Gewebeproben<sup>1</sup> von 9 Verstorbenen verarbeitet, bei denen vor 25–30 Jahren arterielle Injektionen von Thorotrast (Menge und Alter der Lösungen sind unbekannt) vorgenommen worden waren. Entsprechende Kontrollproben wurden dem laufenden Sektionsgut entnommen. Die Daten über Geschlecht und Alter der Patienten, Ort der Injektion, Wirkungsdauer des Thorotrast, klinisches Grundleiden und Todesursache sind in Tabelle I zusammengefaßt.

Die Organproben wurden nach Fixierung in 5–10%igem saurem Formalin in üblicher Weise zu Paraffinschnitten (5 µ Dicke) verarbeitet. Von einem Teil der Schnitte wurden histologische Präparate (HE-Färbung; Färbung nach Masson-Goldner; Färbung nach Mallory; Romeis, 1968), von einem zweiten Teil Autoradiogramme (Stripping-Film AR 10, Kodak; flüssige Emulsionen G 5 und K 0, Ilford, England) hergestellt (Technik der Autoradiographie siehe: Rogers, 1967; Schultze, 1968). Nur mit Hilfe der im Autoradiogramm sichtbar gemachten Alpha-Strahlung des Thorium-232 war es möglich, auch ganz geringe Ablagerungen von Thorotrast zu erfassen.

<sup>1</sup> Eine alphabetisch geordnete Liste des Untersuchungsgutes findet sich im Anhang.

Tabelle 1. *Anamnestische und klinische Daten der 9 untersuchten Fälle von Thorotrastose*

Fall	Ge- schlecht	Alter z.Zt. des Todes (Jahre)	Ort der Injektion	Wir- kungs- dauer (Jahre)	Hauptleiden (klinisch)	Todes- ursache (klinisch)
1	♂	59	A. subel. dext.	25	Hypertonie	Herz- insuffizienz
2	♂	72	A. carotis comm.	27	Lebercirrhose	Broncho- pneumonie
3	♂	56	A. carotis comm.	27	Lebercirrhose	Coma hepaticum
4	♂	51	A. carotis comm.	28	Thorotrastose	Nieren- insuffizienz
5	♂	58	A. femoralis	27	Lebercirrhose	Herz- insuffizienz
6	♂	65	A. femoralis	26	Thorotrastose, Leberdystrophie	Coma hepaticum
7	♀	56	A. carotis comm.	30	Thorotrastose	Coma hepaticum
8	♀	45	A. femoralis	ca. 28	Thorotrastose	Coma hepaticum
9	♀	72	A. carotis comm.	ca. 22	Magencarcinom	Coma hepaticum

### Ergebnisse<sup>2</sup>

Nach unseren Untersuchungen lassen sich die Organ- und Gewebsproben drei verschiedenen Gruppen zuordnen:

*I. Gruppe.* Organe und Gewebe mit Thorotrastspeicherung und mit Spätschäden (in der Liste im Anhang mit „S“ bezeichnet).

Hierzu gehören Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark und paravasales Bindegewebe aus der Umgebung der Injektionsstelle (Thorotrastom). Die beobachteten Spätschäden in diesen Organen sind in Tabelle 2 und 3 zusammengefaßt. In der *Leber* (Abb. 1a und b) liegt das Thorotrast

a) vornehmlich extracellulär in den verbreiterten periportalten Feldern und den bindegewebigen Septen zwischen den Pseudolobuli;

b) in weit geringerem Umfang intracellulär in Makrophagen des Bindegewebes;

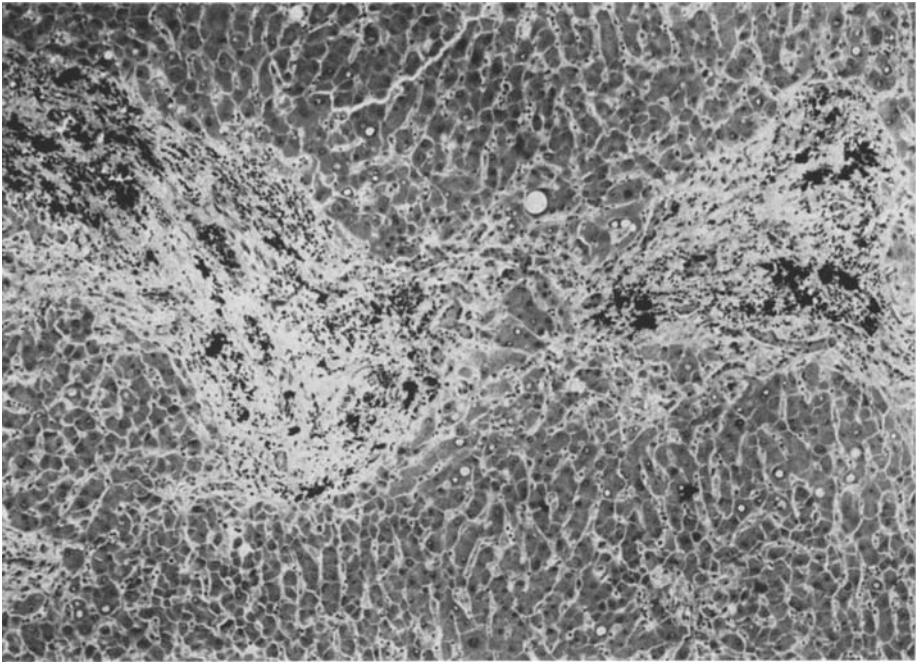
c) vereinzelt auch in Leberepithelien und von Kupfferschen Sternzellen;

d) in den Fällen mit malignen Lebertumoren fast ausschließlich im Tumorstroma extracellulär verteilt, nur ganz selten in Tumorzellen.

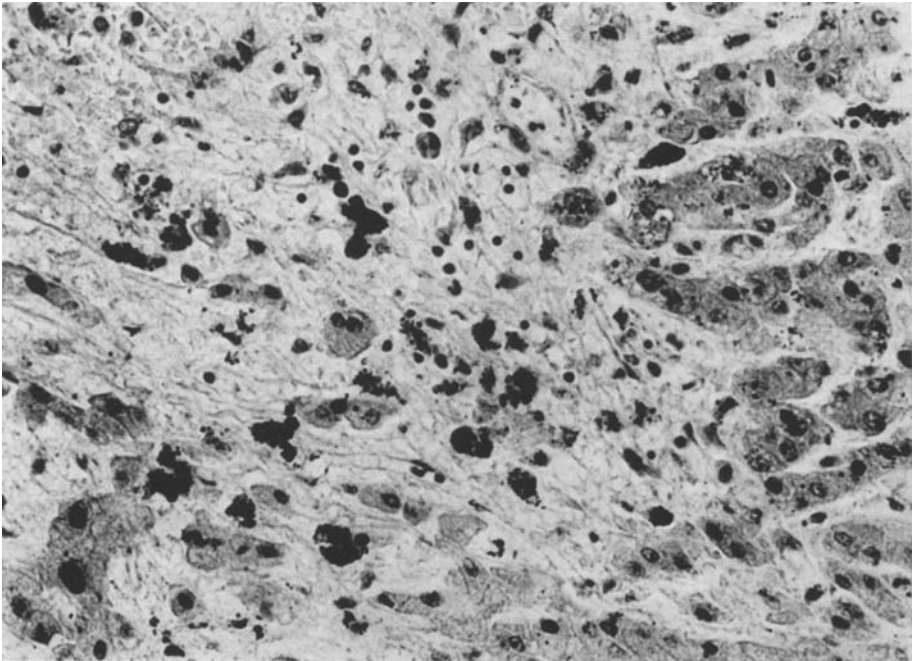
Auffällig ist die disseminierte, feinkörnige Verteilung des Thorotrast in allen untersuchten Fällen.

In der *Milz* (Abb. 2a und b) liegt das Thorotrast

<sup>2</sup> Auf bekannte Details der Thorotrastablagerung in einzelnen Organen wird nur eingegangen, sofern es für die speziellen Fragestellungen erforderlich ist. Ausführliche Darstellungen der Einzelheiten in: Swarm (Ed.) 1967.

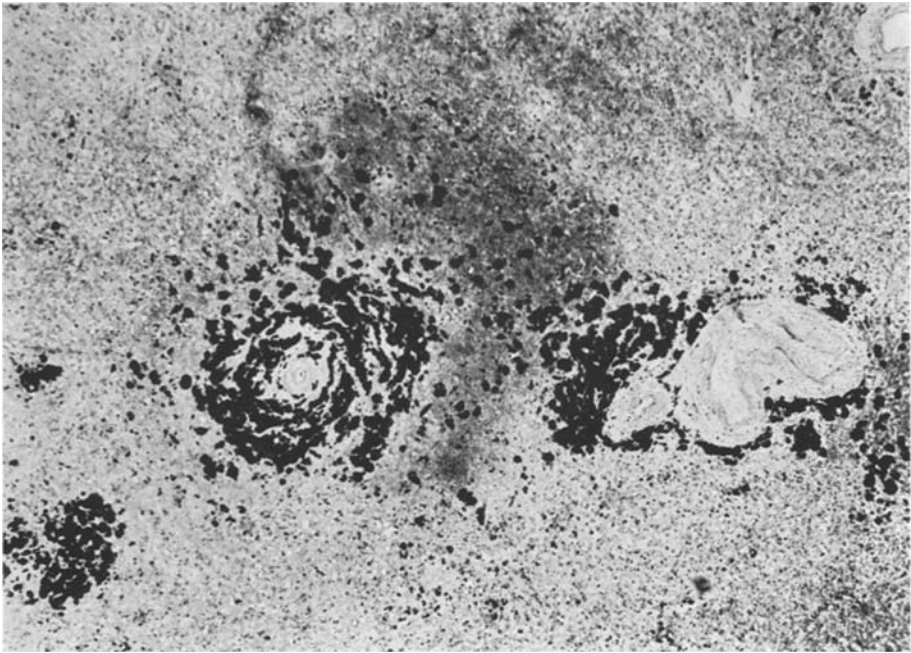


a

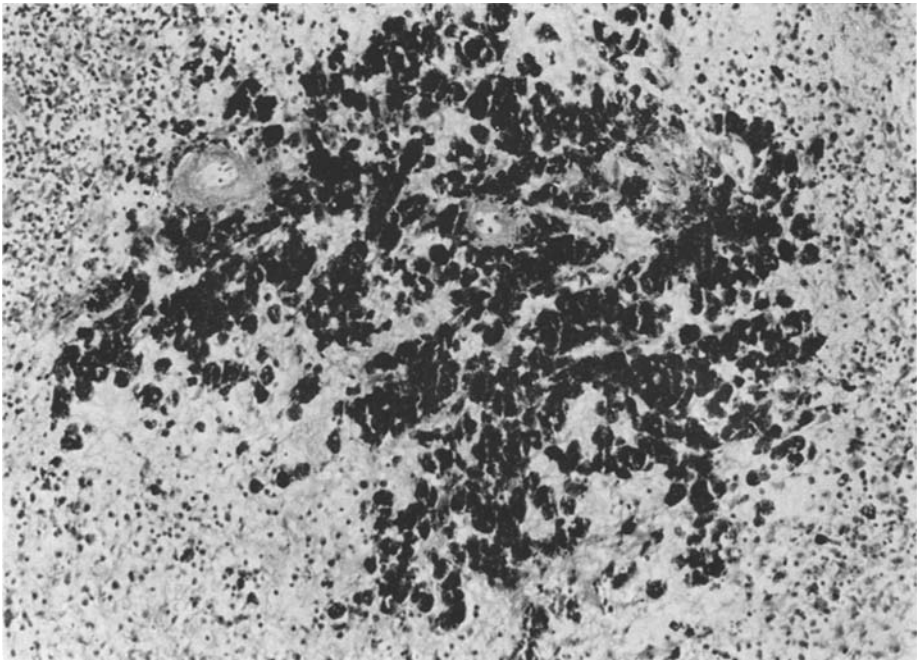


b

Abb. 1 a u. b. Thorotrastose der Leber. Ausgeprägte periportale Fibrose. Disseminierte, feinkörnige Ablagerung des Kontrastmittels, Untergang von Leberepithelien. (HE, Photogramm, Vergr.: 60- und 250fach)



a



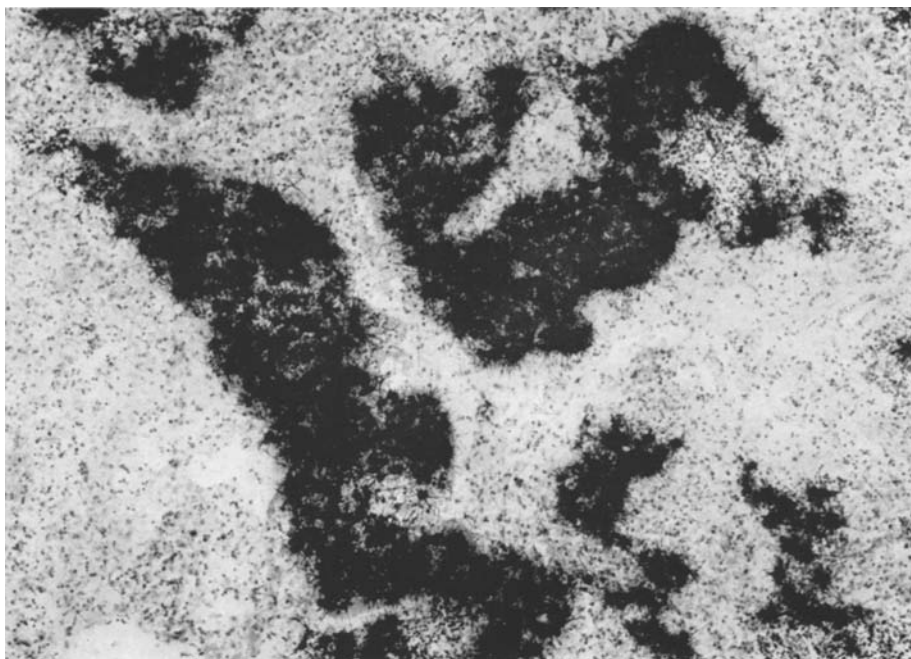
b

Abb. 2a u. b. Thorotrastose der Milz. Ausgeprägte Ablagerungen in großen Inseln in der Umgebung der Zentralarterien und Trabekel, Fibrose der weißen und roten Pulpa in der Umgebung. (HE, Photogramm, Vergr.: 50- und 200fach)

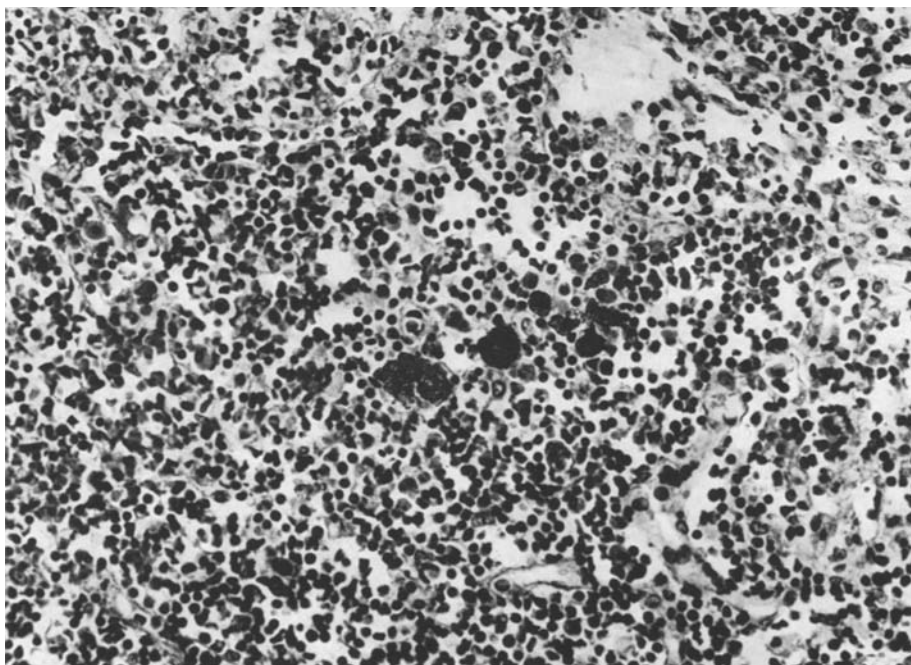
Tabelle 2 und 3. *Spätschäden in verschiedenen Organen der Gruppe I (s. Text)*

Fall	Leber	Milz	Lymphknoten	Knochenmark	Thorotrastom
1	Cirrhose	Fibrose, Atrophie	—	—	Narben- gewebe
2	Cirrhose, Leber- zellcarcinom	Fibrose, Atrophie	—	Hyperplasie	—
3	Cirrhose, Gallengangscarcinom	—	keine Reaktion	Hyperplasie, Hypoplasie	Narbengewebe
4	Cirrhose Gallengangscarcinom	Fibrose, Atrophie	keine Reaktion	Hyperplasie	Narbengewebe
5	Cirrhose	Fibrose, Atrophie	Fibrose	Hyperplasie	Narbengewebe
6	Cirrhose, malignes Hämangio- endotheliom	Fibrose, Atrophie	—	Hyperplasie	—
7	Cirrhose, malignes Hämangio- endotheliom	Fibrose, Atrophie	Fibrose	Hyperplasie	Narbengewebe
8	Cirrhose, malignes Hämangio- endotheliom	Fibrose, benignes Hämangio- endotheliom, Atrophie	keine Reaktion	Hyperplasie	—
9	Cirrhose, Leberzellcarcinom	Fibrose, Atrophie	—	Hyperplasie	—

Organ	Spätschäden
Leber (9 Fälle)	Cirrhose: 9 Leberzellcarcinom: 2 Malignes Hämangioendotheliom: 3 Gallengangscarcinom: 2
Milz (8 Fälle)	Fibrose: 8 Atrophie: 8 Benignes Hämangioendotheliom: 1
Lymphknoten (5 Fälle)	Fibrose: 2 Ohne Reaktion: 3
Knochenmark (8 Fälle)	Hyperplasie: 8 Hypoplasie: 1
Thorotrastom (5 Fälle)	Faserreiches, zellarmes Narbengewebe: 5



a



b

Abb. 3a u. b. Thorotrastose eines Lymphknotens. a Plaqueförmige Ablagerung (wie in der Milz) in einem Lymphknoten nahe der Injektionsstelle. (HE, Autoradiogramm-Photogramm, Vergr.: 50fach.) b Feinkörnige Ablagerung im Reticulum extracellulär. (HE, Photogramm, Vergr.: 300fach)

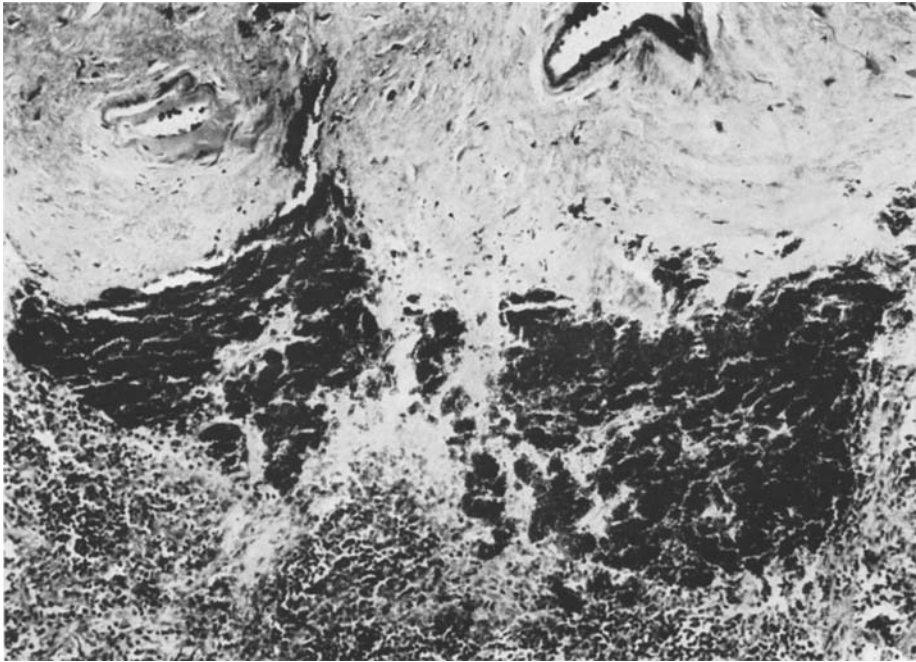


Abb. 4. Thorotrastom. Ausgedehnte plaqueförmige Thorotrastablagerungen mit starker Verschwielung in der Umgebung. Ablagerungsmuster wie in der Milz. (HE, Photogramm, Vergr.: 50fach)

a) in großer Menge extracellulär in der Umgebung der Zentralarterien (die Follikel sind in diesen Fällen atrophisch),

b) reichlich extracellulär in der roten Pulpa in der Umgebung der Trabekel,

c) in sehr viel geringerer Menge extracellulär in der übrigen roten Pulpa,

d) selten intracellulär in Reticulumzellen und Sinusendothelien.

Auffallend ist, daß die Partikel in der Umgebung der Zentralarterien und Trabekel in großen und kleineren Plaques (räumlich in mehr oder weniger kugeligen Haufen) abgelagert sind. Hier liegen die Thorotrastkörnchen in Abständen von nur wenigen Mikrometer ( $\mu$ ) dicht bei dicht.

In den *Lymphknoten* (Abb. 3a und b) findet sich im Durchschnitt viel weniger Thorotrast abgelagert als in Milz und Leber. Vergleicht man die Menge der Ablagerungen in den einzelnen Lymphknoten aus verschiedenen Körperregionen, so nimmt sie mit der Entfernung von der Injektionsstelle ab. Das Thorotrast liegt in allen Fällen

a) vorwiegend extracellulär im Reticulum ungeordnet verstreut,

b) nur selten in Reticulumzellen.

Die räumliche Anordnung der Ablagerungen entspricht in Lymphknoten mit viel Thorotrast überwiegend der in der Milz, in Lymphknoten mit wenig Thorotrast mehr der in der Leber.

Auch im *Knochenmark* findet sich das Thorotrast

a) überwiegend extracellulär in den Maschen des Reticulum,

b) nur selten intracellulär in Reticulumzellen.



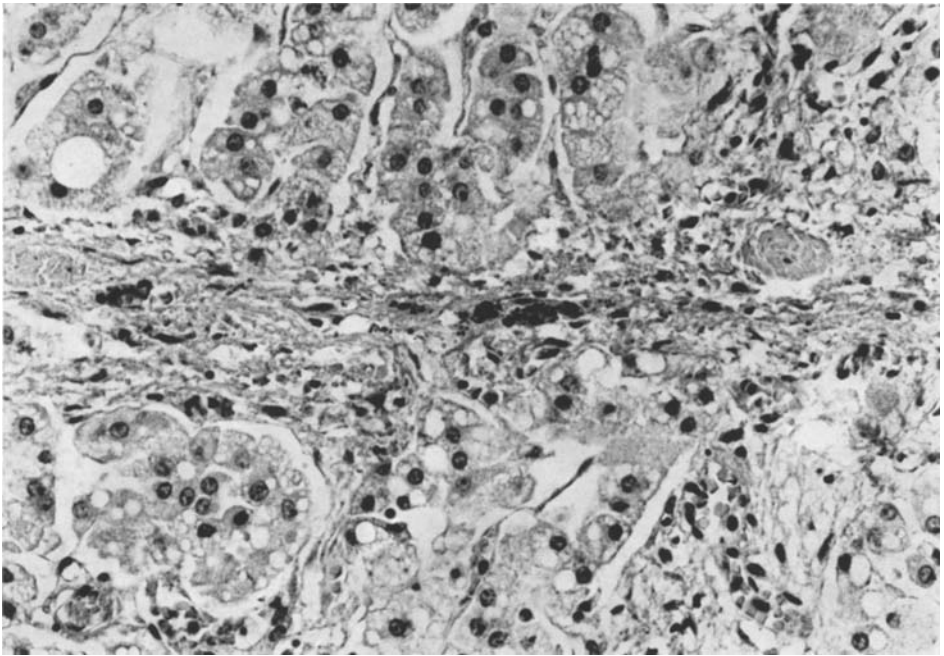


Abb. 5. Thorotrastablagerungen im interstitiellen Bindegewebe der Nebenniere. (HE, Photogramm, Vergr.: 250fach)

Die räumliche Anordnung der feinkörnigen Partikel entspricht der in der Leber.

In den *Thorotrastomen* (Abb. 4) im paravasalen Bindegewebe nahe der Injektionsstelle liegt das Kontrastmittel

- a) weitaus überwiegend extracellulär in einem faserreichen Narbengewebe,
- b) nur selten intracellulär in Makrophagen oder Fremdkörperriesenzellen.

Wie in der Milz sind die Thorotrastpartikel auch hier dicht bei dicht abgelagert mit nur wenigen Mikrometer ( $\mu$ ) Zwischenraum untereinander.

*II. Gruppe.* Organe und Gewebe mit Thorotrastspeicherung aber ohne Spätschäden (in der Liste im Anhang mit „Th“ bezeichnet).

Hierzu gehören Nieren (Abb. 7), Nebennieren (Abb. 5), Tonsillen (Abb. 6), gesamter Magen-Darmtrakt, Ductus hepaticus, Fettgewebe aus verschiedenen Körperregionen, Gallenblase, Harnblase, Lungen, Pankreas, Pleura, Prostata, Schilddrüse, Zwischenwirbelscheiben, Nebenhoden, Hoden.

In diesen Organen ist das Thorotrast ebenfalls vorwiegend extracellulär, nur selten in Makrophagen des Bindegewebes oder in Parenchymzellen zu finden. In keinem unserer Fälle haben sich gewebliche Veränderungen in der Umgebung der Partikel finden lassen, die als Spätschäden hätten angesprochen werden können.

*III. Gruppe.* Organe und Gewebe ohne Thorotrastaufnahme und ohne Spätschäden (in der Liste im Anhang ohne Bezeichnung). Hierzu gehören Arterien und Venen, Bronchien und Trachea, alle Abschnitte des Zentralnervensystems

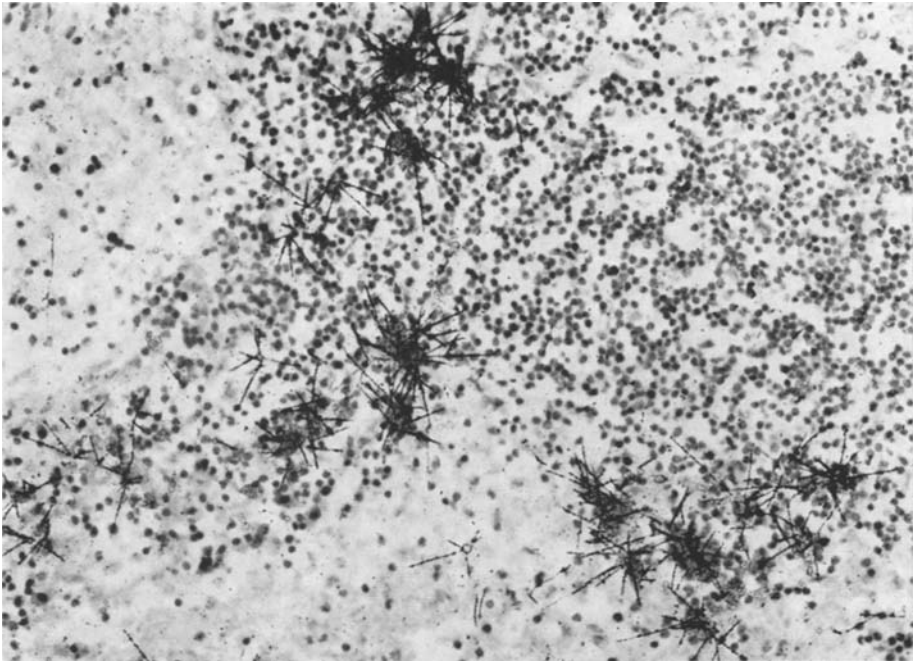


Abb. 6. Thorotrastablagerungen in der Tonsille extracellulär im lymphoepithelialen Gewebe unter dem Epithel. Die von den Partikeln ausgehenden Alpha-Bahnspuren sind deutlich zu erkennen. (HE, Autoradiogramm — Photogramm, Vergr.: 220fach)

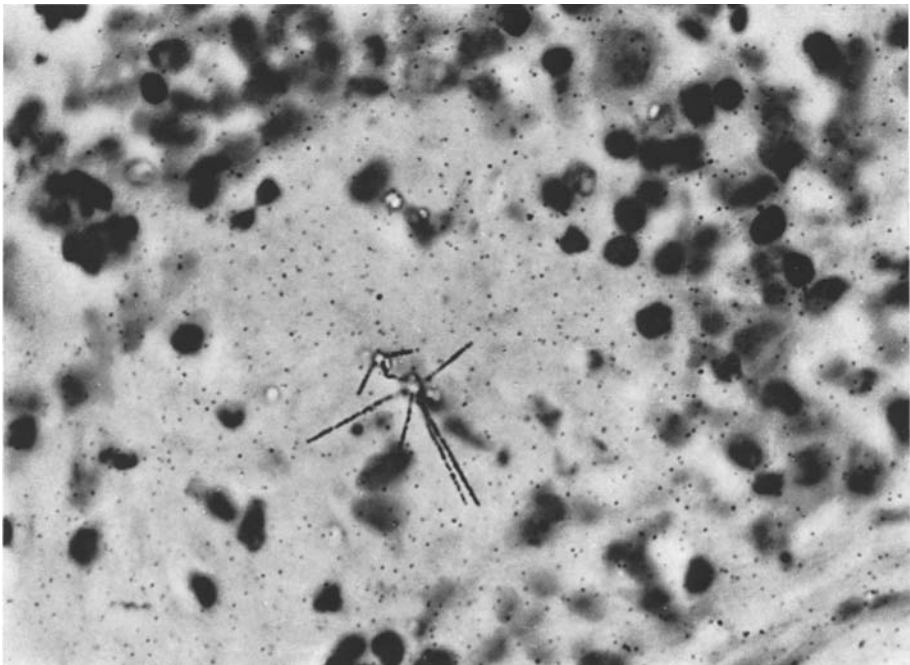


Abb. 7. Thorotrastablagerung in der Niere. Man erkennt deutlich die stärker lichtbrechenden Körnchen in einem verödeten Glomerulum sowie die Alpha-Bahnspuren. (HE, Autoradiogramm — Photogramm, Vergr.: 600fach)

und des Rückenmarkes mit ihren Hüllen, Gelenkkapsel, Herz (Kammermuskulatur, Endokard, Epikard, Herzklappen), Haut, Hypophyse, Mamma, Muskulatur verschiedener Körperregionen, Meniscus, Nierenkapsel, Peritoneum, Thromben (in Gefäßen oder im Herzen), Nägel.

### Besprechung der Befunde

Unsere Beobachtungen über Spätschäden an den Organen des RES werden durch zahlreiche Befunde anderer Untersucher bestätigt<sup>3</sup>. Möbius und Lembcke (1963), Freese und Kemnitz (1964), Hassler et al. (1964), Dahlgren (1967a), Kahn (1967), da Silva Horta (1967a), da Silva Horta und da Motta (1967) und Zahnert (1967a, b) berichten über die Entwicklung von *Leberzellcarcinomen und Lebercirrhosen* nach Thorotrastapplikation.

Schreiner (1961), Marti und Heilbronn (1962), Möbius und Lembcke (1963), Rakov et al. (1963), Freese und Kemnitz (1964), Hassler et al. (1964), Hohenstatt (1965), da Silva Horta et al. (1965), da Silva Horta (1967a, b), da Silva Horta und da Motta (1967), Dahlgren (1967a), Zahnert (1967a, b) sowie Hofbauer und Häring (1970) haben neben der fast in allen Fällen vorhandenen *Cirrhose maligne Hämangioendotheliome* mit und ohne Metastasen als Spätschäden der Leber beobachtet.

Baserga et al. (1960), Batzenschlager et al. (1961), Dahlgren (1961), Suckow et al. (1961), Zahnert (1967a, b) und Breining et al. (1970) haben als Spätschäden *Gallengangscarcinome und Lebercirrhosen* gesehen.

Viele der genannten Untersucher beschreiben *Fibrosen und Atrophie der Milz* als weitere Folge der Thorotrastapplikation. Tumoren der Milz sind jedoch in keinem Fall mitgeteilt.

*Knochenmarksschädigungen* nach Thorotrastapplikation in Form von Leukämien, Panmyelophthisen, Hyperplasien und andere Veränderungen haben Marti und Heilbronn (1962), da Silva Horta et al. (1965), Abbat (1967) sowie Faber und Johansen (1967) beobachtet.

Ausgedehnte Vernarbungen, Granulombildungen und vereinzelt Sarkome beschreiben Brady et al. (1960), Dahlgren (1961, 1967b), Kemnitz und Vinz (1964), da Silva Horta et al. (1965), da Silva Horta (1967a), da Silva Horta und da Motta (1967) sowie van Kaick und Beckenbach (1970) in der unmittelbaren Umgebung paravasal gelegener Thorotrastdepots. Die von den genannten Untersuchern angegebenen Latenzzeiten entsprechen den von uns beobachteten. Zieht man außer dieser Vielzahl gleichartiger Beobachtungen noch in Betracht, daß viele der beim Menschen beobachteten Spätschäden im Tierversuch reproduziert werden konnten (Roussy et al., 1934, 1936; Selbie, 1936; Ballif, 1953; Zeitlhofer und Speiser, 1954; Johansen, 1955; Guimaraes et al., 1955; Guimaraes und Lamerton, 1956; Brunner und Rüttner, 1957; Swarm et al., 1962; Grampa et Severini, 1963/64; Wenz, 1964; Benstedt, 1967; Grampa, 1967; Johansen, 1967), so sind kaum noch Zweifel an der Auffassung gerechtfertigt, daß das Thorotrast für die Entwicklung der beschriebenen Spätschäden verantwortlich zu machen sei.

Dabei ist nicht genau anzugeben, welchen Anteil an der Entstehung der Spätschäden

<sup>3</sup> Es ist nur die Literatur der vergangenen 10 Jahre berücksichtigt.

1. der Fremdkörperreiz des Kontrastmittels,
2. die radioaktive Strahlung (vornehmlich Alpha-Strahlung) des Thorotrast und evtl. noch andere vorhandene Folgeprodukte haben.

Sicher ist, daß die Entwicklung der Lebercirrhose in fast allen Fällen von Thorotrastose die Entwicklung von Leberkrebsen begünstigt. Nach den Untersuchungen von Köhn (1955) entwickelt sich in 3—12% auf dem Boden einer Lebercirrhose ein Leberzellcarcinom. 60—80% der Leberkrebsen wachsen auf dem Boden einer Cirrhose. Über ähnliche Befunde und Prozentzahlen berichtet Edmondson (1958). Außerdem unterliegt das Leberparenchym in allen seinen Abschnitten einer Bestrahlung mit Alpha-Partikeln (des zerfallenden Thorium-232 und evtl. noch vorhandener Folgeprodukte) über Jahrzehnte, da insgesamt etwa nur 1,0—1,5% Thorotrast nach der Injektion aus dem Körper ausgeschieden werden (Hursh, 1967). Die Strahlung führt zu Zell- und Kernveränderungen (Rotter, 1950; Krücke, 1950 a, b; Wengen, 1952; Tessmer und Chang, 1967), wie sie von Fritz-Niggli (1960) und Zollinger (1960) als typische Folgen radioaktiver Strahlung inkorporierter Isotope zusammenfassend dargestellt worden sind. Zudem haben Fischer et al. (1967) sowie Citoler et al. (1969) in Fällen menschlicher Thorotrastose zahlreiche Chromosomenanomalien gefunden.

Nach unserer Ansicht dürfen die Fälle von Leberzellcarcinomen und von intrahepatischen Gallengangscarcinomen als Folge der syncarcinogenetischen Wirkung von cirrhotischem Parenchyumbau und Strahlenschaden angesehen werden. Die gleiche Resultante aus 2 Faktoren ist wohl für die Entstehung der malignen Hämangioendotheliome verantwortlich. In den von uns beobachteten Fällen scheinen die Tumoren aus von Kupfferschen Sternzellen entstanden zu sein, die ja an der Phagocytose und am Transport des Thorotrast ausgiebig beteiligt sind. Edmondson (1958) sah unter 52000 Autopsien am Los Angeles County Hospital einen Fall (!) von malignem Hämangioendotheliom. Bei dieser Seltenheit des Tumors im unausgewählten Sektionsgut ist es verständlich, wenn Grampa und Degna (1958) und da Silva Horta et al. (1965) aufgrund seines häufigen Vorkommens bei Thorotrastose das maligne Hämangioendotheliom als die typische „Thorotrastgeschwulst“ der Leber bezeichnen.

Bei den in der Literatur niedergelegten Beobachtungen fällt auf, daß nur ganz vereinzelt Tumoren in der Milz und in der Umgebung von Thorotrastomen beschrieben sind, obwohl nach den autoradiographischen Untersuchungen die Menge des abgelagerten Thorotrast in der Milz und im paravasalen Bindegewebe pro Raumeinheit Gewebe größer ist als in der Leber. Diese Auffälligkeit wird auch durch unsere Befunde bestätigt. Ein wesentlicher Grund für diese scheinbare Diskrepanz der Spätschäden in der Leber gegenüber denen in Milz und Thorotrastom liegt in der verschiedenen räumlichen Anordnung der Thorotrastablagerung in den genannten Organen (Abb. 2 und 4). In Milz und Thorotrastom liegen die Thorotrastpartikel dicht bei dicht mit nur wenigen Mikrometer ( $\mu$ ) Zwischenraum in Form größerer Konglomerate an wenigen Stellen angehäuft (Wegener et al., 1969). Da die Reichweite der Alpha-Partikel im Gewebe maximal etwa 80  $\mu$  beträgt, wird durch diese Anordnung der größte Teil der Strahlung durch „Selbstabsorption“ vernichtet und hat gar keine Möglichkeit, auf Zellen der Umgebung einzuwirken. Nur die am Rande der Konglomerate gelegenen Partikel schicken einen Teil ihrer Alpha-Strahlung ins umliegende Gewebe. In der Leber dagegen liegt das Kontrastmittel viel feinkörniger verteilt im Par-

enchym. Die Zellen der Umgebung werden von einer wesentlich höheren Strahlendosis pro Zeiteinheit getroffen. Dementsprechend größer ist die Wahrscheinlichkeit eines Strahlenschadens mit der Möglichkeit der Entwicklung eines Carcinoms. Dieser Modus der Ablagerung in Milz und Leber scheint uns *ein* Grund für die qualitativen und quantitativen Unterschiede der Spätschäden in beiden Organen zu sein. Wenz und van Kaick (1969) interpretieren das Fehlen von Sarkomen bei ihren Fällen von Thorotrastomen in gleicher Weise. Das wird durch unsere Beobachtungen von Thorotrastomen bestätigt. Dagegen ist die Vorstellung von der „Autoradiotherapie“ (Bauer, 1969; Wenz und van Kaick, 1969) nicht überzeugend. Sie besagt, in der Milz z. B. entstünden deshalb so wenige Tumoren, weil die Malignomzellen durch die Alpha-Strahlung des Thorotrast sofort wieder abgetötet würden. Diese Überlegung — wenn überhaupt zutreffend — gilt dann aber auch gleichermaßen für die Leber, kann also die Diskrepanz der Befunde nicht erklären.

Die quantitativ und qualitativ geringere Beteiligung von Lymphknoten und Knochenmark an den Spätschäden hat 2 Gründe:

1. In den Lymphknoten kann es bei Ablagerung größerer Mengen Thorotrast zu einer Anordnung der Partikel wie in der Milz kommen. Damit ist auch hier die „Selbstabsorption“ entscheidend.

2. Die in Lymphknoten und Knochenmark abgelagerten Mengen an Thorotrast sind, nach den Autoradiogrammen zu urteilen, wesentlich geringer als in Leber, Milz und Thorotrastom (Kampmann et al., 1969; Wegener et al., 1969, 1970). Entsprechend geringer ist die Wahrscheinlichkeit des Strahlenschadens in diesen Organen.

Diese wichtigen quantitativen Unterschiede zwischen den einzelnen Organen mit Thorotrastablagerungen sollen in einem zweiten Bericht diskutiert werden. Die quantitativen Unterschiede sind nach unserer Meinung — neben denen der räumlichen Anordnung — ein weiterer wichtiger Grund für die unterschiedlichen Spätschäden in den einzelnen Organen.

Die geringe Menge der Ablagerungen ist auch der Grund dafür, daß in den Organen der Gruppe II keine Spätschäden beobachtet wurden. Die Mitteilung von Hackenthal (1956) über die Entstehung von Magenulcera auf dem Boden massiver perivaskulärer Thorotrastablagerungen in der Magenwand ist singulär. In dem von Nielsen und Kracht (1958) beschriebenen Fall eines Bronchialcarcinoms nach Hepatolienographie mit Thorotrast könnte es sich auch um ein zufälliges Zusammentreffen von Carcinomentstehung und Thorotrastablagerung in der Lunge handeln. Leider fehlen in beiden Mitteilungen quantitative Daten, welche die Wahrscheinlichkeit des kausalen Zusammenhanges stützen könnten.

Für die Organ- und Gewebeproben der Gruppe III sind bisher in der Literatur keine Thorotrastablagerungen beschrieben worden.

Abschließend muß für die autoradiographischen Befunde bei den Organen der Gruppe III ein Vorbehalt gemacht werden: Die autoradiographische Methode erlaubt es, Thorotrastkonzentrationen bis zur Größenordnung von etwa  $5,0 \mu\text{g/g}$  Gewebe festzustellen. Niedrigere Konzentrationen sind mittels der Autoradiographie nur erfaßbar, wenn eine größere Anzahl von Serienschnitten angefertigt wird. Diese haben wir bei unseren Fällen nicht durchgeführt. Es muß deshalb damit gerechnet werden, daß die Ergebnisse der Autoradiographie durch die Untersuchungen mittels der empfindlicheren Neutronenaktivierungsanalyse, über die im 2. Teil berichtet werden soll, eine Korrektur erfahren.

*Alphabetisch geordnete Liste der untersuchten Organ- und Gewebeproben*

(Die Zahlen in Klammern geben an, von welchen der 9 Fälle Material untersucht wurde)

S = Gruppe 1: Thorotrastspeicherung und Spätschäden.

Th = Gruppe 2: Thorotrastspeicherung ohne Spätschäden.

Ohne Bezeichnung = Gruppe 3: Keine Thorotrastspeicherung und keine Spätschäden.

	Aorta	S	Leber (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)
	Bauchaorta (3, 7, 8, 9)	Th	Lunge (1, 3, 4, 5, 7, 8, 9)
	Brustaorta (7, 8, 9)	S	Lymphknoten verschiedenster Körperregionen (3, 4, 5, 7, 8, 9)
Th	Appendix (7)	Th	Magen (3, 7, 8, 9)
	A. basilaris (9)		Mamma (7, 8, 9)
	A. brachialis (9)	S	Milz (1, 2, 4, 5, 6, 8, 9)
	A. carotis (3)		Muskulatur (quergestreifte) (4, 7, 8, 9)
	Aa. coronariae (1, 7, 9)		Meniscus (8, 9)
	A. femoralis (7, 8, 9)		Nägel (7)
	A. hepatica (8, 9)	Th	Nebenniere (1, 2, 3, 4, 5, 8, 9)
	A. ilica (3, 7, 8, 9)	Th	Niere (1, 2, 3, 4, 5, 8, 9)
	A. pulmonalis (3, 8, 9)		Nierenkapsel (8, 9)
	A. renalis (8, 9)	Th	Nebenhoden (2)
	A. subclavia (7, 8, 9)	Th	Oesophagus (3, 7, 8, 9)
	A. vertebralis (1, 9)	Th	Pankreas (2, 3, 4, 5, 7, 8, 9)
	Bronchus (3, 7, 8, 9)		Perikard (7, 8)
Th	Coecum (7, 9)		Peritoneum (7, 9)
Th	Colon (1, 3, 4, 7, 9)	Th	Pleura (7, 9)
	Duodenum (8, 9)	Th	Prostata (2, 3)
Th	Ductus hepaticus (8)	Th	Rectum (3, 8, 9)
	Dura mater (7, 8, 9)		Rückenmark und Rückenmarkshäute (7)
Th	Fettgewebe	Th	Schilddrüse (2, 3, 4, 5, 7, 8, 9)
Th	Leberpforte (1, 8, 9)	Th	Sigmoid (7, 9)
Th	Mesenterium (7, 9)		Thrombus (4, 8)
Th	Perineum (6, 8, 9)	S	Thorotrastom (4, 5, 7)
Th	Unterhaut (1, 2, 4, 7)	Th	Tonsille (3, 4, 7, 8, 9)
	Galea (7)		Trachea (3, 7, 9)
Th	Gallenblase (3, 7, 8, 9)		Vagina (8, 9)
	Gelenkkapsel (7, 8)		V. cava inferior (8, 9)
Th	Harnblase (3, 8)		V. cava superior (1, 8, 9)
	Haut (5, 7, 8)		V. femoralis (7, 8, 9)
	Herzklappe		V. ilica (8)
	Aorta (7, 9)		V. portae (1, 8, 9)
	Mitralis (1, 7, 9)		V. renalis (8, 9)
	Herzmuskel	ZNS	
	linke Kammer (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9)		Großhirn (1, 3, 7, 8, 9)
	rechte Kammer (1, 5, 7, 8, 9)		Kleinhirn (1, 3, 7, 8, 9)
	rechter Vorhof (1, 7, 8, 9)		Mittelhirn (1, 3, 7, 8, 9)
	linker Vorhof (1, 3, 7, 8, 9)		Zwerchfell (1, 8, 9)
Th	Hoden (2, 3, 4, 5)	Th	Zwischenwirbelscheibe (7)
	Hypophyse (1, 3, 4, 5, 7, 8, 9)		
Th	Ileum (7, 9)		
Th	Jejunum (1, 3, 4, 7, 8, 9)		
S	Knochen (2, 3, 4, 6, 7, 8, 9)		
S	Knochenmark (2, 3, 6, 7, 8, 9)		

## Literatur

- Abbatt, J. D.: Leukemia and other fatal blood dyscrasia in thorium dioxide patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 767 (1967).
- American Med. Ass. Council of Pharmacy and Chemistry: Enquiry on thorotrast. *J. Amer. med. Ass.* **99**, 2183 (1932).
- Ballif, R. N.: Splenic reactions to colloidal thorium dioxide in the albino rat. *Amer. J. Anat.* **92**, 55 (1953).
- Baserga, R., Yokoo, H., Henegar, G. C.: Thorotrast-induced cancer in man. *Cancer (Philad.)* **13**, 1021 (1960).
- Batzenschlager, A., Keiling, R., Kuntzmann, F.: Cancers des voies biliaires sur thorotrastose du foie. *Ann. Anat. path.*, N. S. **6**, 457 (1961).
- Bauer, K. H.: Thorotrast und Krebsgefahr. *Chirurg* **15**, 204 (1943).
- Über Thorotrastschäden und Thorotrastsarkomgefahr. *Chirurg* **19**, 387 (1948).
- Strahlenschäden und maligne Tumoren durch „Thorotrast“ (Kolloidales Thoriumdioxid). Vortrag vor der Heidelberger Akademie der Wissenschaften am 8. 2. 1969.
- Bensted, J. P. M.: Experimental studies in mice on the late effects of radioactive and non radioactive contrast media. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 728 (1967).
- Blühbaum, T., Frick, K., Kalkbrenner, H.: Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgendiagnostik. *Fortschr. Röntgenstr.* **37**, 18 (1928).
- Brady, L. W., Chandler, D. E., Gorson, R. O., Culberson, J.: Perivascular extravasation of thorotrast. Report of a case with eleven-year follow-up. *Radiology* **74**, 392 (1960).
- Breining, H., Yazdanbakhsh, I., Helpap, B.: Gallengangskarzinom nach Thorotrast. *Gastroenterologie* **8**, 44 (1970).
- Brunner, H. E.: Spätschäden nach diagnostischer Thorotrastanwendung. *Schweiz. Z. allg. Path.* **18**, 170 (1955).
- Rüttner, J. R.: Die Gewebsreaktion auf Thoriumdioxid im Peritonealtest. *Arch. Gewerbe-path. Gewerbehyg.* **15**, 236 (1957).
- Citoler, P., Gropp, A., Hennekeuser, H.-H., Niemczyk, H.: Chromosomenanomalien infolge Thorium-Ablagerungen beim Menschen. *Naturwissenschaften* **56**, 38 (1969).
- Dahlgren, S.: Thorotrasttumoren. Literaturüberblick und Bericht über 2 Fälle. *Acta path. microbiol. scand.* **53**, 147 (1961).
- Late effects of thorium dioxide on the liver patients in Sweden. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 718 (1967a).
- Effects of locally deposited colloidal thorium dioxide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 786 (1967b).
- Edmondson, H. A.: Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. *Atlas of Tumor Pathology*, Sect. VII, Fasc. 25 (1958).
- Faber, M., Johansen, Ch.: Leukemia and other hematological diseases after thorotrast. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 755 (1967).
- Fischer, P., Golob, E., Kunze-Mühl, E., Müllner, T.: Chromosomal aberrations in thorium dioxide patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 759 (1967).
- Freese, P., Kemnitz, P.: Beitrag zur Entstehung bösartiger Geschwülste nach Thorotrast. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **105**, 161 (1964).
- Fritz-Niggli, H.: Allgemeine Strahlenbiologie. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. 10, Umwelt I, Teil 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
- Grampa, G.: Liver distribution of colloidal thorium dioxide and development of liver epithelial tumors in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 738 (1967).
- Tommasini Degna, A.: Hemangioendothelioma of the liver following intravenous injection of thorotrast. *Acta genet. (Basel)* **8**, 65 (1958).
- Severini, A.: Tumori epatici da thorotrast nel ratto. *Estrato Boll. Soc. ital. Pat.* **8**, 12 (1963/64).
- Guimaraes, J. P., Lamerton, L. F.: Further experimental observations on the late effects of thorotrast administration. *Brit. J. Cancer* **10**, 527 (1956).
- Christensen, W. R.: The late effects of thorotrast administration. A review and an experimental study. *Brit. J. Cancer* **9**, 253 (1955).
- Hackenthal, P.: Beitrag zu den morphologischen Veränderungen durch Thorotrastablagerungen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **94**, 352 (1956).

- Hassler, O., Boström, K., Dahlbäck, L.-O.: Thorotrast tumours. Report of 3 cases and a microradiological study of the deposition of thorotrast in man. *Acta path. microbiol. scand.* **61**, 13 (1964).
- Hofbauer, K., Häring, R.: Intraabdominelle Blutungen bei angioplastischem Sarkom der Leber als Folge einer Isotopen-Spätschädigung (Thorotrast). *Med. Welt* **13**, 569 (1970).
- Hoffmann, F. L.: Radium (mesothorium) necrosis. *J. Amer. med. Ass.* **85**, 961 (1925).
- Hohenstatt, H.: Multiple Hämangiosarkome in der Leber nach zerebraler Angiographie mit Thorotrast. *Hippokrates (Stuttg.)* **36**, 227 (1965).
- Hursh, J. B.: Loss of thorium daughter by thorium dioxide patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 634 (1967).
- Johansen, Ch.: A disseminated, transmissible reticulo endothelial sarcoma in rabbits provoked by intravenously deposited thorium. *Acta path. scand. (Kbh.), Suppl.* **105**, 92 (1955).
- Tumors in rabbits after injection of various amounts of thorium dioxide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 724 (1967).
- Kahn, H. L.: Two cases of carcinoma after thorotrast administration. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 700 (1967).
- Kaick, G. van: Dokumentation von 300 Fällen mit Thorotrasttumoren. (In Vorbereitung.)
- Beckenbach, H.: Thorotrastparavasate und ihre Spätfolgen nach Carotisangiographie. (Im Druck.)
- Kampmann, H., Wesch, H., Wegener, K.: Quantitative Thorium-Bestimmungen in 30 Organen bei menschlicher Thorotrastose. 7. Jahrestagg d. Ges. f. Nuclearmedizin, 25. bis 27. 9. 1969, Zürich.
- Kemnitz, P., Vinz, H.: Über ein durch paravasale Injektion von Thorotrast am Applikationsort entstandenes Sarkom. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **106**, 502 (1964).
- Köhn, K.: Der primäre Leberkrebs. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- Krücke, W.: Über Nachweis, Wirkung und Wanderung von Thorotrast im menschlichen Organismus. *Naturwissenschaften* **37**, 284 (1950a).
- Histopathologische Befunde an den Körperorganen nach Arteriographie des Gehirns mit Thorotrast. *Zbl. Neurochir.* **10**, 189 (1950b).
- Mac Mahon, H. E., Murphy, A. S., Bates, Margar. J.: Endothelial-cell sarcoma of liver following thorotrast injections. *Amer. J. Path.* **23**, 585 (1947).
- Marti, H. R., Heilbronn, Y.: Spätschäden nach Thorotrastanwendung. *Praxis (Bern)* **51**, 1068 (1962).
- Martland, H. S., Conlon, P., Knef, J. P.: Some unrecognized dangers in the use and handling of radioactive substances. *J. Amer. med. Ass.* **85**, 1769 (1925).
- Humphries, R. E.: Osteogenic sarcoma in dial painters, using luminous paint. *Arch. Path.* **7**, 406 (1929).
- Möbius, G., Lembecke, Karin: Thorotrasttumoren der Leber. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **105**, 41 (1963).
- Nielsen, G., Kracht, J.: Zur Cancerogenese nach diagnostischer Thorotrastanwendung. *Frankfurt. Z. Path.* **68**, 661 (1958).
- Oka, M.: Eine neue Methode zur röntgenologischen Darstellung der Milz (Lienographie). *Fortschr. Röntgenstr.* **41**, 892 (1929).
- Radt, P.: Eine Methode zur röntgenologischen Kontrastdarstellung von Milz und Leber. *Klin. Wschr.* **46**, 2128 (1929).
- Eine neue Methode zur röntgenologischen Sichtbarmachung von Leber und Milz durch Injektion eines Kontrastmittels. *Med. Klin.* **51**, 335 (1930).
- Rakov, H. L., Smalldon, T. R., Derman, H.: Hepatic hemangioendothelio-sarcoma. Report of a case due to thorium. *Arch. intern. Med.* **112**, 173 (1963).
- Reitter, G. S., Martland, H. S.: Leucopenic anemia of the regenerative type due to exposure to radium and mesothorium. *Amer. J. Roentgenol.* **16**, 161 (1926).
- Rogers, A. W.: Techniques of autoradiography. Amsterdam-London-New York: Elsevier 1967.
- Romeis, B.: Mikroskopische Technik, 16. Aufl. München-Wien: R. Oldenbourg 1968.
- Rotter, W.: Über Gewebsschäden durch Thorotrast. Unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßwandveränderungen und aplastischer Knochenmarksreaktionen. *Beitr. path. Anat.* **111**, 144 (1950).



- Roussy, G., Oberling, Ch., Guérin, M.: Action cancérigène du dioxyde de thorium chez le rat blanc. *Bull. Acad. Méd. (Paris)* **112**, 809 (1934).
- — — Über Sarkomerzeugung durch kolloidales Thoriumdioxid bei der weißen Ratte. *Strahlentherapie* **56**, 160 (1936).
- Rüttner, J. R.: Diskussionsbemerkung zu Werthemann, A.: Über Spätschäden verschiedener Organe durch Thorotrast und autoradiographischer Nachweis derselben. *Schweiz. Z. allg. Path.* **22**, 363 (1959).
- Schreiner, L.: Über Thorotrastschäden mit Entstehung eines sarkomatösen Hämangioendothelioms der Leber. *Z. Krebsforsch.* **64**, 169 (1961).
- Schultze, B.: Die Orthologie und Pathologie des Nucleinsäure- und Eiweißstoffwechsels der Zelle im Autoradiogramm. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. II/5, S. 466—670. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- Selbie, F. R.: Experimental production of sarcoma with thorotrast. *Lancet* **1936 II**, 847.
- Selmair, H., John, H. D.: Klinik und Pathologie der Thorotrastleber. *Med. Welt* **26**, 1203 (1970).
- Da Silva Horta, J.: Late effects of thorotrast on the liver and spleen, and their efferent lymph nodes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 676 (1967a).
- Effects of colloidal thorium dioxide extravasates in the subcutaneous tissues of the cervical region in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 776 (1967b).
- Abbatt, J. D., Da Motta, L. C., Roriz, M. L.: Malignancy and other late effects following administration of thorotrast. *Lancet* **1965 II**, 201.
- Da Motta, L. C.: Follow-up study of thorium dioxide patients in Portugal. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 830 (1967).
- Suckow, E. E., Henegar, G. C., Baserga, R.: Tumors of the liver following administration of thorotrast. *Amer. J. Path.* **38**, 663 (1961).
- Swarm, R. L. (edit.): Distribution, retention, and late effects of thorium dioxide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 523—858 (1967).
- Miller, Eliza, Michelitch, H. J.: Malignant vascular tumors in rabbits injected intravenously with colloidal thorium dioxide. *Path. et Microbiol. (Basel)* **25**, 27 (1962).
- Tessmer, F. C., Chang, J. P.: Thorotrast localization by light and electron microscopy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **145**, 545 (1967).
- Wegener, K., Kampmann, H., Wesch, H.: Verteilung und Wirkung von Thorotrast im menschlichen Körper. Herbsttagg d. Dtsch. Path. Ges., Wiesbaden, 10.—12. 10. 1969.
- Wesch, H., Kampmann, H.: The Reticuloendothelial System (RES) in human thorotrastosis. 6. Intern. Meeting of the Reticuloendothelial Soc., Freiburg, 28. 7.—1. 8. 1970.
- Wengen, H. C.: Zur Frage der Gewebeschädigung durch Thorotrast. *Praxis (Bern)* **1952**, 845.
- Wenz, W.: Thorotrasttumoren. Quantitative Untersuchungen über das Dosis-Wirkungs-Problem bei der Thorotrastose. *Ergebn. Chir. Orthop.* **46**, 81 (1964).
- Kaick, G. van: Strahlenspätwirkungen nach Thorotrastablagerungen. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **325**, 1008 (1969).
- Werthemann, A.: Über Spätschäden verschiedener Organe durch Thorotrast und autoradiographischer Nachweis derselben. *Schweiz. Z. allg. Path.* **22**, 350 (1959).
- Zahnert, R.: Organschäden bei Personen mit Thorotrastinkorporation und bei Uranbergwerksarbeitern im Versorgungsbereich Baden-Württemberg. Teil 1. *Med. Sachverständige* **10**, 231 (1967a).
- Organschäden bei Personen mit Thorotrastinkorporation und bei Uranbergwerksarbeitern im Versorgungsbereich Baden-Württemberg. Teil 2. *Med. Sachverständige* **11**, 261 (1967b).
- Zeitlhofer, J., Speiser, P.: Hämangioendotheliomatose beim Kaninchen nach experimenteller Thorotrastverabreichung. *Z. Krebsforsch.* **60**, 161 (1954).
- Zollinger, H. U.: Radio-Histologie und Radio-Histopathologie. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. 10/I. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.

Priv.-Doz. Dr. Kurt Wegener  
Pathologisches Institut der Universität  
D-6900 Heidelberg 1  
Berliner Straße 5  
Postfach 1368

Dr. R. Zahnert  
Versorgungsärztliche Untersuchungsstelle  
D-7000 Stuttgart 1  
Teckstraße 56