

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. *Hans Hoff*) und der II. Medizinischen Universitätsklinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. *Karl Fellingner*)

Über eine Komplikation nach zerebraler Angiographie mit Thorotrast

Von

H. Bruck, F. Gerstenbrand, Th. Müller und K. Weingarten

Mit 3 Abbildungen und einer Tabelle

1. Einleitung

Die im Rahmen der mitzuteilenden Beobachtung interessierenden Schäden durch Röntgendiagnostik und ionisierende Strahlen wurden in den letzten Jahren zum Thema zahlreicher Untersuchungen. Prinzipiell ergeben sich bei jeder röntgendiagnostischen Untersuchung mit positiven Kontrastmitteln mehrere Schädigungsmöglichkeiten.

1. Eine Allgemein- und Lokalschädigung, bedingt durch den diagnostischen Eingriff und unabhängig von der Eigenschaft des Kontrastmittels und der Strahlenexposition.

2. Schäden durch fehlerhafte Applikation des Kontrastmittels und als Folge seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften.

3. Gefährdung durch Anwendung ionisierender Strahlen, die sich als Lokalschädigung, allgemeine Strahlenschädigung, Fruchtschädigung und genetische Strahlenbelastung auswirken kann.

Bei der zerebralen Angiographie sind alle genannten Schädigungsmöglichkeiten gegeben. So muß nach *Hornykiewitsch* und *Bargon* nach Karotis- und Vertebralisangiographie auch bei Verwendung moderner jodhaltiger Kontrastmittel in 1,3 zu 10² Fällen mit vorübergehenden neurologischen Affektionen und in 1,0 zu 10³ Fällen mit bleibenden neurologischen Ausfällen gerechnet werden. Für die Zahl der tödlichen Zwischenfälle wird das Verhältnis von 1,5 zu 10³ angegeben. (Durchschnittswerte von 37.271 zerebralen Angiographien.)

Vor Bekanntwerden schwerer Schäden nach Anwendung thoriumhaltiger Kontrastmittel fanden diese wegen ihrer günstigen röntgentechnischen Eigenschaften durch viele Jahre auch bei Karotis- und Vertebralisarteriographien weitverbreitete Anwendung.

Das Thorium wurde ursprünglich im Jahre 1915 von *Burns* in Form der Komplexverbindung Thorium-Natriumzitat in die Urographie eingeführt, später vom Thorotrast, einer 25%igen kolloidalen Lösung von Thoriumdioxid, verdrängt.

Bereits 1933 wiesen *Wei* und *Jung* sowie *Leipert* in Wien nach, daß keine nennenswerte Ausscheidung des Thorotrasts aus dem Organismus erfolgt und das Kontrastmittel im wesentlichen im retikuloendothelialen System, vornehmlich in der Milz, der Leber und den Lymphknoten, abgelagert und gespeichert wird. In den Speicherorganen kann das abgelagerte Thorotrast zu Schäden allgemeiner und spezieller Natur führen. Allerdings ist zu vermerken, daß eine Speicherung im

retikuloendothelialen System nicht als spezifische Eigenschaft des Thorotrasts anzusehen ist. Auch andere kolloidale Metallverbindungen sowie Tusche und weitere Substanzen können im RES gespeichert werden.

Eine weitere negative Eigenschaft thoriumhaltiger Kontrastmittel besteht darin, daß sie, speziell bei extravasaler Applikation, zur Granulombildung führen können. Prinzipiell entsprechen diese Thorotrast-Granulome Fremdkörpergranulomen, weisen jedoch histologische Besonderheiten auf. *Meyer-Obeditsch* und andere konnten im Granulationsgewebe neben einer Bindegewebsproliferation, einer Hyalinisierung und Phagozytenanreicherung auch charakteristische gelbbraune Körnchen nachweisen. Diese auch in den Phagozyten enthaltenen Partikel entsprechen chemisch Thoriumdioxid. Im Gegensatz zu anderen Fremdkörpergranulomen fehlen in der Regel Fremdkörperriesenzellen und ausgeprägtere entzündliche Reaktionen. Klinisch können die Thorotrast-Granulome, die sogenannten Thorotrastome, zur Lokalschädigung benachbarter Strukturen, wie Nervenstämmen, Gefäßen usw., führen.

Die schwerwiegendste, dabei in ihrem Ausmaß kaum bestimmbare Gefahr resultiert aus der Radioaktivität des Thorotrasts und der damit verbundenen Möglichkeit eines Auftretens von malignen Tumoren. Die folgende Tabelle zeigt, daß Thorium eine Halbwertszeit von $1,39 \cdot 10^{10}$ Jahren besitzt. Seine kurzlebigeren Zerfallsprodukte sind in erster Linie α -Strahler.

Tabelle 1. Isotope der Thoriumreihe

	Halbwertszeit	Strahlenart
^{232}Th	$1,39 \cdot 10^{10}$ Jahre	α, γ
^{228}Ra	6,7 Jahre	β, γ
^{228}Ac	6,13 Stunden	β, γ
^{228}Th	1,9 Jahre	α, γ
^{224}Ra	3,64 Tage	α, γ
^{220}Rn	54,5 sec	α
^{216}Po	0,16 sec	α
^{212}Pb	10,6 Stunden	β, γ
^{212}Bi	60,5 min	β, γ
^{212}Po	$3,10^{-7}$ sec	α
^{208}Tl	3,0 min	β, γ
^{208}Pb	stabil	

Die α -Aktivität sinkt nach *Wachsmuth* in den ersten 5 Jahren etwa auf die Hälfte ab, um dann langsam wieder auf den ursprünglichen Wert anzusteigen. Thorotrastdepots umgebende Gewebe sind somit nach Berechnungen *Wachsmuths* einer Dauerbestrahlung ausgesetzt, die die zulässige Strahlendosis um das Zehnfache übersteigt. Einmalige diagnostische Röntgenuntersuchungen mit Thorotrast können nach Untersuchungen von *Wachsmann* und *Jakob* Organdosen von 300 bis 500 r liefern. Nach Beobachtungen *Krückes* kommt es neben einer Speicherung im RES auch zu einer Wanderung des Thorotrasts im Organismus. Der Autor konnte zeigen, daß kleinste Teilchen des zerfallenden thorotrasthaltigen Gewebes von phagozytierenden Elementen aufgenommen und in die Blutbahn verschleppt werden. Die Folge ist eine dauernde Durchströmung des Gesamtorganismus mit dem radioaktiven Kontrastmittel und bei Vorliegen eines Granuloms eine stetige Neuauflagerung in den Speicherorganen. Nach Veraschung von Stuhl und Harn thorotrast-

untersuchter Patienten konnte im Veraschungsprodukt eine α -Aktivität nachgewiesen werden. Diese Beobachtung läßt sowohl auf die Wanderung als auch auf eine minimale Ausscheidung des Kontrastmittels schließen.

Bauer weist besonders auf die Gefahr der Synkarzinogenese hin, welche durch Summation der von den Thorotrastdepots emittierten Strahlung mit der vorhandenen natürlichen Strahlung oder einer weiteren, oft nicht vermeidbaren künstlichen Strahlenexposition bedingt ist.

Für die kanzerogenen Eigenschaften des Thorotrasts sprechen auch tierexperimentelle Untersuchungen. 1935 konnten *Roussy, Oberling* und *Guerin* nach intraperitonealer Injektion von Thorotrast bei Ratten Sarkome erzeugen. Nach *Guerin* besteht im Tierversuch eine signifikante Relation von verabreichter Thorotrast-Menge und dem Auftreten maligner Tumoren. Interessant erscheint die Beobachtung *Oberlings*, der bei Hasen und Hühnern ein refraktäres Verhalten gegen experimentelle Thorotrast-Tumorentwicklung nachweisen konnte.

II. Fallbericht

Der von uns beobachtete Patient, *H. Sch.*, 36 Jahre alt (Prot.-Nr. 181/60, 89/61), erkrankte im Sommer 1945 in italienischer Kriegsgefangenschaft mit Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Erbrechen, Schwindel und Paresen des linken Armes und des linken Beines sowie Doppelbildern. Er wurde in ein Reservelazarett nach Graz überstellt, wo eine beidseitige operative Karotisangiographie wegen Verdachtes auf einen Tumor cerebri vorgenommen wurde. Sicher verwertbare Unterlagen über das damalige Krankheitsgeschehen liegen infolge der Nachkriegsereignisse nicht mehr vor, doch dürfte es sich retrospektiv um eine Meningoenzephalitis wahrscheinlich mit einem Herd im Hirnstamm gehandelt haben. Ein Tumor war durch die Arteriographie ausgeschlossen worden. Unmittelbar im Anschluß an die Karotisangiographie links war es zu einer linksseitigen Zungenlähmung mit rasch eintretender Atrophie gekommen. Außerdem hatte sich eine Schluck- und Sprachstörung eingestellt. Die Extremitätenparesen bildeten sich in der Folgezeit rasch zurück. Die Doppelbilder, in einem früheren Bericht als Parese des Musculus obliquus inferior links beschrieben, sind auch jetzt noch als solche in einem geringen Ausmaß nachweisbar.

Die erste Aufnahme an der Nervenambulanz in Wien im April 1960 erfolgte wegen einer im November 1959 neuerlich aufgetretenen progredienten Schluck- und Sprachstörung und einer zunehmenden Heiserkeit. Bei der Untersuchung fand sich neurologisch eine Glossopharyngeus- und Rekurrensparese links sowie eine linksseitige Hypoglossuslähmung mit schwerster Atrophie der linken Zungenhälfte. Eine Läsion des Nervus accessorius war 1960 und auch bei den Nachuntersuchungen bis Dezember 1962 nicht mit Sicherheit verifizierbar.

Die Hilfsbefunde ergaben unter anderem einen pathologischen Liquor mit Eiweißvermehrung auf 45 mg% bei 12/3 Zellen. Der *Queckenstedtsche* Versuch war links pathologisch, rechts normal. Zu betonen ist, daß der interne Status, die Leberfunktionsproben und das Blutbild 1960 völlig unauffällig waren.

Röntgenologisch ließ sich, wie aus den Abbildungen ersichtlich, in der unmittelbaren Umgebung des Foramen jugulare links nach abwärts fast bis zur oberen Thoraxapertur reichend, ein metall dichtes Schattengebilde nachweisen. Röntgenaufnahmen des Foramen jugulare waren beidseitig unauffällig. Wie die Abdomenaufnahme zeigt, bestehen einige große runde bis ovale bzw. polyzyklische begrenzte Depots in der Höhe des 12. Brustwirbels und des 1. Lendenwirbelknochens entsprechend Ablagerungen des Kontrastmittels im Lymphknoten. In der Milzregion findet sich eine diffuse Verschattung, die auf eine Speicherung des Kontrastmittels in diesem Organ zurückzuführen ist. In der Leberregion läßt sich keine eindeutige Verschattung nachweisen.

Am 30. 6. 1960 wurde der Versuch einer operativen Entfernung des Granulationsgewebes unternommen. Nach dem vorliegenden Operationsbericht erschwerten starke Verwachsungen die Präparation. Die Arteria carotis interna konnte von der Teilungsstelle etwa 4 cm nach aufwärts freipräpariert werden. Die Vena jugularis zeigte, soweit darstellbar, keine Thrombosierung. Eine Darstellung bzw. Freilegung der betroffenen Nerven war nicht möglich.

Der Patient steht seit April 1960 in Kontrolle der Klinik. Bei einer Untersuchung im November 1962 konnte erstmals neben der Glossopharyngeus-, Rekurrens- und Hypoglossusparese ein *Hornersches* Syndrom links, eine geringe Lebervergrößerung und eine Ver-

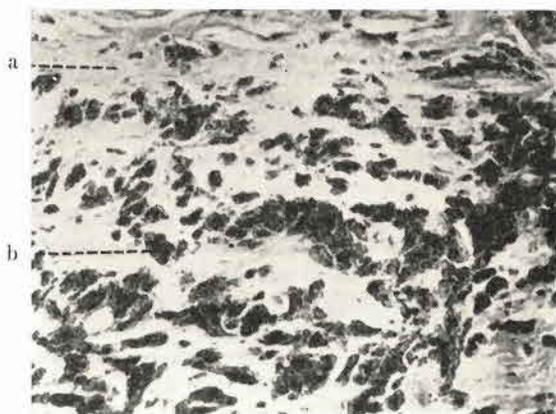


Abb. 1. Paraffinschnitt, Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Vergrößerung 200mal; a) hyalin umgewandeltes Bindegewebe; b) gelblichbraune Körnchen enthaltende wechselnd gestaltete Zellen.



Abb. 2 a.

Abb. 2 a. Röntgen der Halswirbelsäule seitlich: Nahe der Schädelbasis ausgedehnte, zum Teil streifenförmige metallidichte Schattengebilde.



Abb. 2 b.

Abb. 2 b. Schädelbasis: In unmittelbarer Umgebung des Foramen jugulare links metallidichtes Schattengebilde.

größerung der Milz, die oberhalb des Rippenbogens andeutungsweise tastbar war, festgestellt werden. Die Blutsenkung nach *Westergren* betrug 35/55 mm, die Thymolprobe war grenzwertig, die Zinksulfatprobe und der Bromsulphaleintest leicht pathologisch. In der Serumelektrophorese zeigte sich eine geringe γ -Globulinvermehrung.

III. Diskussion

Der geschilderte Krankheitsverlauf läßt erkennen, daß bei dem Patienten im Jahre 1960 ein typisches Thorotrast-Granulom im Halsbereich links mit den Symptomen einer Schädigung des 9., 10. und 12. Hirnnervs und eine Thorotrast-

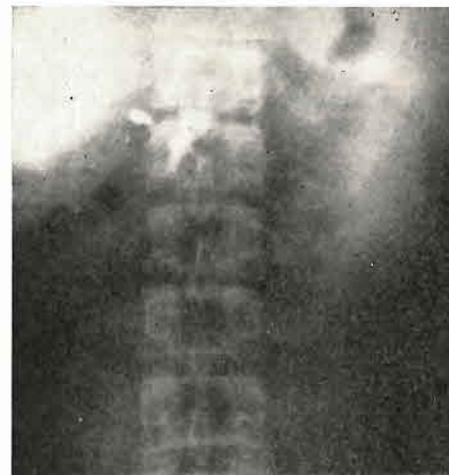


Abb. 3. Röntgen Abdomen: Kontrastmitteldepot rechts neben dem 12. Brustwirbel- und dem 1. Lendenwirbelknochen. Diffuse Speicherung im Bereich der Milzregion.

Speicherung in Milz und Lymphknoten vorlag. Der 2½ Jahre später erhobene Kontrollbefund zeigt, daß es sowohl zu einem Fortschreiten der Schädigung der dem Granulom benachbarten Strukturen als auch zu einer Schädigung der Speicherorgane gekommen ist. Die Progredienz hat sich klinisch als *Hornersches Syndrom* und als Leberschädigung manifestiert.

Formalgenetisch bestehen für die neurologische Symptomatik mehrere Erklärungsmöglichkeiten. So muß in Erwägung gezogen werden, daß die extravasale Thorotrast-Injektion zu einer sofort auftretenden *irreversiblen* Schädigung des Nervus hypoglossus, jedoch zu einer *reversiblen* Schädigung der Nervi glossopharyngeus und recurrens geführt hatte. Als Noxen kommen das Extravasat allein oder ein zusätzliches Hämatom in Betracht. Wahrscheinlicher erscheint, daß bei der Freilegung der Arteria carotis links im Jahre 1945 anlässlich der operativen Angiographie der Nervus hypoglossus durchtrennt wurde. Nachweislich hatten sich die Symptome der Glossopharyngeus- und Vagusläsion im Anschluß an den diagnostischen Eingriff rasch zurückgebildet, während die Hypoglossuslähmung und die mit ihr verbundene schwere Atrophie der Zungenmuskulatur links völlig unverändert bestehen blieb.

Die im Jahre 1959 neuerlich in Erscheinung tretende Heiserkeit und die Schluck- und Sprachstörungen können zunächst als lokale mechanische Läsion durch fortschreitende Granulationsgewebsbildung erklärt werden. Differentialdiagnostisch muß auf Grund des eiweißvermehrten Liquors und des einseitig pathologischen Queckenstedt an ein partielles Syndrom des Bulbus venae jugulare gedacht werden, wogegen allerdings das negative Röntgen des Foramen jugulare beiderseits und das operativ festgestellte Fehlen einer Thrombosierung im unteren Teil der Jugularvene spricht.

Nach dem Ausgeführten ist am wahrscheinlichsten, daß alle neurologischen Ausfälle mit Ausnahme der Hypoglossusparese durch ein Fortschreiten der Granulationsgewebsbildung bedingt sind. Der pathologische Leberbefund und die Milzvergrößerung sind durch sekundär fibrozirrhose Veränderungen in den Speicherorganen bedingt aufzufassen. Von gezielten Untersuchungen, insbesondere von einer

Leberbiopsie, mußte Abstand genommen werden, da der Patient den iatrogenen Charakter seines Leidens kennt und eine Punktion der Leber ablehnte.

Abschließend seien von den zahlreichen Mitteilungen über Thorotrast-Schädigungen beim Menschen einige Fälle zitiert, die die Vielfalt der Klinik dieser iatrogenen Schäden beleuchtet. *Struppler* beschreibt einen Patienten, bei dem 21 Jahre nach Karotisangiographie ein Tumor im Bereich des linken Kieferwinkels aufgetreten war. Nach der Operation und histologischen Untersuchung erwies sich diese Neubildung als typisches Thorotrastom. Von *Wertheimer* liegen Beobachtungen über Granulationstumoren des Halses nach paravasaler Applikation von Thorotrast vor. Weitere Fälle lokaler Thorotrast-Reaktionen wurden von *Jones*, *Lewy* und anderen Autoren beschrieben.

Über Thorotrast-Schäden nach zerebraler Angiographie und Speicherungserscheinungen des Kontrastmittels im retikulo endothelialen System berichtete unter anderem 1955 *Becker*, der ähnlich wie wir neben dem lokalen Tumor Thorotrast-Speicherungen in Lymphknoten und in der Milz nachweisen konnte. *Birkner* berichtet einen Fall, bei dem es 17 Jahre nach Thorotrast-Applikation zum Auftreten einer Leberzirrhose gekommen war. Vom selben Autor wurde auch eine Panmyelopathie im Anschluß an Thorotrast-Untersuchung beobachtet. Bei einem von *Brady* untersuchten Patienten war es 11 Jahre nach einer Arteriographie der Arteria carotis zum Auftreten eines Tumors im Halsbereich gekommen. Neurologisch bestanden ein *Hornersches* Syndrom und eine Rekurrensparese. Durch die Operation und die histologische Untersuchung konnte der Tumor als Thorotrast-Granulom diagnostiziert werden. Speicherungen des Kontrastmittels in Milz und Leber waren auch bei diesem Patienten nachzuweisen.

Von den zahlreichen Beobachtungen über eine Entwicklung maligner Geschwülste nach Thorotrast-Untersuchung sei ein von *Plenge* und *Krückmeyer* beschriebener Fall erwähnt. Es handelt sich um einen Patienten, bei dem es an der Injektionsstelle am Hals zur Entwicklung eines Fibrosarkoms gekommen war. Der Tumor wurde operativ entfernt und eine Röntgennachbestrahlung mit einer Dosis von 2450 r durchgeführt. Zwei Jahre später trat ein Rezidiv auf, und der Patient kam kurze Zeit später ad exitum. Die Obduktion ergab eine ausgedehnte Metastasierung in Lunge und Ösophagus. *Wuketich* und *Mark* berichteten 1957 einen Fall, wo es nach Thorotrast-Untersuchung zur Entwicklung eines Karzinoms gekommen war.

Allgemein wird die Latenzzeit für das Auftreten maligner Tumoren nach Thorotrast-Kontrastmitteluntersuchungen zwischen 12 und 18 Jahren angegeben. *Rothavve* weist allerdings darauf hin, daß in vielen Fällen, bei denen ein Auftreten maligner Tumoren nach Thorotrast-Applikation beschrieben wurde, die Wahrscheinlichkeit des Kausalzusammenhanges von Kontrastmitteluntersuchung und Tumorentwicklung als gering zu bezeichnen ist.

Thorotrast-Schäden scheinen wegen ihrer Seltenheit geringe praktische Bedeutung zu besitzen. Die Besonderheit dieser iatrogenen Schädigung resultiert jedoch aus den spezifischen physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften dieser Substanz und der durch diese Eigenschaften bestimmten Progredienz des klinischen Krankheitsgeschehens. Die oft deletäre Wirkung illustrieren die eben zitierten klinischen Beobachtungen und auch unser Fall sehr deutlich.

Die Geschichte des Thorotrasts läßt erkennen, daß es sich ferner um eine jener Substanzen handelt, deren Gefährlichkeit trotz pharmakologisch-tierexperimenteller Prüfung vor Anwendung in der Humanmedizin nicht abzuschätzen war.

Die Forderung, Thorotrast nicht mehr zu diagnostischen Zwecken zu verwenden, ergibt sich zwingend aus allen klinischen Beobachtungen und auch aus den

theoretischen Erkenntnissen über die Eigenschaften der Substanz. Zusätzlich muß jedoch auch gefordert werden, alle Patienten mit Zeichen einer Speicherung des Kontrastmittels oder mit Anzeichen einer zunächst nur lokalisierten Schädigung in dauernder Evidenz zu halten, da prinzipiell immer mit dem Auftreten von Allgemeinschädigungen oder einer Entwicklung maligner Geschwülste zu rechnen ist.

Zusammenfassung

In der Einleitung wird auf die Schäden, bedingt durch Röntgendiagnostik und ionisierende Strahlung, hingewiesen, weiters auf die speziellen physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften von Thoriumverbindungen eingegangen und allgemein auf die Gefahren, die aus der Verwendung des Thorotrasts zu diagnostischen Zwecken resultieren, hingewiesen. Anschließend wird über einen Patienten berichtet, bei dem sich 15 Jahre nach einer beidseitigen operativen Karotisangiographie mit dem Röntgenkontrastmittel Thorotrast ein Granulom im Halsbereich links entwickelt hat. Neben der lokalen Granulombildung mit Schädigung des 9. und 10. Hirnnervs sowie des Sympathikusgeflechtes weist der Patient auch Zeichen einer Speicherung des Kontrastmittels in Milz und Lymphknoten auf. Während einer Beobachtungszeit von 2 Jahren läßt sich auch eine Progredienz der Schädigung feststellen, und es ergibt sich bei der letzten Kontrolluntersuchung der Verdacht auf eine beginnende Leberschädigung.

Abschließend erfolgt eine kurze Übersicht über einige in der Literatur berichtete Fälle und wird die Forderung aufgestellt, alle thorotrastuntersuchten Patienten, bei denen eine lokale Granulombildung oder Speicherung des Kontrastmittels einmal nachgewiesen wurde, in dauernder Evidenz zu halten, da prinzipiell mit einem Fortschreiten der Schädigung oder einer Entwicklung maligner Geschwülste zu rechnen ist.

Literatur. Bauer H. K.: Über Thorotrastschäden und Thorotrastsarkomgefahr. Der Chirurg 19, 387 (1948). — Becker W.: Über zwei Fälle ausgedehnter Thorotrastspeicherung mit Spätschädigung nach Arteriographie. Med. Wschr. 52, 1800 (1955). — Birkner R.: Kritisches zur Frage der röntgenologischen Kontrastmitteldiagnostik. Der Chirurg 19, 529 (1958). — Brady L. W., Chandler D. E., Garson R. und Gulderson J.: Radiology 74, 392. — Burns I. E.: Thorium. J. Amer. Med. Ass. 64, 2126 (1915). — Drumm R.: Topographisch-anatomische Feststellungen zur Lokalisation einer linksseitigen Rekurrensparese infolge Thorotrastschadens. Ärztl. Wschr. 14, 818 (1959). — Grosskopf: Thorotrastschädigungen. Fortschr. Rö-Strahlen 75, 34 (1951). — Hornykiewytsch Th. und Bargon G.: Die Gefahren und Schäden bei der modernen röntgenologischen Diagnostik und Strahlentherapie. Der Internist 8, 487 (1962). — Jakob und Wachsmann: Zit. in Plenge und Krückmeyer. Zbl. Path. 92, 255 (1954). — Jones R. K.: Tumor in the neck produced by Thorotrast spilled into the tissues during an arteriography. J. neuropath. klin. Neur. 1, 313 (1951). — Krücke W.: Über Nachweis, Wirkung und Wanderung von Thorotrast im menschlichen Organismus. Die Naturwissenschaften 12, 284 (1950). — Lewy L. F.: Granuloma of the neck following Thorotrast Angiography. Brit. J. Surg. 43, 638 (1956). — Leipert T.: Thorium. Wien. klin. Wschr. 46, 994 (1933). — Obeditsch-Mayer I.: Thorotrastablagerung im Gewebe. Wien. klin. Wschr. 59, 449 (1947). — Plenge K. und Krückmeyer K.: Metastasierung eines am Ort der Thorotrastinjektion entstandenen Sarkoms. Zbl. allg. Path. 96, 84 (1957). — Rothavve H. W.: Dissertation. Kiel 1957. — Roussy G., Oberling Gh. und Guerin P.: Thorium. J. Amer. Med. Ass. 104, 1258 (1935). — Struppler A.: Ein Beitrag zur Frage der Thorotrastschädigung. Dtsch. med. Wschr. 77, 311 (1952). — Wachsmuth W.: Untersuchungen über die gewebsschädigende Wirkung des Thorotrasts. Der Chirurg 19, 390 (1948). — Wen I. C. und Jung T. S.: Thorium. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 31, 330 (1933). — Wertheimer P.: Tumeurs inflammatoires par injection de thorotrast dans les tissus. Lyon. Chir. 41, 1 (1946). — Wuketich S. und Mark T.: Doppelkarzinom nach Thorotrast-Arteriographie. Zschr. Krebsforsch. 62, 95 (1957).