

# Spätschäden am Rückenmark, verursacht durch Thorotrast-Myelographie beim Hund

Autor(en): **Hansen, H.J. / Olsson, S.E. / Fankhauser, R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **108 (1966)**

Heft 7

PDF erstellt am: **11.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-591883>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus dem Veterinärmedizinischen Staatsinstitut,  
den Abteilungen für klinische Radiologie  
und für Pathologie der Königlichen Veterinärhochschule Stockholm  
und der Abteilung für Vergleichende Neurologie der Universität Bern

## Spätschäden am Rückenmark, verursacht durch Thorotrast-Myelographie beim Hund

Eine Untersuchung über die Wirkung langzeitiger  $\alpha$ -Strahlung  
auf das Zentralnervensystem

Von H. J. Hansen; S. E. Olsson und R. Fankhauser

### Einführung

Es gibt zahlreiche Berichte über Schädigungen durch Thorotrast. Dieses Kontrastmittel wurde bei vielen Arten radiologischer Untersuchungen verwendet, vorwiegend aber in der Hepato-Lienographie und Angiographie. Intravenös injiziertes Thorotrast wird im retikuloendothelialen System gespeichert, also besonders in Knochenmark, Leber und Milz. Von diesen Organen aus gelangt es allmählich in die regionalen Lymphknoten (Naegeli und Lauche, 1933, 1936; Pohle und Ritchie, 1934). In den Geweben, in welchen Thorotrast liegen bleibt, kann es nach verschieden langer Zeit entzündliche oder neoplastische Reaktionen hervorrufen.

Die Fähigkeit zur Tumorbildung wurde durch Tierexperimente bereits 1933 von Oberling und Guérin gezeigt, und ihre Befunde wurden bestätigt von Prussia (1936), Selbie (1936, 1938), Bogliolo (1938), Roussy et al., (1938, 1954), Foulds (1939), Mijamoto (1939), van Mervennée und Ten Thije (1939), Andervont und Shimkin (1940), Ruland (1947), Guimaraes et al. (1955). Beobachtungen beim Menschen stimmen überein mit den tierexperimentellen Feststellungen. Die Literatur findet sich zusammengestellt bei Dahlgren (1961) (vgl. auch Hassler et al. 1964). Andere, nicht tumorartige Schädigungen wurden beschrieben von Fleming und Chase (1936), Sowers und Masson (1937), Ekström und Lindgren (1938), Jacobson und Rosenbaum (1938), Efskind (1940), Jonsell und Lindgren (1944), Spier et al. (1947), Krücke (1950), Rotter (1950), Cassel et al. (1951), Moeschlin et al. (1953), Karschner (1953), Hieronymi und Sandköhler (1953).

Die Literatur zeigt also mit aller Deutlichkeit, daß Thorotrast für den klinischen Gebrauch in der Humanmedizin abgelehnt werden muß. Trotzdem fand Olsson (1951) bei einer Untersuchung über die Diskusprotrusion beim Hund, Thorotrast sei ein sehr geeignetes Kontrastmedium zur Sichtbarmachung von Rückenmarkskompressionen. Bei subarachnoidaler Injektion durch das Foramen atlanto-occipitale mischt sich Thorotrast rasch

mit dem Liquor, und in kleinen Dosen ergeben sich nur sehr geringe akute Reaktionen. Diese zwei Eigenschaften machten es sowohl den öligen wie den wasserlöslichen Medien für diesen Zweck überlegen. Kürzlich wurde eine neue Methode der Myelographie mit wasserlöslichem Kontrastmittel eingeführt. Sie ist der Thorotrast-Myelographie überlegen (Funkquist-Obel, 1960, Hoerlein, 1965). Thorotrast ist dagegen besser als die Gas-Myelographie. Diese Methode ist zwar völlig unschädlich, doch geben Luft oder Sauerstoff zu wenig Kontrast, um beim Hund von irgendwelchem diagnostischen Wert zu sein.

Thorotrast hat auf der andern Seite gewichtige Nachteile. Seine Ausscheidung ist praktisch unbedeutend (Hirsch et al., 1957). Bei subarachnoidaler Applikation scheint es beim Hund für den Rest des Lebens im Rückenmark und den Meningen zu bleiben, selbst wenn es den Liquor verläßt (Alexander et al., 1934). Jedenfalls ist sein Abtransport in andere Teile des Körpers, beurteilt nach radiologischen Methoden, bedeutungslos. Deshalb muß das Risiko von Strahlungsschädigungen des Rückenmarks in Betracht gezogen werden. Wie jedoch aus Untersuchungen am Menschen hervorgeht, entwickelt sich die Strahlungsschädigung durch Thorotrast gewöhnlich sehr langsam, in Abhängigkeit von der vergleichsweise geringen Aktivität des Thoriumdioxids, das die radioaktive Komponente des Thorotrasts darstellt. Die Latenzzeit der Tumorentwicklung beim Menschen – wobei 30 ml und mehr verwendet wurden – betrug nach Dahlgren im Mittel fast 18 Jahre, in Hasslers Fällen 23 Jahre. Olsson hielt deshalb die Verwendung von Thorotrast bei Hunden mit Diskusprotrusionen für gerechtfertigt, da die restliche Lebenserwartung der Hunde wahrscheinlich unter der errechneten Zeit lag, welche für die Entwicklung von Neoplasmen nötig ist. Immerhin wurde, um das Risiko so gering als möglich zu halten, die ursprünglich von Kubie und Retan (1933) beschriebene und für die Myelographie von Nosik und Mortensen (1938) modifizierte «forcierte Drainage» angewendet, um soviel als möglich von dem injizierten Thorotrast wieder «auszuwaschen».

Eingedenk der mit der Verwendung von Thorotrast verbundenen Risiken hat einer der Autoren (Olsson) sich bemüht, so viele der myelographierten Hunde als möglich katamnestisch zu verfolgen. Deshalb wurden während der letzten zwölf Jahre eine große Zahl von Hunden beobachtet, welche Thorotrast während mehrerer Jahre im Wirbelkanal beherbergten. Die meisten dieser Hunde blieben klinisch unbeschädigt durch das injizierte Thorotrast. Sieben jedoch zeigten klinische Symptome, welche mit thorotrastbedingten Veränderungen in Verbindung zu bringen waren. Beim Menschen scheint nur ein einziger ähnlicher Fall beschrieben worden zu sein (Hughes, 1953). Leider wurde dabei über keine histologische Untersuchung des Rückenmarks berichtet, weshalb wir es für nützlich hielten, besonders die histologischen Veränderungen in unseren Fällen zu studieren. Ob die Schädigungen, welche wir feststellen konnten, ausschließlich durch

die Radioaktivität des Thorotrast bedingt waren, ist schwierig zu entscheiden. Es scheint immerhin, daß die Strahlung eine durchaus überwiegende Rolle gespielt hat. Da die Literatur über langdauernde Strahlungseinwirkung auf das Rückenmark mit anschließender histopathologischer Kontrolle eher spärlich ist, erheischen unsere Fälle auch von diesem Gesichtspunkt aus ein gewisses Interesse.

### Material und Methoden

Zwischen 1949 und 1958 wurden etwa 200 Hunde, meist Dachshunde, an der röntgenologischen Abteilung der Königlichen Tierärztlichen Hochschule Stockholm myelographiert. Das Vorgehen bei den ersten 50 Fällen wurde von Olsson 1951 beschrieben. Die späteren Fälle wurden ohne anschließende «forcierte Drainage», jedoch mit wesentlich kleineren Thorotrastdosen myelographiert. Beim Dachshund betrug die Dosis ungefähr 0,7 ml. Nach 1952 wurde die Myelographie an einer beständig abnehmenden Zahl von Fällen, und zwar lediglich bei jenen, die für die Diskusfenestration geeignet waren, durchgeführt. Da die Indikation für dieses chirurgische Vorgehen vom gleichen Jahr weg strenger gestellt wurde (Hansen und Olsson, 1953), ergibt sich, daß die Mehrzahl der Thorotrast-Myelographien vor 1953 ausgeführt wurden. Bei der Zusammenstellung dieser Fälle (1961) waren bei den meisten myelographierten Hunden 7–10 Jahre vergangen, seit Thorotrast subarachnoidal eingebracht worden war. Deshalb ist die große Mehrzahl dieser Hunde inzwischen nicht mehr am Leben.

Vor 1955 war alles von uns verwendete Thorotrast hergestellt von VEB Alcid, Chemische Fabrik von Heyden, Radebeul-Dresden. Nachher wurden einige wenige Fälle myelographiert mit Thorotrast der Firma Heyden Chemical Corporation New York oder Testagar & Co., Inc., Detroit. Das deutsche Kontrastmedium enthält 25% ThO<sub>2</sub> pro Volumeneinheit, das andere 24–26%. Nur für das Thorotrast von Testagar & Co. werden weitere Angaben zur Zusammensetzung gemacht: Es stellt eine 25%ige wäßrige Dextrinlösung dar und enthält als Konservierungsmittel 0,5% Methylparasept.

Thorium ist ein natürlicherweise vorkommendes radioaktives Element. Es ist im wesentlichen ein Alphastrahler (3,98–4,20 MEV) mit langer Halbwertszeit ( $1,4 \times 10^{10}$  Jahre). 1 ml ist ungefähr das Äquivalent von 0,02 Mikrogramm Radium (Atomic Medicine, F. Behrens, II ed. Baltimore, 1953).

Das dieser Untersuchung zugrunde liegende Material besteht aus Berichten von insgesamt 8 Hunden. 7 von ihnen zeigten klinische Symptome. Bei 6 Hunden war die Thorotrastschädigung die einzige mögliche Ursache der motorischen Störung. In einem Fall bestand zur Thorotrastschädigung ein zervikaler Diskusprolaps, welcher eventuell Symptome verursacht haben könnte, doch spricht deren Charakter nicht gerade dafür. So bestanden zum Beispiel keine Schmerzerscheinungen. Ein Hund beherbergte Thorotrast in seinem Rückenmark und den Meningen während sechs Jahren, ohne klinische Symptome zu zeigen. Mit diesem und dem vorher Erwähnten eingeschlossen, wurden insgesamt sechs Hunde pathologisch-anatomisch untersucht.

## Ergebnisse

### *Klinische und radiologische Beobachtungen*

1. Zwergschnauzer, weiblich, 5½ Jahre alt. Januar 1951, im Alter von etwa einem Jahr wurde eine Myelographie mit 2 ml Thorotrast ausgeführt. Die Indikation dazu waren intermittierende Schmerzen und leichte Paresen der Hinterbeine. Eine Diagnose konnte nicht gestellt werden, der Hund erholte sich jedoch und war normal bis September 1955. Darauf entwickelte das Tier innerhalb einiger Wochen eine vollständige Blasenlähmung und eine Lähmung des Afterschließmuskels. Die Röntgenaufnahme zeigte erhebliche Mengen von Thorotrast um Rückenmark und Filum terminale von L4 bis zum hintern Ende des Sakrums. Tötung; Sektion Nr. 840/55.

2. Dachshund, männlich, 9 Jahre. Im Alter von 4 Jahren hatte der Hund einen leichten Anfall von Schmerzen und Paresen. Im Juni 1951 Myelographie mit 2 ml Thorotrast. Keine Rückenmarkskompression nachweisbar. Erholung und Symptomfreiheit mit Ausnahme gelegentlicher anfallsweiser Schmerzen. Oktober 1955 Lähmung des Sphincter ani, anschließend langsam fortschreitende Lähmung des Schwanzes und der Hinterbeine. Tötung Dezember 1955. Röntgenbefund wie beim Fall Nr. 1. Sektion Nr. 1085/55.

3. Dachshund, weiblich, 9 Jahre. Myelographie 1951 nach einer Periode mit Schmerzen und Paresen (genauere Angaben über Datum und Dosierung fehlen). Diskusprotrusion thoracal 11–12, konservative Behandlung. Der Hund schien normal bis Februar 1956, als sich nach und nach eine Lähmung aller vier Beine einstellte, welche von keinen Schmerzen begleitet zu sein schien. Thorotrast konnte röntgenologisch um den hinteren Teil des Zervikalmarkes und um den ganzen Lenden-Kreuzabschnitt nachgewiesen werden. Diskus C2–C3 war verschmälert und zeigte eine verkalkte Protrusion. Tötung Februar 1956, Sektion Nr. 165/56.

4. Cockerspaniel, männlich, 7 Jahre. April 1952 Symptome eines zervikalen Diskusprolapses. Durch Thorotrast-Myelographie (2 ml) wurde ein Prolaps auf der Höhe C2–C3 nachgewiesen. Nach Fenestration rasche Erholung. Der Hund blieb völlig normal bis Oktober 1955, zu welchem Zeitpunkt eine langsam fortschreitende Lähmung des Sphincter ani und des Schwanzes festgestellt wurde. Nach einem Monat waren auch die Hinterbeine paretisch, und der Hund wurde November 1955 getötet. Das Radiogramm zeigte Thorotrast um das Rückenmark von L4 weg kaudalwärts mit einem Maximum über L6–L7. Sektion verweigert.

5. Cockerspaniel, männlich, 10 Jahre. Februar 1952 (mit 3½ Jahren) Paraparese. Myelographie (1,5 ml Thorotrast) zeigt totalen Stopp auf Höhe der Zwischenwirbelscheibe Th 11–12. Operation und Erholung. Ein Jahr später erneut Diskusprotrusion, die mit einer weiteren Myelographie (1,2 ml Thorotrast) auf L1–L2 lokalisiert wurde. Diesmal konservative Behandlung mit langsamer, aber vollständiger Erholung. Hund normal bis Oktober 1957. Dann Auftreten einer leichten Parese der Hinterbeine ohne Schmerzen. Allmählich wurden auch die Vorderbeine paretisch. Tötung November 1957. Radiographie zeigt Thorotrast um das Rückenmark von C5 bis zum Sacrum, mit Maximum über Th 1 und letztem Lendenwirbel. Sektion verweigert.

6. Cockerspaniel, weiblich, 11 Jahre. Mit 5 Jahren (1951) Myelographie während einer Paraparese (Dosis unbekannt). Keine sichere Diagnose, jedoch gänzliche Erholung und Symptomfreiheit während des restlichen Lebens. Klinikeintritt Januar 1957 in extremis (fortgeschrittene Pyometra). Tod eine Stunde später. Röntgenologisch Thorotrast um das Rückenmark von L4 bis Höhe des ersten Schwanzwirbels. Sektion Nr. 55/57.

7. Dachshund, weiblich, 11 Jahre. Myelographie März 1953 wegen Paraparese. Diskusprotrusionen L3–4 und L4–5, Fenestration. Vollständige Erholung und Sym-

ptomfreiheit bis Anfang 1960, dann Parese des Schwanzes und Sphincter ani. Keine Schmerzen. Röntgenogramm zeigt Thorotrast im lumbalen Teil des Wirbelkanals. Tötung Februar 1960, Sektion Nr. 927/60.

8. Cockerspaniel, weiblich, 10½ Jahre. Myelographie (1,2 ml Thorotrast) Juni 1955 wegen andauernden allgemeinen Schmerzen. Kompression des Rückenmarks über Diskus C2–C3. Fenestration und langsame Erholung. März 1960 beginnende Harninkontinenz und fortschreitende Lähmung der Hinterbeine ohne Schmerzen. Röntgenuntersuchung zeigt Thorotrast im Wirbelkanal auf der Höhe von C6 bis Th3 und im lumbalen Abschnitt von L4 bis zum Filum terminale (Abb. 1). Tötung Mai 1960, Sektion Nr. 2890/60.

### *Pathologische Anatomie*

Sechs Fälle wurden pathologisch-anatomisch untersucht, von denen einer an fortgeschrittener Pyometra starb, während die übrigen fünf wegen fortschreitender Lähmung getötet wurden. Die Befunde der Allgemeinsektion können übergangen werden. Nur die pathologischen Veränderungen von Wirbelsäule und Zentralnervensystem stehen zur Diskussion.

Drei Fälle zeigten chronische Diskusprotrusionen an jenen Stellen, welche durch die Thorotrast-Myelographie lokalisiert worden waren, einige vier bis sieben Jahre, bevor die Spätsymptome auftraten. Ein Fall zeigte chronische Protrusionen, welche im Myelogramm nicht aufgefallen waren. Ein Fall zeigte eine zervikale Protrusion, welche – wenigstens theoretisch – für die späteren klinischen Symptome hätte verantwortlich sein können. Ein Fall hatte gar keine Protrusion.

### *Makroskopische Veränderungen*

In den spinalen Leptomeningen fanden sich, meist in der Mitte des Thorakalabschnittes, teils schon zervikal beginnend und kaudalwärts an Größe und Zahl zunehmend, unregelmäßige Streifen von bräunlich-gelber Farbe. Sie lagen dorsal, lateral oder ventral, und waren gewöhnlich vermehrt um die Wurzelabgänge und in der dorsalen und ventralen Mittellinie. Sie nahmen gegen das Rückenmarksende hin allmählich an Stärke zu und erreichten palpierbares Ausmaß, bis sie ganz kaudal schließlich verschmolzen und entweder einen soliden Mantel um das kaudale Ende des Marks oder ein ventrolateral gelegenes längliches Bett für den Conus medullaris und die Nerven der Cauda equina bildeten. Die Substanz des Filum terminale, teilweise auch des Sacral- und Lumbalmarks, war mehr oder weniger ersetzt durch diese Gewebsproliferation; die noch feststellbaren Reste von Nervengewebe sahen gewöhnlich heller und gelatinöser aus als normal. Radiographien der Wirbelsäule und in einem Fall des Rückenmarks allein (Abb. 2) zeigten eine gute Übereinstimmung zwischen diesen makroskopischen Veränderungen und den schattengebenden Partien.

Durch Autoradiographie (Abb. 3) und mittels eines Geiger-Müller-Zählers konnte das Vorhandensein einer radioaktiven Substanz in und um das

Rückenmark bei zwei Fällen nachgewiesen werden. Bei einem dieser Fälle (Hund 6) war der Aktivitätsgrad mit der Geiger-Müller-Messung am größten in der Cauda equina. Der Aktivitätsgrad im Lumbalabschnitt des Markes und im dorsalen Teil des Kreuzbeines betrug nur die Hälfte bzw. einen Achtel dessen in der Cauda equina. In Lumbalwirbeln, sakralen Muskeln, örtlichen Lymphknoten, Milz, Leber, Nieren und Gehirn war keine Aktivität nachweisbar.

### *Histologische Veränderungen*

Fixation: 10% wäßrige Formaldehydlösung, Helly'sche und Bouinsche Flüssigkeit. Färbungen: Haemalaun-Eosin, van Gieson, Ladewigs Modifikation der Malloryschen Anilinblaufärbung, Reticulin-Methode nach Foot und Foot, Huecks Modifikation der Tiermann-Schmelzerschen Eisendarstellung (Turnbullblau), Palmgrens Silberimprägnation für Nervenfasern, Mahons Markscheidenfärbung, Einarssons Gallocyanin und Nissl-Färbung für Nervenzellen, Luxol fast blue-Cresylviolett und Luxol fast blue-Holmes Silbernitrat. Ungefärbte Schnitte des Rückenmarks wurden mit Phasenkontrast und Dunkelfeld mikroskopiert. Die histologische Untersuchung umfaßte Gehirn und Rückenmark, wobei 2-3 Blöcke von der Cervikal- und Thorakalregion und etwa 10 von der Lenden-Kreuz-Region entnommen wurden.

In zwei Fällen (Hund 3 und 4) wurde Thorotrast in den Meningen des Gehirns gefunden. Stets war eine Zunahme dieses Materials von cranial nach caudal in den spinalen Meningen festzustellen. Es erschien in Form kleiner, unregelmäßig geformter Kristalle, meistens angehäuft in kleineren und größeren Aggregaten. Sehr oft war das Material durch Makrophagen aufgenommen, wodurch diese Zellen das Aussehen überdimensionierter Maulbeerzellen annahmen. Die Makrophagen waren meist derart mit granulärem Material beladen, daß der Kern kaum oder überhaupt nicht zu sehen war. Einzelne Kristalle oder kleinere Anhäufungen davon konnten auch außerhalb von Phagozyten gefunden werden. Phasenkontrast- und Dunkelfeldmikroskopie zeigten die Gegenwart verstreuter Thoriumdioxidkristalle an den verschiedensten Orten des Präparates am besten (Abb. 4). Sie waren auch innerhalb der Rückenmarksubstanz selbst zu beobachten, gelegentlich phagozytiert durch – möglicherweise gliogene – Makrophagen. Vereinzelt waren sie auch im Zentralkanal zu sehen und besonders häufig im perineuralen und endoneuralen Bindegewebe der spinalen Nervenwurzeln.

Autoradiographien histologischer Schnitte (für die wir Prof. Dr. H. Cotter und Dr. J. Heiniger, Pathologisches Institut der Universität Bern, sehr verpflichtet sind) zeigen von den Thorotrastpartikeln strahlenförmig ausgehende  $\alpha$ -Tracks (Abb. 5).

Die Ablagerung von Thorotrast in den spinalen Meningen wird begleitet von einer zelligen Proliferation und einer starken Zunahme des kollagenen Fasermaterials, das oft ausgesprochen kernarm ist und eigenartig verquollen aussieht, so daß es Farbstoffe weniger annimmt (Abb. 6). Die proliferierenden Zellen sind vorwiegend lympho-histiozytärer Natur und liefern die die

Thorotrastkristalle phagozytierenden Makrophagen. Riesenzellen vom Fremdkörpertypus sind nicht zu sehen. Sehr auffällig sind im allgemeinen die Veränderungen der Gefäßwände, wobei die frühesten Phasen sich offenbar durch Ablagerung eines homogenen, schlecht färbbaren Materials zwischen Endothel und *Elastica interna* ankündigen. Bei weiterem Fortschreiten kommt es zu einer starken «hyalinen» Durchtränkung aller Wandschichten mit erheblicher Verbreiterung und gelegentlich völliger Obliteration (Abb. 7). Das Endothel bleibt relativ lange erhalten. Viele Gefäße machen den Eindruck völlig kollagenisierter, weitgehend azellulärer, verödeter Rohre (Abb. 8). Manche scheinen jedoch lange kanalisiert zu bleiben, nach dem Gehalt an Erythrozyten zu schließen. Im allgemeinen scheinen Häufigkeit und Ausmaß der Gefäßsklerosierungen mit der lokal vorhandenen Thorotrastmenge parallel zu gehen (Abb. 9). Die spinalen Wurzeln im Bereich des Zervikal- und Thorakalmarkes, mit zunehmender Intensität im Lendenabschnitt, ganz besonders aber in der *Cauda equina*, zeigen unterschiedliche Grade von Degeneration mit Aufquellung und Fragmentierung der Markscheidenscheiden und Achsenzylinder (Abb. 10, 11 a–c). In fortgeschrittenen Stadien ist die Zerstörung der Nervenfasern vollständig und ihr Raum eingenommen durch kollagenes Bindegewebe und Zellen, deren Natur schwer zu bestimmen ist, die wir aber für histiogene Elemente halten. Die umgebauten Nerven sind lediglich an ihren Umrissen und an der Feldereinteilung durch die endoneuralen Scheiden zu erkennen (Abb. 12).

Das Rückenmark zeigt unterschiedliche Grade der Schädigung, doch ist diese nur im Gebiet des unteren Lumbosakralmarks und *Conus medullaris* hochgradig. Dies entspricht auch dem Ort der größten Konzentration von Thorotrast. Hier ist bis auf wenige Reste, die teils exzentrisch, teils um den Zentralkanal gelegen sind, die Rückenmarkssubstanz praktisch vollständig verschwunden und ersetzt durch eine kollagenreiche Bindegewebsnarbe unterschiedlichen Zellreichtums (Abb. 13). In einzelnen, lockerer gebauten Partien finden sich mehr oder weniger reichlich Makrophagen. Irgendeine Reaktion oder Proliferation der gliösen Elemente – soweit dies wenigstens die Neuroglia betrifft – ist nicht festzustellen. Dies ist besonders auffällig in den weniger oder nicht affizierten Teilen des Rückenmarks, mit andern Worten kranial vom Lumbosakralmark. In einzelnen Fällen sind auf der Höhe des Lumbalmarks in einer Randzone scheinbar aufgequollene Markscheidenscheiden festzustellen, doch kann es sich auch um einen Artefakt handeln. Nervenzellveränderungen sind außerhalb des schwer veränderten Rückenmarksabschnittes, wenn überhaupt, geringfügig und unspezifisch, das heißt von der Art, wie sie auch artefiziell verursacht sein können. Das gleiche gilt für einzelne Mikroblutungen, die man auch bei gesunden Hunden nach Euthanasie antrifft. Fibrose von kleinen Rückenmarksgefäßen und Kapillaren dürften mit dem pathologischen Grundprozeß ebenfalls nur fragliche Zusammenhänge haben, da es sich durchwegs um Tiere in der zweiten Lebenshälfte handelt (vgl. Fankhauser et al., 1965).



### Diskussion

Aus verschiedenen Gründen kann keine vollständige Rechenschaft über das Schicksal von Hunden nach Myelographie abgegeben werden. Der erste Fall mit einer Schädigung wurde erst sechs Jahre, nachdem die Methode in die Diagnostik beim Hund eingeführt worden war, festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren einzelne Hunde abgetan worden, andere waren gestorben, und viele konnten nicht wieder aufgefunden und untersucht werden. Die Häufigkeit klinisch nachweisbarer Veränderungen nach Thorotrast-Myelographie ist deshalb unbekannt. Es ist immerhin hervorzuheben, daß wir trotz unseres Interesses für solche Schädigungen nicht mehr als sieben Fälle mit klinischen Erscheinungen finden konnten.

Die auffälligsten klinischen Erscheinungen sind die Sphincterlähmungen und eine partielle Lähmung der Hinterbeine ohne begleitende Schmerzen. In jedem der Fälle schien die Störung gleichmäßig progredient zu sein. Die Zeitspanne zwischen Myelographie und Auftreten klinischer Zeichen variierte von 3½ bis 7 Jahren. Mit Ausnahme eines einzigen Falles zeigte die Sektion keine andern Veränderungen als die mit der Präsenz des Thorotrast verbundenen, welche möglicherweise für die klinischen Symptome hätten verantwortlich sein können. Da es sich um Hunde handelte, welche vorher wegen Diskusprolapsen behandelt worden waren, schien es nahe liegend, einen Rückfall der gleichen Art zu erwarten. Diese Möglichkeit konnte jedoch mit Ausnahme eines Falles ausgeschlossen werden, nicht nur durch die pathologisch-anatomischen Befunde, sondern auch bereits auf Grund der andersartigen klinischen Symptome.

Das Material, welches in dieser Arbeit vorgestellt wird, ist besonders deshalb von Interesse, weil es sich um die Folgen einer langzeitigen Bestrahlungswirkung auf einen bestimmten Teil des Zentralnervensystems handelt. Aus diesem Grunde soll eine kurze, auswahlweise Literaturübersicht betreffend Strahlungsschädigungen des Zentralnervensystems vorausgeschickt werden. Für zusammenfassende neuere Darstellungen verweisen wir auf die Bücher von Haley-Snyder, (1963); Lebedinskiy-Nakhil'nitskaya (1963) und van Cleave (1962) sowie die Monographie Schümmelfeders (1962).

Das Nervengewebe gilt als besonders resistent gegenüber Strahlung, und Lyman, Kupalov und Scholz (1933) zogen aus einer umfassenden Studie der Literatur den Schluß, daß beim erwachsenen Tier praktisch keine Hinweise für irgendwelche direkten Wirkungen auf Nervenzellen oder Fasern bestehen. Alexander et al. (1934) fanden keine Schädigung von Axonen oder Markscheiden zwei Monate nach Injektion von kolloidalem Thoriumoxyd in das Gehirn von Hunden. Die Thoriumteilchen wurden rasch durch Phagozytose entfernt – «freie Granula kolloidalen Thoriumdioxys sind im Gehirn nur am ersten Tag nachweisbar». Ferner fanden sie nach der Injektion von Thoriumdioxyd in die Hirnventrikel eine Proliferation ependymaler Zellen, welche sich abrundeten, beweglich wurden und phagozytäre Eigenschaften entfalteten. O'Connell und Brunschwig (1937) untersuchten die Gehirne von vier Patienten, welche über längere Zeit wegen intrakranialen Tumoren mit Röntgenstrahlen behandelt worden waren. Sie vermerkten lipoider Ablagerungen in Nervenzellen und Schwel-

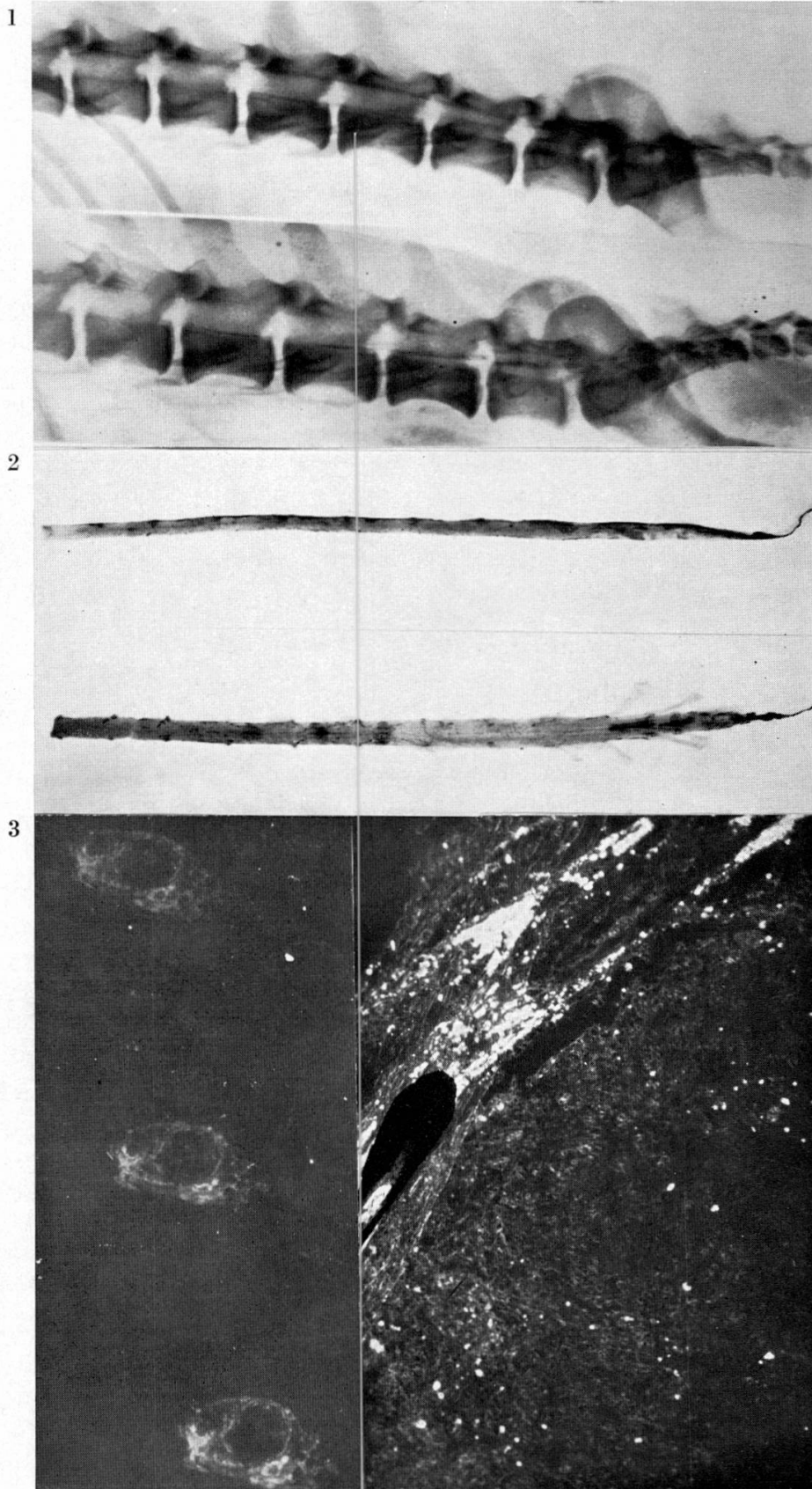


Abb. 1 Röntgenbilder des caudalen Wirbelsäulenabschnittes mit Thorotrastschatten im Duralschlauch. Fall 8. Oben: Aufnahme unmittelbar nach Injektion des Kontrastmittels, unten: fünf Jahre später. Das Thorotrast hat sich in den Lumbalabschnitt verlagert.

Abb. 2 Röntgenbild des herausgenommenen Rückenmarks (hintere Hälfte) mit Dura. Schatten von abgelagertem Thorotrast. Fall 7.

Abb. 3 Autoradiographie von Querschnitten (etwa  $20\ \mu$ ) durch das Sakralmark. Expositionszeit 43 Tage, Orig. Vergr.  $4\times$ , Konzentration des radioaktiven Kontrastmittels im Meningealraum.

Abb. 4 Dunkelfeldaufnahme vom Randgebiet des Rückenmarks mit Meningealraum (Fall 2). Die hellen Zonen entsprechen der Thorotrastablagerung; sie ist am stärksten im Bereich der Meningealräume und nur geringfügig im Rückenmark selbst. Orig. Vergr.  $90\times$ .

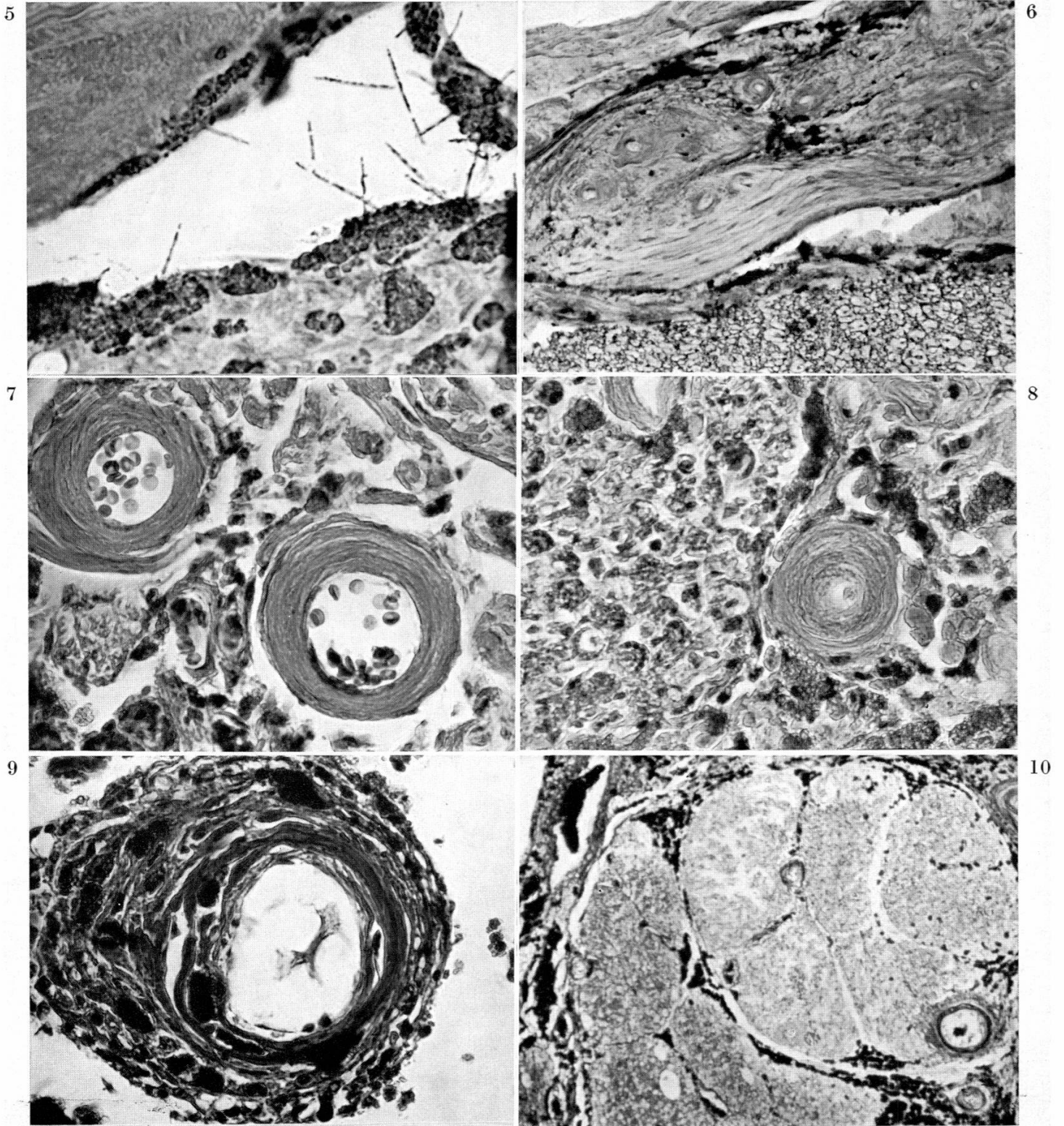


Abb. 5 Meningeale Makrophagen, die mit Thorotrastgranula beladen sind. Von diesen gehen  $\alpha$ -Tracks (punktierte Linien) aus. Mikro-Autoradiographie. Van Gieson.

Abb. 6 Breite, kernarme, mehrere stark veränderte Gefäße einschließende, meningeale Schwarte. Goldner-Trichrom.

Abb. 7 Zwei Gefäße mit völlig umgebauter, hyalinisierter, nahezu kernfreier Wand. Endothel erhalten, Lumen offen. Goldner-Trichrom.

Abb. 8 Proliferationszone der spinalen Leptomeninx mit verödetem Gefäß. Die dunkel gefärbten Zellen sind mit Thorotrast angefüllte Makrophagen. Goldner-Trichrom.

Abb. 9 Kleine Meningealarterie im Stadium des Umbaus mit zelliger Infiltration und beginnender Fibrose. Zahlreiche thorotrastspeichernde Makrophagen (schwarz) innerhalb der Wandschichten. Van Gieson.

Abb. 10 Wurzeln der Cauda equina mit weitgehender Degeneration von Markscheiden und Achsenzylindern; beginnende zellige Infiltration. Foot and Foot.

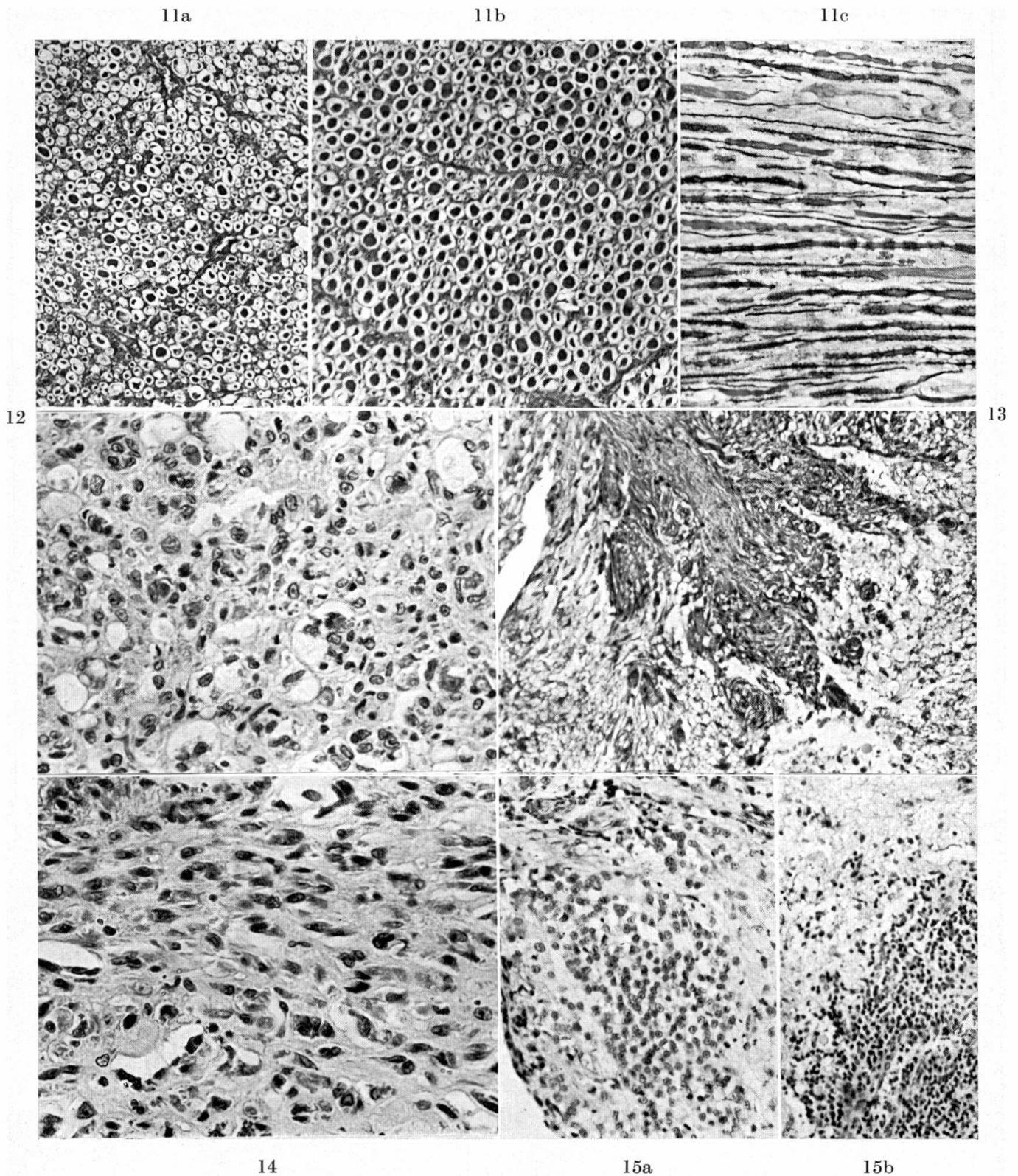


Abb. 11 a) Querschnitt durch degenerierende Wurzel; b) Querschnitt durch normale Wurzel, beide Palmgreen; c) Längsschnitt durch Nerv der Cauda equina, Zerfall der Markscheiden und Axone, Luxol fast blue – Holmes Silbernitrat.

Abb. 12 Zellproliferation im Innern einer spinalen Wurzel des Lumbalabschnittes. Außer geblähten Markscheidenresten ist kaum etwas vom nervösen Gewebe erkennbar. Neben Fibroblasten und Fibrozyten sind vor allem retikuloendotheliale Zellen beteiligt. Die Tendenz zur Anordnung in konzentrischen Grüppchen ist deutlich. H und E.

Abb. 13 Ausschnitt aus dem hinteren Sakralmark. Vordringen fibroblastischen Gewebes (oben) mit zellreichen, den Gefäßen folgenden Zapfen, in die zerfallende Rückenmarkssubstanz (unten und rechts). Van Gieson.

Abb. 14 Proliferation retikulo-endothelialer und fibroblastischer Elemente in der spinalen Leptomeninge. H und E.

Abb. 15 a) vorwiegend aus Retikulumzellen aufgebauter Herd in der Randzone des umgebauten Lumbalmarks, H und E; b) Lymphoidzellproliferation innerhalb der Marksubstanz, H und E.

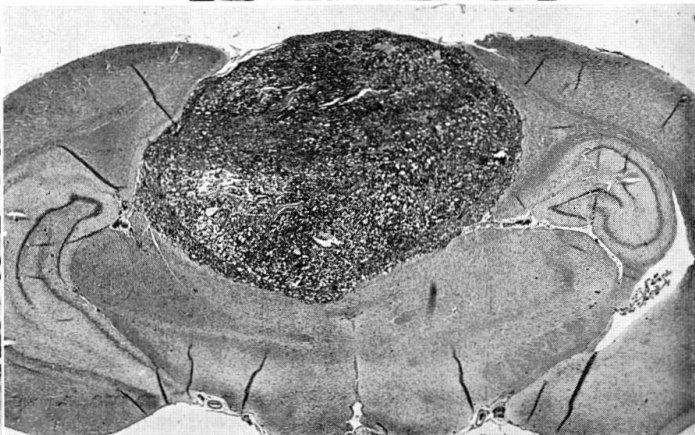
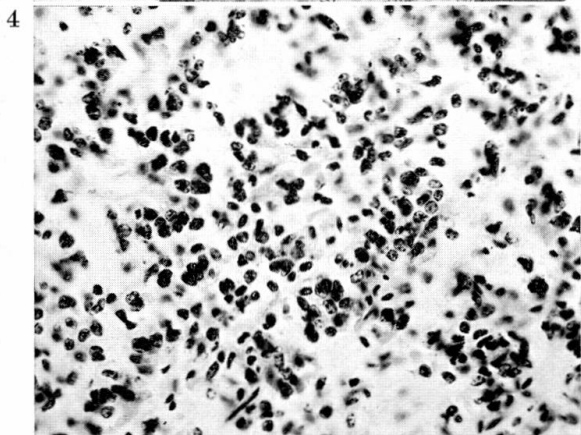
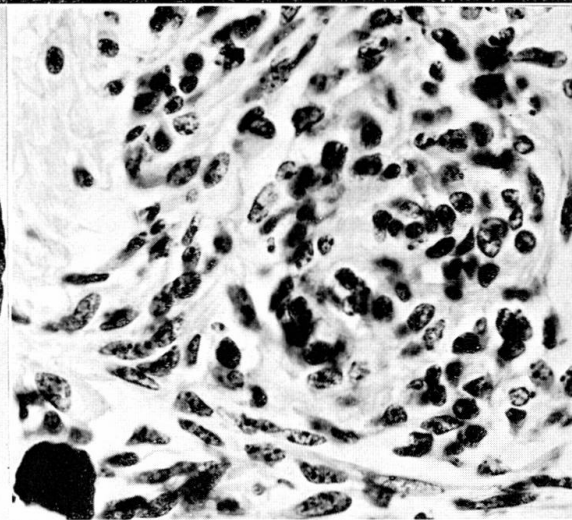
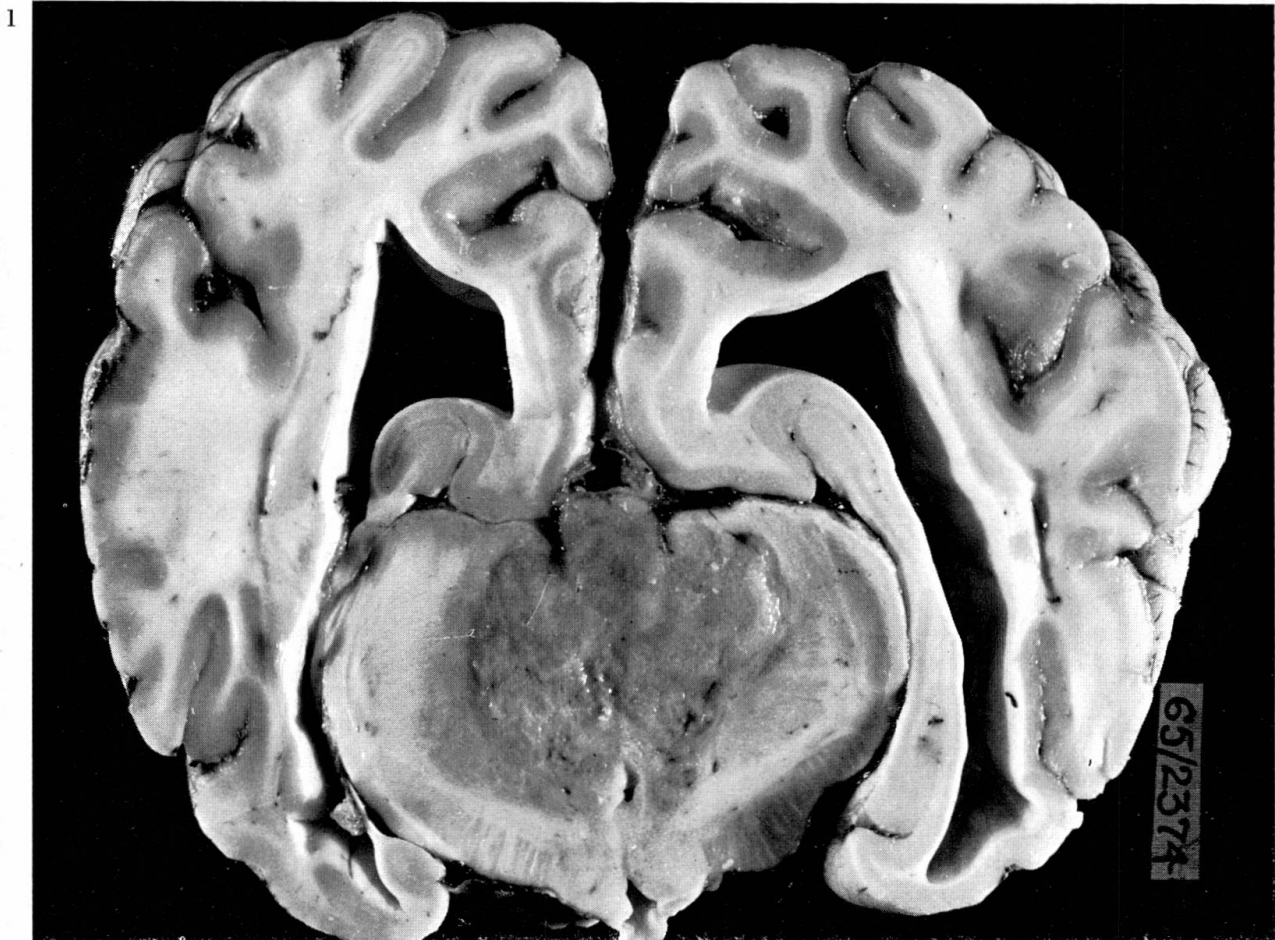


Abb. 1-4 Vom Pinealom der Kuh aus New Zealand. Abb. 1 Aufnahme von einem Hirnschnitt mit dem Tumor in der Epiphyse und dem Thalamus. Erweiterte Seitenventrikel. Abb. 2 Ungefähr die gleiche Schnittebene wie in Abb. 1 in mit Luxolblau-Cresyl gefärbtem histologischem Bild. Abb. 3 Pineocyten mit großem länglichem Kern und sternförmigem Nucleolus. Unten links Kalkkokrement. Luxolblau-Cresyl 680 $\times$ . Abb. 4 Nester von Pineoblasten mit kleinem, rundem, dunklem Kern und wenig Protoplasma. Färbung und Vergrößerung wie Abb. 3. Abb. 5 Rattenpinealom. HE-Übersichtsbild.

lung von Astrozyten mit Klamatodendrose. Sie folgerten, daß die Veränderungen der Gefäße nicht für die Entstehung der Parenchymläsionen verantwortlich seien. Beide wären das Ergebnis der Strahlungseinwirkung. Davidoff et al. (1938) stellten Experimente mit massiven Röntgendosen auf das Gehirn und Rückenmark von Affen an. Nach einer Periode von 6–12 Monaten konnten sie beobachten, daß «die Strahlung eine Parenchymdegeneration verursachte, wobei sowohl Nerven wie Gliazellen stark betroffen waren und die Achsenzyylinder zeitweise weniger ernst betroffen waren als die Markscheiden». Die Veränderungen der Blutgefäße dagegen waren geringfügig. 1943 stellte Warren fest, daß «der Unterbruch des Gefäßbettes eher als ein gedecktes Trauma der nervösen Elemente wahrscheinlich die Ursache der seltenen nervösen Symptome nach Bestrahlung von Gehirn und Rückenmark sei». Seit dieser Feststellung ist die Frage, ob die Parenchymläsionen des Zentralnervensystems nach Bestrahlung primär durch die Strahlung selbst oder als sekundärer Effekt der Gefäßveränderungen entstünden, Ursache von steten Kontroversen gewesen. Marburg et al. (1945) schlossen aus dem Studium eines Falles, bei dem das ungeschützte Gehirn über einen Zeitraum von 3 Jahren bestrahlt worden war, daß die Gefäßveränderungen Grundlage der Parenchymläsionen wären. Die Kapillaren zeigten geschwollene Endothelzellen mit Verlegung des Lumens. Die größeren Gefäße wiesen eine Homogenisation der Wand wie bei Arteriosklerose auf. Snider (1948) konnte keine Läsionen im Zentralnervensystem von Mäusen und Ratten ein Jahr nach Injektion von Strontium 89 feststellen. 1948 beschrieb Boden 10 Fälle von Bestrahlungsmyelitis des Zervikalmarks bei Patienten, welche einer Röntgentherapie etwa 1 Jahr vor dem Auftreten der Symptome unterzogen worden waren. Zwei davon wurden seziiert, und der Autor stellte ausgedehnte Nekrosezonen und «auffällig verdickte Gefäße» fest. Nach experimentellen Untersuchungen am Kaninchenhirn nahmen Russel et al. (1949) eine vermittelnde Stellung ein, indem sie sagten, «es scheint, daß die Gefäßschädigung einen wichtigen, wenn nicht entscheidenden Anteil an der Entstehung der Läsionen hat, obschon sie nicht für das ganze histologische Bild verantwortlich zu sein braucht». Globus et al. (1952) implantierten Radon in die Medulla Oblongata von Hunden und beobachteten starke Zerfallsprozesse mit Demyelinisierung und Gliose, aber auffälligerweise mit extrem geringer Freisetzung von Fett. Sie schlossen Gefäßveränderungen «als wesentlichen Faktor für die pathologische Veränderung von Glia und Nervenzellen» aus. Clemente und Holst (1954) stellten in Experimenten an Affenhirnen fest, daß Röntgenbestrahlung einen Niederbruch der Bluthirnschranke bewirkt und dadurch sekundäre Veränderungen der Nervenzellen ermöglicht. Ihre Beobachtungen wurden mit Hilfe der Trypanblaumethode gemacht. Arnold und Bailey (1954) beobachteten nach Verabreichung energiereicher Röntgenstrahlen an Affen eine akute Nekrose mit Unterdrückung der Gliafunktion. Nach ungefähr einem Jahr jedoch erholten sich die Gliaelemente, und es kam zu intensiver Gliose. Arnold, Bailey und Laughlin (1954) stellten nach Untersuchungen mit Betatronbestrahlung auf das Gehirn von Primaten fest, daß dieses empfindlicher sei, als allgemein angenommen. Hochenergiereiche Strahlungen scheinen einen direkten Effekt zu haben und nicht über die Gefäßveränderungen zu wirken. Der Hirnstamm ist am empfindlichsten, ebenso das tiefe Marklager und die Capsula interna. McLaurin et al. (1955) implantierten bei Affen Tantalum-182-Drähte unter die Rückenhaut oder in den Wirbelkanal extradural und erlaubten eine Strahlungsdosis von 213–38088 r. Die bestrahlten Rückenmarksabschnitte zeigten makroskopisch eine verminderte Vaskularität. Bei den längsten Überlebenszeiten und höchsten Strahlungsdosen war das Rückenmark auf zwei oder drei Segmente erweicht. Es handelte sich um Totalnekrose der weißen und grauen Substanz. Da die Spinalarterien hochgradige Intimaproliferation und Vermehrung des Bindegewebes aufwiesen, teilweise bis zu vollständigem Verschuß, werden die Markveränderungen als infarktbedingt betrachtet. Bei nicht gelähmten Tieren fanden sich fleckförmige Ausfälle in den Dorsalsträngen, die möglicherweise als direkte Wirkung auf die Neurone interpretierbar sind. Da jedoch Verän-

derungen der meningealen Gefäße auch hier vorlagen, glauben sie ischämische Faktoren nicht gänzlich ausschließen zu können. Die Gefäße zeigten, nach einem Initialstadium ohne ersichtliche Veränderungen, fortschreitende Nekrose der Wand mit zelliger Infiltration. Dies war gefolgt von einer Heilungsphase und der Entwicklung stenosierender oder zum Verschluß führender Endothel- und Bindegewebsproliferation. Rubenfeld und Zeitel (1956) studierten die Wirkung radioaktiven Goldes im Subarachnoidalraum eines Hundes. Sie sahen keine Veränderung von Bedeutung und betonten, daß dieser isolierte Fall keine Schlüsse zuläßt. Larsson et al. (1958) untersuchten die Wirkung hochenergiereicher Protonen auf das Rückenmark von Kaninchen und hielten es für wahrscheinlich, daß vaskuläre Veränderungen unter den kausalen Faktoren der Spät-Bestrahlungsnekrose des Nervensystems eine Rolle spielten. Berg und Lindgren (1958) glaubten, gestützt auf Untersuchungen der Zeit-Dosisverhältnisse bei Spätstrahlenschäden in Gehirn und Haut von Kaninchen, daß vaskuläre Veränderungen die primäre und wichtigste Ursache der Spätläsionen seien. Vogel (1959) untersuchte das Verhalten der Körnerzellen des Kleinhirns von Kaninchen und Hund bei massiv dosierter Gammastrahlung. Er diskutiert funktionelle Veränderungen (Hypertonizität des Plasmas), und hält fest, daß sie sowohl progredient wie reversibel sein können. Scholz et al. (1959) bestrahlten das obere Brustmark von Kaninchen innerhalb von 12–40 Tagen mit Gesamtdosen von 3000–11000 r. Nach 4–33 Wochen traten progrediente Lähmungen der Hinterbeine und Sphincteren auf. Als Strahlungsspätschäden wurden in der weißen Substanz multiple Quellungs- und frische Gewebszerfallsherde, in der grauen Substanz ödematöse und plasmatisch infiltrierte Zonen mit verschiedenartigen Nervenzellveränderungen und gliöser Proliferation festgestellt. Sämtliche Veränderungen ließen enge Beziehungen zu Schädigungen des Gefäßapparates erkennen und wurden deshalb als sekundär zu einem primären Strahleneffekt am Gefäßmesenchym aufgefaßt. Dynes und Smedal (1960) studierten fünf pathologisch-anatomisch untersuchte Fälle von Rückenmarksschädigung nach therapeutischer Bestrahlung maligner Neoplasmen beim Menschen. Sie fanden hyaline Verdickung der Rückenmarksgefäße mit bizarren Zellformen der Fibrozyten und Endothelien, Endothelproliferation und Obliteration des Lumens. Rexed et al. (1960) untersuchten den Effekt von hochenergiereichen Protonen auf das Gehirn des Kaninchens. Sie fanden Proliferation dickwandiger Kapillaren in den Frühstadien der Bestrahlungsnekrose, diskutieren jedoch die Bedeutung dieser Veränderungen nicht im einzelnen. Brownson (1960) fand bis zu einer Totaldosis von 1600 r keine meßbaren Veränderungen im Verhältnis von Perikarya des Meerschweinchenkortex zu satellitärer Glia. Derselbe (1961) sah um so deutlichere Nervenzellschädigungen bei der Ratte, je höher die (kurzzeitig verabfolgte) Röntgendosis war. Während Plexusepithelien, Ependym und Subependym zuerst progressive, dann regressive Veränderungen aufwiesen, verhielt sich die Glia indifferent. Es bestand Hyperplasie der Kapillarendothelien.

Innes und Carsten (1961) beobachteten Spätschäden am Rückenmark bestrahlter Ratten, die anders geartet waren als die schweren akuten Nekrosen bei Applikation hoher Strahlungsdosen innert kurzer Zeit. Die weiße Substanz schien empfindlicher als die graue. Es könnte sich anfänglich um eine elektive Schädigung der Markscheiden handeln, die später jedoch in eine Verflüssigungsnekrose der ganzen weißen Substanz übergeht. Weder die Möglichkeit einer primären Myelinschädigung, noch das Primat vaskulärer Permeabilitätsstörungen kann ausgeschlossen bzw. bewiesen werden. Klatzo et al. (1961) schlossen aus ihren Experimenten mit  $\alpha$ -Totalbestrahlung des Gehirns bei Ratten (Bragg-peak-dosis von 30,000 r, Oberflächendosis etwa 10,000 r/Min.), daß die primäre Schädigung die neuroektodermalen Zellelemente betreffe, und die Störungen der Gefäßwandpermeabilität nur eine zweitrangige Rolle spielten. Sie stützten sich vor allem auf den Glykogennachweis und die Fluoreszenz-Mikroskopie. Balthasar und Eschner (1962) kamen beim Studium eines Falles von Spätschädi-

gung des Rückenmarks nach Röntgenbehandlung beim Menschen zur Auffassung, daß die vaskuläre Pathogenese kaum anfechtbar sei.

Die allgemeine Annahme, daß das Zentralnervensystem sehr widerstandsfähig gegen ionisierende Strahlen sei, wurde besonders von russischen Forschern bestritten (Livanov und Biryukov (1958); vgl. auch Lebedinskiy und Nakhil'nitskaya (1963). Sie glauben, daß morphologische Methoden – unfähig, geringfügige Veränderungen im Zentralnervensystem zu erfassen – viele Untersucher dazu verführt haben anzunehmen, daß das Zentralnervensystem nicht vulnerabel sei. Nach Livanov und Biryukov konnten russische Physiologen funktionelle Veränderungen im Zentralnervensystem bereits nach der Applikation geringer Dosen ionisierender Strahlen nachweisen.

Van Cleave (1963) diskutiert eingehend die verschiedenen Aspekte des Problems der Strahlungssensibilität des Zentralnervensystems. Offenbar ist diese Frage stark simplifiziert worden. Das Zentralnervensystem ist ein komplexes Gebilde von Nervenzellen (Perikarya), Axonen, Markscheiden, Neuroglia und Blutgefäßen, von denen alle ihre eigene Strahlungsempfindlichkeit haben. Außerdem zeigt das Zentralnervensystem als Organ eine bestimmte Topographie unterschiedlicher Empfindlichkeit. Schließlich muß für jeden Fall definiert werden, was unter Strahlungsempfindlichkeit zu verstehen ist. Nicht nur die Strahlungsart oder die Strahlungsdosis, sondern vor allem auch das Dosis–Applikationszeit-Verhältnis können durchaus unterschiedliche Verhältnisse schaffen. Fundierte Kenntnisse über individuelle Empfindlichkeit, die zu Spätschädigungen nach Applikation «normaler» therapeutischer Dosen Anlaß geben kann, fehlen. Er faßt den heutigen Stand der Frage in folgenden Sätzen zusammen:

Tissue differentials in radiovulnerability present many unsolved problems. Attention was long centered on the most essential element of the nervous parenchyma, the cell body of the neuron, although its integrity depended on an adequate blood supply, which could be disrupted by many noxious agents and accidents. Its supposed radioresistance could be theoretically related to the absence of mitosis in the adult CNS since most cellular radiobiological knowledge was derived from studies of rapidly proliferating cells that were radiosensitive. The myelin sheath of nerve fibers was apparently more vulnerable than the neuron to radiation injury, particularly the delayed type. The several kinds of neuroglia had still a different susceptibility to irradiation. Also the radiovulnerability of the blood vessels was a chronic source of confusion that cannot be said to be completely resolved today. Two overlapping ideas conflict in this area: To some observers it was inconceivable that the functional organization of the highly integrated nervous system, dependent as it seemed to be on the spatial and temporal interrelation of the neuronal discharges of its delicate structural elements, could be immune to the direct radiation injury common to other somatic elements. To other investigators the state of the vascular bed that was essential for the maintenance of the neurons was of primary importance among the radiation effects. The evidence from all the dissimilar sources, in my opinion, favors the former view rather than the latter although, at the same time, it appears that some other factors influence CNS radiosensitivity besides direct interaction of radiation with neurons.

Im Hinblick auf das hier vorgelegte Material ist die Frage von besonderem Interesse, ob es irgendwelche Schlüsse auf die Entstehungsweise von Strahlungsschädigungen am Zentralnervensystem zuläßt. Dieses, wie es Van Cleave nennt, «chronische Problem» ist bekanntlich noch immer offen. Es handelt sich hier insofern um ein einmaliges Material, als eine sehr langdauernde Strahlungseinwirkung bei geringer Dosis–Zeiteinheit-Rate vorliegt.



Wurzeln und Rückenmark im Bereich des unteren Lenden- und Kreuzabschnittes zeigen schwere Schädigungen, oft mit vollständigem Untergang ihrer normalen Strukturen. Das Ausmaß der Schädigung scheint mit der Stärke der Thorotrastablagerung im Meningealraum parallel zu gehen. Es scheint nicht zweifelhaft, daß die Veränderungen ein Ergebnis der Gegenwart des Kontrastmittels und die basalen Veränderungen bedingt durch die Strahlung sind, und nicht durch die bloße Gegenwart einer chemisch reizenden Fremdsubstanz. Dagegen spricht schon die sehr langsame Entwicklung der Gewebsreaktionen und die lange Latenzzeit bis zum Auftreten klinischer Erscheinungen. Es läßt sich nicht mit letzter Sicherheit sagen, ob die Zerstörung der nervösen Substanz ein direkter Strahlungseffekt oder das Ergebnis primärer Gefäßveränderungen ist; doch scheint nach Berücksichtigung aller Gesichtspunkte das zweite bei weitem wahrscheinlicher zu sein bzw. im Vordergrund zu stehen.

Im allgemeinen sind die Veränderungen dort am stärksten, wo sich größere Mengen des Kontrastmittels finden. Dies trifft ganz besonders für den lumbosakralen Abschnitt zu. Weiter kranialwärts sind die Verhältnisse weniger eindeutig; doch ist zu bedenken, daß sich das Kontrastmittel vermutlich über längere Zeiträume kaudalwärts verlagert und erst im Endabschnitt des Meningealraums des Rückenmarks dauernd angesammelt hat. Dies dürfte möglicherweise für die Geringfügigkeit der Veränderungen in den mittleren und oberen Rückenmarksabschnitten verantwortlich sein, indem bei sich verschiebender Strahlungsquelle die wirksame Dosis-pro-Ort während der Verweilzeit nicht erreicht wurde.

Die Veränderungen haben auch im lumbosakralen Rückenmarksabschnitt nicht überall das gleiche Ausmaß, dagegen ist ihr Charakter einheitlich. Es ist, schon in Berücksichtigung des klinischen Verlaufes, anzunehmen, daß wir es mit späten Stadien zu tun haben.

Am auffallendsten ist einmal eine teilweise hochgradige Fibrose der Leptomeninx, die oft sehr massive, auffällig zellarme und glasig-homogene («hyalinisierte») Kollagenmassen aufweist. Stellenweise besteht eine lebhafte zellige Proliferation, in der einerseits Fibroblasten und Fibrozyten, andererseits Elemente vom Typ der Retikulumzellen mit großen, hellen Kernen und kräftigen Nukleolen vorherrschen. Ab und zu finden sich herdförmige, regelmäßig gefäßabhängige Lymphoidzellproliferationen (Abb. 15b). Der retikuläre Zelltyp dürfte arachnoidalen Ursprungs sein (Abb. 14). Im unteren Lumbal- und im Sakralmark, im Filum terminale und in Teilen der Kaudawurzeln greifen diese Prozesse auf das nervöse Gewebe über. Dieses ist teils durch narbenartiges, kollagenreiches, teilweise ausgesprochen kernarmes Bindegewebe, teils durch die skizzierte Zellproliferation infiltriert oder ersetzt (Abb. 15a). In der Hemalaun-Eosin-Färbung findet man oft Zellen, die das Aussehen geschwollener Astrozyten wie beispielsweise bei Ödemen haben. Bindegewebsfärbungen zeigen jedoch, daß es sich um verzweigte, junge, mesenchymale Elemente handelt. In den infiltrierten

Wurzeln entsteht durch die vorbestehende Gewebsstruktur eine Architektur, die zum Teil an Meningiome oder Neurofibrome erinnert. Die Zellen haben oft die Tendenz, sich in Pseudorosetten oder «Zwiebelschalenfiguren» anzuordnen (Abb. 12). Mitosen kommen vor, mehrkernige Zellen bzw. Kernagglomerate sind recht häufig. Retikulindarstellungen zeigen die Proliferationszonen durchsetzt mit einem engmaschigen Netz verschiedenster Faserkaliber, Bindegewebsfärbungen lassen einen erheblichen Kollagenreichtum erkennen. Axone und Markscheiden zeigen verschiedene Grade des Zerfalls. Die Gegenwart nur spärlicher Makrophagen deutet auf ein sehr langsames Tempo des degenerativen Prozesses hin. Ab und zu finden sich in Gefäßnähe auch Plasmazellen.

Mit der überwiegenden Mehrzahl der experimentell Arbeitenden (vgl. insbesondere Scholz et al., 1959) möchten wir annehmen, daß den bindegewebigen Umbauvorgängen und der sekundären Degeneration an Wurzeln und Rückenmark primär ein Gefäßprozeß zugrunde liegt. In den stärker veränderten Gebieten finden sich allerdings meist nur fortgeschrittene Stadien. Die früher geschilderten Gefäßveränderungen dürften Anzeichen der von Scholz beobachteten, im Anfangsstadium das Bild beherrschenden Permeabilitätsstörungen sein. Später scheint es zu einer zunehmenden Kollagenisierung der Gefäßwand zu kommen, die in mittleren Stadien als Fibrose imponiert und schließlich in die späten schweren Veränderungen ausmündet.

In den, den stärker veränderten Zonen unmittelbar benachbarten, erhaltenen Teilen von Wurzeln und Rückenmark findet sich außer wechselnden degenerativen, wohl sekundären Veränderungen kein Anzeichen für ein aktives Mitgehen der Neuroglia. Fasergliose fehlt vollständig. Die proliferierenden Zellelemente halten wir, soweit die verwendeten Methoden ein Urteil zulassen, für durchwegs mesodermaler Natur. Außerhalb der zerstörten Gebiete bleiben die Perikarya der Nervenzellen auffällig intakt. Vereinzelt sieht man im dorsomedialen Teil der Hinterstränge des Lumbalmarks, einigermaßen bilateral-symmetrisch, zerfallende Markscheiden und Achsenzylinder. Mit Lipoidgranula beladene, spärliche Makrophagen in Gefäßnähe deuten auf einen echten Zerfallsprozeß. Dieser dürfte sekundärer Natur (aufsteigende Degeneration) und von der Zerstörung kaudaler gelegener Markabschnitte und Dorsalwurzeln abhängig sein, da die Mengen Thorotrast in den benachbarten Meningen und zum Teil entlang radiär einstrahlender Rückenmarksgefäße nur geringfügig sind.

Offen bleibt die Frage, weshalb einzelne Tiere klinische Symptome zeigten, die auf eine Schädigung vorderer Rückenmarksabschnitte hindeuten. Abgesehen vom Vorwurf, daß das Rückenmark nicht in Stufenserien untersucht wurde und deshalb die Möglichkeit des Übersehens lokalisierter Schädigungen offen bleibt, ist an funktionelle (hämodynamische) Faktoren zu denken, wie sie von Olsson (1958) und Palmer (1964) diskutiert worden sind.

Zusammenfassend lassen die histologischen Veränderungen erkennen, daß:

1. Gefäßveränderungen vorliegen, die mit den bei experimentell erzeugten Strahlungsschädigungen vereinbar sind;
2. sekundäre Veränderungen am nervösen Gewebe auftreten, bedingt durch die dysorischen Störungen infolge der Gefäßveränderungen;
3. eine aktive Antwort der Neuroglia und direkt strahlungsbedingte Schädigungen des Nervengewebes nicht erkennbar bzw. nicht beweisbar sind, und
4. an Elementen mesenchymaler Natur proliferative Prozesse auftreten, die entfernt an Veränderungen bei Retikulosen erinnern (Retikulumzellproliferation, retikuläres und collagenes Netzwerk, Lymphoidzellherde).

Damit stehen die beobachteten Veränderungen in Übereinstimmung mit den bei definierten Strahlungseinwirkungen festgestellten Folgen einerseits sowie mit der für Thorotrast bekannten Auslösung proliferativer Prozesse andererseits.

Für die Praxis ergibt sich auch aus dem vorliegenden Material die Folgerung, daß Thorotrast unter keinen Umständen in der Humanmedizin zur Anwendung kommen sollte. Es kann ohne Risiko bei kurzzeitigen Experimenten am Tier subarachnoidal eingebracht werden, darf aber auch in der Tiermedizin nur zur Verwendung kommen, wenn die zu erwartende Überlebenszeit der Tiere verhältnismäßig kurz, das heißt nicht über 2–3 Jahre ist.

#### Zusammenfassung

Nach einer Übersicht über die Literatur zu den Schädigungen durch Thorotrast wird ein eigenes Material vorgelegt, das aus 8 Hunden besteht, welche der Myelographie unterzogen worden waren. Sieben davon zeigten neurologische Symptome, bedingt durch die Thorotrastschädigung. Das Intervall zwischen Injektion und Auftreten der Symptome betrug  $3\frac{1}{2}$  bis 7 Jahre. Die Schädigungen werden beschrieben, wobei zwei Typen im Vordergrund stehen:

1. Gefäßschädigungen mit proliferativen und degenerativen Wandveränderungen und anschließender homogenisierender Verödung.
2. Proliferative Erscheinungen an mesenchymalen Elementen der Leptomeninx und des Endoneuriums.

Nach einer auswahlweisen Besprechung von Literatur über die Wirkung ionisierender Strahlen auf das Zentralnervensystem werden die eigenen Befunde diskutiert. Der Schluß drängt sich auf, daß eine direkte degenerative oder proliferative Reaktion der neuroektodermalen Komponenten auf die Strahlungseinwirkung zum mindesten nicht beweisbar ist. Die beobachteten Zerstörungen am nervösen Gewebe lassen sich zwanglos durch die Veränderungen am Gefäßapparat bzw. die dadurch bedingten Ernährungsstörungen erklären. Das Material ist insofern einmalig, als es sich um ein – zwar unbeabsichtigtes – sehr langdauerndes Experiment mit niedriger Strahlungsdosis pro Zeiteinheit ( $\alpha$ -Strahlung) handelt.

#### Résumé

Les auteurs donnent un aperçu de la littérature sur les lésions par le thorotraste, puis ils font état de leur propre matériel, qui se compose de huit chiens soumis à la myélographie. Sept d'entre eux ont présenté des symptômes neurologiques comme conséquence des lésions par le thorotraste. L'intervalle entre l'injection et l'apparition

des symptômes variait de 3 1/2 ans à 7 ans. Les lésions sont décrites et on distingue deux types principaux :

1. Lésions vasculaires avec prolifération et dégénérescence des parois suivies d'une oblitération homogène.

2. Prolifération des éléments mésenchymateux des léptoméniges et l'endonevre.

Après un exposé sur des travaux choisis dans la littérature concernant l'influence du rayonnement ionisé sur le système nerveux central, les auteurs discutent de leurs propres expériences. Ils arrivent à la conclusion qu'une réaction directe de dégénérescence et de prolifération de la composante neuroectodermale à l'influence du rayonnement n'est pour le moins pas prouvée. Les lésions observées du tissu nerveux s'expliquent aisément par les modifications du système vasculaire, respectivement par les trophopathies qu'elles occasionnent. Ce matériel est absolument unique car il s'agit d'une expérience de très longue haleine, quoique non voulue, avec de faibles doses d'un rayonnement alpha par unité de temps.

### Riassunto

Dopo una esposizione delle lesioni causate dal torotrasto descritte nelle letteratura, viene illustrato il materiale proprio, composto da 8 cani sottoposti a mielografia. Sette cani mostrarono sintomi neurologici dovuti al torotrasto. L'intervallo fra l'iniezione e la comparsa dei sintomi variò da 3 1/2 a 7 anni. Sono descritte le lesioni, di cui 2 tipi predominano :

1. Lesioni vascolari con alterazioni proliferative e degenerative delle pareti e oblitterazione omogenea susseguente.

2. Manifestazioni proliferative degli elementi mesenchimali della pia madre e dell'endoneuro.

Dopo una descrizione selezionata della letteratura sull'effetto dei raggi ionizzanti sul sistema nervoso centrale, sono discussi i reperti propri. Si conclude nel senso che una reazione diretta degenerativa o proliferativa dei componenti neuroectodermali dovuta all'azione dell'irradiazione non è per lo meno dimostrabile. Le lesioni constatate a carico del tessuto nervoso sono senza dubbio giustificabili con le lesioni vascolari, rispettivamente con i disturbi nutritivi. Questo materiale è assolutamente unico, poichè si tratta di un'esperienza molto lunga, anche se non voluta, con deboli dosi di raggi alfa nell'unità di tempo.

### Summary

After a review of the literature concerning damage by thorotrast, the author describe their own material, consisting of eight dogs which had been subjected to myelography. Seven of them showed neurological symptoms, as a result of damage from thorotrast. The interval between the injection and the appearance of the symptoms was between three and a half and seven years. The lesions are described, two types being prominent :

1. Damage to the blood-vessels, with proliferative and degenerative changes in the walls, followed by homogenising degeneration.

2. Proliferative reactions of the mesenchymal elements of the leptomeninx and the endoneurium.

After a selective discussion of the literature about the effect of ionising radiations on the central nervous system, the authors discuss their own findings. He is forced to the conclusion that a direct degenerative or proliferative reaction of the neuroectodermal components to radiation at least cannot be proved. The observed destruction of nerve tissue may easily be explained by the changes in the blood-vessels, or rather by the disturbances in blood supply caused by them. The material is unique in that it constitutes (although unintentionally) an experiment of very long duration with a low dosage of radiation per unit of time ( $\alpha$ -rays).

## Literatur

- Alexander L., Jung T. S. and Lyman R. S.: Colloidal thorium dioxide. *Arch. Neurol. Psychiat.* 32, 1143 (1934). – Andervont H. B. and Shimkin M. B.: Tumours in mice injected with colloidal thorium dioxide. *J. Nat. Cancer, Inst. I*, 349 (1940). – Arnold A. and Bailey P.: Alterations in glial cells following irradiation of brain in primates. *Arch. Path.* 57, 383 (1954). – Arnold A., Bailey P. and Laughlin J. S.: Effects of betatron radiation on the brain of primates. *Neurol.* 4, 165 (1954). – Balthasar K. and Eschner E.: On delayed postradiation myelopathy. *Proc. IVth. Int. Congr. Neuropath.* 3, 221, Thieme, Stuttgart 1962. – Berg N. O. and Lindgren M. L. O.: Time-Dose relationship and morphology of delayed radiation lesions of the brain in rabbits. *Acta rad. Suppl.* 167 (1958). – Boden G.: Radiation myelitis of the cervical spinal cord. *Brit. J. Radiology.* 21, 464 (1948). – Bogliolo L.: Sopra i blastomi spermentali da ossido di torio. *Patologica* 30, 422 (1938). – Brownson R. H.: The effect of x-irradiation on the perineuronal satellite cells in the cortex of ageing brains. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 19, 407 (1960). – Brownson R. H.: Changes induced in the rat central nervous system following cumulative exposure to X-irradiation. A short term study. *J. Neuropath. exp. Neur.* 20, 206 (1961). – Cassel C., Ruffin J. M., Reeves R. J. and Stoddard L. D.: Late effects of thorium dioxide in man. *A.M.A. Arch. Int. Med.* 88, 42 (1951). – Clemente C. D. and Holst E. A.: Pathologic changes in neurons, neuroglia and blood-brain barrier, induced by x-irradiation of heads of monkeys. *Arch. Neurol. Psychol.* 71, 66 (1954). – Dahlgren S.: Thorotrast tumours. A review of the literature and report of two cases. *Acta path. microbiol. scand.* 53, 147 (1961). – Davidoff L. M., Dybe C. G., Elsborg C. A. and Tarlow I. M.: The effect of radiation applied directly to the brain and spinal cord. *Radiology.* 31, 451 (1938). – Dynes J. B. and Smedal M. I.: Radiation myelitis. *Amer. J. Roentgenol.* 83, 78 (1960). – Ekström G. und Lindgren A. G. H.: Gehirnschädigungen nach cerebraler Arteriographie mit Thorotrast. *Zentr-bl. Neurochir.* 3, 227 (1938). – Efskind L.: Vaskuläre Veränderungen nach intravenöser Injektion von Thoriumdioxid. (Thorotrast). *Acta chir. scand.* 84, 177 (1940). – Fankhauser R., Luginbühl H. and McGrath J. T.: Cerebrovascular disease in various animal species. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 127, 817 (1965). – Fleming A. J. and Chase W. H.: Effects of administration of thorium dioxide. *Surg. Gynec. Obst.* 66, 145 (1963). – Foulds L.: The production of transplantable carcinoma and sarcoma in guinea pigs by injections of thorotrast. *Amer. J. Cancer.* 35, 363 (1939). – Funkquist B. and Obel N.: Tonic muscle spasms and blood pressure changes following the subarachnoid injection of contrast media. *Acta rad.* 53, 337 (1960). – Globus J. H., Wang S. C. and Maibach H. L.: Radon implantation in the medulla oblongata of the dog: Effects on the degree and extent of cellular reactions. *J. Neuropath. exper. Neurol.* 11, 429 (1952). – Guimaraes J. P., Lamer-ton L. F. and Christensen W. R.: Late effects of thorotrast administration. A review and experimental study. *Brit. J. Cancer.* 9, 253 (1955). – Haley Th. J. and Snider R. S. (edit.): Response of the nervous system to ionizing radiation. *Proc. Internat. Symp. Northwest. Univ.* Academic Press, New York and London, 1962. – Hansen H. J. and Olsson S. E.: The indications for disc fenestration in dog. *Proceedings XVth Int. Vet. Congress.* 938 (1953). – Hassler O., Boström K. and 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). – Hieronymi G. und Sandkühler S.: Knochenmarkinsuffizienz 11 Jahre nach Thorotrastapplikation. *Arch. klin. Med.* 200, 561 (1953). – Hoerlein B. F.: Intervertebral disks. In: *Canine Neurology*, pg. 134–196, Saunders, Philadelphia und London 1965. – Hughes R.: Chronic changes in central nervous system following thorotrast ventriculography. *Proc. Roy. Med.* 46, 191 (1953). – Hursh J. B., Steadman K. T., Lonney W. B. and Colodzin M.: The excretion of thorium and thorium daughters after thorotrast administration. *Acta rad.* 47, 481 (1957). – Innes I. R. M. and Carsten A.: Demyelinating or malacic myelopathy. *Arch. Neurol.* 4, 190 (1961). – Jacobson L. E. and Rosenbaum D.: Postmortem findings and radioactivity determinations five years after injection of thorotrast. *Radiology* 31, 601 (1938). – Jonsell S. J. E. und Lindgren A. G. H.: Ein Fall von Hepato-Lienographie mit Thorotrast, nach 10 Jahren obduziert. *Rad. Clin.* 13, 201 (1944). – Klatzo I., Miquel J., Tobias C. and Haymaker W.: Effects of alpha particle radiation on the rat brain, including vascular permeability and glycogen studies. 20, 459 (1961). – Krücke W.: Über Nachweis, Wirkung und Wanderung von Thorotrast im menschlichen Organismus. *Naturwiss.* 37, 284 (1950). – Kubie L. S. and Retan G. M.: Forced drainage of cerebrospinal fluid in treatment of diseases of central nervous system. *J. Nerv. Ment. Dis.* 77, 56 (1933). – Larsson B., Leksell L., Rexed B. and Sourander P.: Effect of high energy protons on the spinal cord. *Acta rad.* 51, 51 (1959). – Lebedinsky A. V. and Nakhil'nitskaya Z. N.:

Effects of ionizing radiation on the nervous system. Elsevier, Amsterdam 1963. – Livanov M. N. and Biryukov D. A.: Changes in the nervous system caused by ionizing radiation. Sec. U. N. Int. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy. 15/P/2315. U.S.S.R. 1958. – Lyman R. S., Kupalow P. S. and Scholz W.: Effects of roentgen rays on the central nervous system. Results of large doses on the brains of adult dogs. Arch. Neurol. Psychiat. 29, 56 (1933). – Marburg O., Rezek Ph. R. and Fleming R. M.: Changes after treatment of an unprotected brain with large doses of roentgen radiations. Am. J. Roentgenol. 53, 171 (1945). – McLaurin R. L., Bailey O. T., Harsh G. R. and Ingraham F. D.: The effects of gamma and Roentgen radiation on the intact spinal cord of the monkey. 73, 827 (1955). – van Mer-vennée C. J. and Ten Thijs P. A.: Gezwellen van de milt bij konijnen door thorotrast-sputingen. Nederl. T. Geneesk. 83, 5622 (1933). – Miyamoto S.: Experimentelle Sarkomerzeugung durch Thorotrast. Strahlenther. 64, 683 (1933). – Moeschlin S., Marti H. R. und Germann W.: Tödliche Panmyelopathie durch Thorotrast. Schweiz. med. Wschr. 83, 1061 (1953). – Naegeli Th. und Lauche A.: Über Thoriumdioxid – Spätschädigungen in Lymphknoten, drei Jahre nach der intravenösen Injektion. Klin. Wschr. 44, 1730 (1933). – Naegeli Th. und Lauche A.: Histologische und röntgenologische Befunde an den inneren Organen 5 Jahre nach intravenöser Einspritzung von Thoriumdioxidsol beim Hunde. Klin. Wschr. 47, 436 (1936). – Nosik W. A. and Mortensen O. A.: Myelography with thorotrast and subsequent removal by forced drainage. An experimental study. Amer. J. Roentgenol. 39, 727 (1938). – Oberling C. et Guérin M.: Action du thorotrast sur le sarcome de Jensen du rat blanc. Bull. Ass. franc. Etude Canc. 22, 469 (1933). – O'Connell J. E. A. and Brunschwig A.: Observation on roentgen treatment of intracranial gliomata with especial reference to effects of irradiation upon surrounding brain. Brain 60, 230 (1937). – Olsson S. E.: On disc protrusion in dog. Acta. orthop. scand. Suppl. 8, (1951). – Olsson S. E.: The dynamic factor in spinal cord compression. A study on dogs with special reference to cervical disc protrusion. J. Neurosurg. 15, 308 (1958). – Palmer A. C.: The accident case. – IV. The significance and estimation of damage to the central nervous system. J. small animal pract. 5, 25 (1964). – Pohle E. A. and Ritchie G.: Histological studies of the liver, spleen and bone marrow in rabbits following the intravenous injection of thorium dioxide. Amer. J. Roentgenol. 31, 512 (1934). – Prussia G.: Contributo allo studio dei tumori sperimentali da torotrast. Sperimentale. 90, 522 (1936). – Rexed B., Mair W., Sourander P., Larsson B. and Leksell L.: Effect of high energy protons on the brain of the rabbit. Acta. rad. 53, 289 (1960). – Rotter W.: Über Gewebsschäden durch Thorotrast. Beitr. path. Anat. allg. Path. 111, 144 (1950). – Roussy G., Oberling C. und Guerin M.: Über Sarkomerzeugung durch kolloidales Thoriumdioxid bei der weißen Ratte. Strahlenther. 56, 160 (1938). – Roussy G., Oberling C. et Guerin M.: Action cancérigène du dioxyde de Thorium chez le rat blanc. Bull. Acad. méd. Paris. 112, 809 (1954). – Rubenfeld S. and Zeitel B. E.: Radioactive gold in the subarachnoid space of the dog. Amer. J. Roentgenol. 76, 367 (1956). – Ruland L.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Geschwulstentstehung durch intravenöse Thorotrastinjektionen. Chirurg. 17/18, 540 (1947). – Russell D. S., Wilson C. W. and Transley K.: Experimental radio-necrosis of the brain in rabbits. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 12, 187 (1949). – Scholz W., Ducho E. G. und Breit A.: Experimentelle Röntgenspätschäden am Rückenmark des erwachsenen Kaninchens. Ein weiterer Beitrag zur Wirkungsweise ionisierender Strahlen auf das zentralnervöse Gewebe. Psychiat. Neurol. Japon. 61, 417 (1959). – Schümmelfeder N.: Die experimentelle Strahlenschädigung des Zentralnervensystems. Ergeb. Path. 42, 34–92 (1962). – Selbie F.A.R.: Experimental production of sarcoma with thorotrast. Lancet. 2, 847 (1936). – Selbie F.A.R.: Tumors in rats and mice following the injection of thorotrast. Brit. J. exp. Path. 19, 100 (1938). – Sowers B.F. and Masson J.C.: Mastitis following use of thorium dioxide. Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin. 12, 529 (1937). – Spier J., Cluff L.E. and Urry W.: Aplastic anemia following administration of thorotrast. J. Lab. Clinic. Med. 32, 147 (1947). – Snider R.S.: Histopathology of irradiation from external and internal sources. W. Blomm, edit. pg 740. New York, Toronto, London 1948. – Van Cleave Ch. D.: Irradiation and the nervous system. Rowman and Littlefield, New York 1963. – Vogel F. St.: Changes in the fine structure of cerebellar neurons following ionizing radiation. J. Neuropath. exp. Neurol. 18, 580 (1959). – Warren Sh.: Effects of radiation on normal tissues. IX. Effects on the nervous system. Arch. Path. 35, 127 (1943). –