

DEUTSCHE THOROTRASTSTUDIE
 STRAHLENWIRKUNG UND FREMDKÖRPERWIRKUNG IM TIEREXPERIMENT IM VER-
 GLEICH ZUR MENSCHLICHEN THOROTRASTOSE - PATHOLOGISCHE ANATOMIE

K. Hasenöhrle *, K. Wegener *, H. Wesch **

Pathologisches Institut der Städt. Krankenanstalten Ludwigshafen*
 und Institut für Nuklearmedizin am Deutschen Krebsforschungszentrum
 Heidelberg **

Die kanzerogene Wirkung des Kontrastmittels Thorotrast wurde seit 1930 in zahlreichen Tierexperimenten nachgewiesen. Jedoch erbrachten nur wenige dieser Versuche Ergebnisse, die denen bei Thorotrastpatienten vergleichbar waren. Dies hatte folgende Gründe:

1. In vielen Tierexperimenten wurde Thorotrast nicht i.v. injiziert.
2. Die Tierzahl war in fast allen Experimenten für statistische Aussagen zu gering.
3. Die Tierversuche wurden zum größten Teil nicht als Überlebensversuche geplant und ausgeführt.

In einer Überlebensstudie injizierten wir 1920 weiblichen Wistaratten i.v. unterschiedliche Mengen Thorotrasts variabler Aktivität. Wir versuchten folgende Fragen zu klären:

1. Entwickelt die Ratte in den bei der menschlichen Thorotrastose kritischen Organen Leber und Milz die gleichen Tumoren wie der Mensch ?
2. Stimmt die Morphologie dieser Tumoren bei Mensch und Ratte überein ?
3. Ist das Verteilungsmuster des Thorotrasts beim Menschen und bei der Ratte in den Organen des RHS identisch?
4. Lassen sich die nichttumorösen Veränderungen in Organen des RHS bei Mensch und Ratte vergleichen ?
5. Läßt sich der Anteil der Strahlenwirkung und der Fremdkörperwirkung an der Tumorgenese bestimmen (vgl. Poster: H. Wesch et al.) ?

Das i.v. verabreichte Thorotrast wird wie beim Menschen in allen Organen und Geweben der Ratte, insbesondere aber im RHS abgelagert. Der größte Teil wird in der Leber, extrazellulär und intrazellulär in Hepatozyten und von Kupffer'schen Sternzellen abgelagert. Weitere wichtige Speicherorgane sind Milz, hiläre und parapankreatische Lymphknoten und Knochenmark.

Bei den 1920 Versuchstieren entwickelten sich 239 Tumoren der beim Menschen kritischen Organe Leber und Milz:

- 69 Gallengangsadenome,
- 13 Leberzelladenome,
- 18 Haemangiome der Leber,
- 20 Haemangiome der Milz,

- 8 Gallengangscarcinome,
- 25 Leberzellcarcinome,
- 47 Haemangiosarkome der Leber,
- 5 Haemangiosarkome der Milz,
- 35 sogenannte "Kupfferzellsarkome" der Leber.

Diese Tumoren traten statistisch signifikant häufiger in den Versuchsgruppen als in den Kontrollgruppen auf.

Die Tiere der Versuchsgruppen und Kontrollgruppen entwickelten darüber hinaus zahlreiche andere Tumoren wie z.B. Adenocarcinome des Uterus, Fibroadenome und Adenocarcinome der Mamma, Plattenepithelcarcinome der Haut und Stromasarkome des Uterus. Bei diesen Tumoren fanden sich keine statistisch signifikanten Häufungen.

Die Verteilung und das Muster der Ablagerung von Thorotrast sind bei Mensch und Ratte identisch. Als späte Reaktion auf die Thorotrastablagerung in der Leber werden beim Menschen häufig Leberfibrosen und Lebercirrhosen beobachtet. Unsere Versuchstiere dagegen haben nur selten Leberfibrosen und nur in zwei Fällen postnekrotische Lebercirrhosen entwickelt. Diese unterschiedliche Reaktionsweise der Leber von Mensch und Ratte geht möglicherweise auf die sehr viel bessere Regenerationsfähigkeit der Leber beim Versuchstier zurück.

Das Auftreten von Gallengangscarcinomen, Leberzellcarcinomen und Haemangiosarkomen der Leber bei unseren Versuchstieren bestätigt ältere Untersuchungen an der Ratte und an anderen Versuchstieren (Übersicht bei Wegener, 1979). Thorotrastpatienten entwickeln in vielen Fällen nach i.v. Injektion des Kontrastmittels die gleichen oben genannten malignen Lebertumoren. Die Tumoren bei Mensch und Ratte sind morphologisch völlig identisch und zeigen ein ähnliches biologisches Verhalten z.B. in der Metastasierung, der Infiltration der Leber und dem Übergreifen auf benachbarte Organe und Gewebe.

In unserem Tierexperiment haben sich im Verhältnis zur Zahl der Lebertumoren nur wenige Milztumoren entwickelt. Dies entspricht den Beobachtungen anderer Untersucher und den Beobachtungen beim Menschen. Thorotrastpatienten zeigen nur sehr selten primäre Milztumoren ausschließlich in Form benigner Haemangiome.

Leberzelladenome und Gallengangsadenome sind in der Literatur bei Thorotrastpatienten nicht beschrieben. Bei unseren Versuchstieren sind diese Tumoren aufgetreten. Das Fehlen dieser Tumoren beim Menschen könnte darauf zurückgeführt werden, daß sich aus ihnen zum Zeitpunkt der Untersuchung der Patienten Jahrzehnte nach der Thorotrastapplikation bereits Carcinome entwickelt hatten.

Den interessantesten Tumor bei Thorotrastpatienten wie bei unseren Versuchstieren stellt zweifellos das Haemangiosarkom dar. Dieser Tumor tritt beim Menschen spontan ausgesprochen selten auf. Edmondson berichtet 1958, daß unter 52000 Autopsien im Los Angeles County Hospital nur ein einziges spontanes Haemangiosarkom der Leber diagnostiziert worden sei. Ein gehäuftes Auftreten dieses Tumors beim Menschen wird außer nach Gabe von Thorotrast auch nach Arsen- und Vinylchloridexposition gesehen. Die beim Menschen und unseren Versuchstieren aufgetretenen Haemangiosarkome sind morphologisch vergleichbar. Die Tumorzellen des Haemangiosarkoms wachsen entlang der Oberfläche der Leberzelltrabekel. Sie kleiden unterschiedlich weitgestellte Bluträume aus oder bilden schwammartige Formationen. Eine Speicherung von Thorotrast in Haemangiosarkomzellen haben wir lichtmikroskopisch weder bei Thorotrastpatienten noch beim Versuchstier beobachten können. Bis heute ist nicht eindeutig bestimmt, welche von den bekannten Arten von Sinuswandzellen der menschlichen Leber die Mutterzelle des Haemangiosarkoms darstellt. Wir haben bei unseren Versuchstieren in der Leber zwei Sarkome von Sinuswand-

zellen unterschiedlicher Struktur gefunden. Das Haemangiosarkom und ein sog. "Kupfferzellsarkom". Die Tumorzellen des sog. Kupfferzellsarkoms sind größer und zytoplasmareicher als die des Haemangiosarkoms. Sie kleiden die Sinusoide nicht tapetenartig aus, sondern füllen die Sinusoide mehr oder weniger vollständig aus. Die Zellen dieses Sarkoms speichern Thorotrast, auch wird das Kontrastmittel bei der Metastasierung mit den Tumorzellen verschleppt. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der beiden verschiedenen Tumoren haben gezeigt, daß es sich bei den Haemangiosarkomen um Sarkome von Sinusendothelien, bei den sog. Kupfferzellsarkomen tatsächlich um Sarkome der von Kupffer'schen Sternzellen handelt (persönliche Mitteilung Professor Hüber/München).

Die Ablagerung von Thorotrast in der Lunge bei Thorotrastpatienten und Versuchstieren sowie die dauernde Abstrahlung des beim radioaktiven Zerfall entstehenden Edelgases Thoron haben sowohl beim Menschen wie bei Versuchstieren gehäuft Lungentumoren erwarten lassen. Entgegen dieser Erwartungen sind weder bei den Thorotrastpatienten noch bei unseren Versuchstieren im Vergleich zu Kontrollgruppen gehäuft Lungentumoren aufgetreten. Bisher ist nicht geklärt, worauf dieses "negative Phaenomen" zurückzuführen ist.

In der Literatur wird immer wieder über einzelne Fälle von Knochensarkomen nach Thorotrastapplikation beim Menschen berichtet. Eine statistisch signifikante Häufung von Knochentumoren hat sich bisher bei Thorotrastpatienten auch nach einer Latenzzeit von über 30 Jahren nicht nachweisen lassen. Wir können diese Befunde durch unsere Tierversuche bestätigen: Bei unseren Versuchstieren sind einige ganz wenige Fälle von Knochentumoren aufgetreten (Osteosarkom, Osteoklastom). Doch sind auch diese Zahlen gegenüber denen der Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant.

Unsere Versuche haben gezeigt, daß es möglich ist, durch Gabe von Thorotrast bei Ratten als Versuchstieren die gleichen Tumoren zu erzeugen, wie sie gehäuft und statistisch signifikant vermehrt bei Thorotrastpatienten auftreten. Auch das biologische Verhalten dieser Tumoren entspricht dem beim Menschen. Zum dritten hat sich nachweisen lassen (vgl. Poster Wesch), daß eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung bei der Erzeugung dieser "Thorotrastumoren" beim Versuchstier besteht. Nicht eindeutig haben wir mit diesem Versuch klären können, welchen genauen Anteil bei der Entstehung der malignen und benignen Tumoren der Strahlenwirkung und welcher der Fremdkörperwirkung bzw. welcher der Wirkung beider Faktoren zukommt. Lediglich das Ergebnis, daß durch den Fremdkörper die Latenzzeit für die Entstehung der Tumoren verkürzt wird, läßt sich aus unseren Untersuchungen eindeutig ablesen.

Aus diesen Gründen haben wir in einer zweiten Versuchsreihe, wiederum mit weiblichen Wistarratten (1260 Versuchstiere) die Frage der Fremdkörperwirkung und Strahlenwirkung in einer anderen Anordnung zu klären versucht. Einem Teil der Versuchstiere haben wir wiederum Thorotrast unterschiedlicher Aktivität injiziert (siehe Versuch oben), einem anderen Teil haben wir nichtradioaktive Kolloide identischer physikalisch-chemischer Zusammensetzung mit und ohne Anreicherung durch Th-228 und Th-230 ("Zirkonotrast") injiziert.

Dieses Experiment ist noch nicht abgeschlossen. Es lassen sich jedoch aufgrund der Untersuchung an inzwischen 1000 Tieren folgende

Aussagen machen:

1. Auch in diesem Experiment sind die gleichen Tumoren aufgetreten, wie sie oben für das Thorotrastexperiment beschrieben worden sind.
2. Diese Tumoren haben ein gleiches biologisches Verhalten wie die Tumoren im Thorotrastexperiment und die Tumoren bei Thorotrastpatienten gezeigt.
3. Es scheinen vermehrt Haemangiosarkome der Milz entstanden zu sein.
4. Die Verteilung des Thorotrasts wie des Zirkonotrasts ist in den Organen des RHS identisch.

Edmondson, H.A. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts; Armed Forces Institute of Pathology, Section VII-Fascile 25, 1958.

Wegener, K. Systematic Reviews of thorotrast data and facts: Animal experiments; Virch. Arch. A. Path. Anat. Histol.; 381, 245, 1979.