

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München (Max-Planck-Institut) (Direktor: Prof. Dr. W. SCHOLZ).

Zur Frage der Röntgenstrahlenwirkung am tumorkranken Gehirn*.

Von

WOLFGANG ZEMAN.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. März 1949.)

A. Einleitung und Problemstellung.

Strahlenschädigungen des menschlichen Gehirns sind im Gegensatz zu denen anderer Organe kasuistische Raritäten. Zudem stammen die wenigen veröffentlichten Fälle meist aus einer Zeit, in der die Röntgentherapie noch wenig entwickelt war. Inzwischen hat sie den Schritt zur fraktionierten Methode (COUTARD) getan, wobei ein abgeänderter Mechanismus der Strahlenwirkung erzielt wurde. Darüber hinaus ist die Dosierung und die Strahlenfokussierung durch technische Neuerungen verbessert worden; gleichzeitig gewinnt die Hirntumorbestrahlung immer mehr an Bedeutung. So ergibt sich heute die Notwendigkeit, das Problem der Strahlenwirkung und der möglichen Strahlenschädigungen des Gehirns bei therapeutischer Anwendung erneut zu bearbeiten und auf ihre Genese zu überprüfen.

Zu diesem Zweck haben wir alle uns zur Verfügung stehenden menschlichen Gehirne untersucht, die während der letzten 8 Jahre bestrahlt worden waren. Ausnahmslos wurde die Bestrahlung wegen Hirntumoren durchgeführt.

Wir sind uns darüber im klaren, daß histologische Untersuchungen tumorkranker Gehirne, die auf morphologisch faßbare Strahlenschädigungen zielen, durch die sekundären Veränderungen seitens des Tumors kompliziert werden. Letztere bestehen einmal in den überaus häufigen, weit über den Tumorbereich hinausgehenden Ödemen, Blutungen und den verschiedensten Graden der Zirkulationsstörungen, wie hypoxydotische Gewebsschädigungen in Form von Ganglienzellnekrosen mit reaktiven oder regressiven Veränderungen der Glia bis zu Gewebsverweichungen (BODECHTEL und DÖRING). Das kollaterale Ödem führt zu Verdrängung von Gehirnteilen, zu Entmarkungen, bei höherem Grad zur Marknekrose (JACOB), wobei sich wechselvoll progressive

* In gekürzter Form als Vortrag gehalten auf der Tagung deutscher Psychiater und Neurologen in Marburg a. d. Lahn vom 9.—12. September 1948.

und regressive Vorgänge am ekto- und mesodermalen Interstitium abspielen. Weiterhin finden sich oftmals, besonders in Tumornähe, perivaskuläre Rundzelleninfiltrate, die als symptomatische Entzündung aufzufassen sind. Schließlich wird — bei nicht ausgereiften Geschwülsten der Glia besonders regelmäßig — die Tumorumgebung von reaktiv-hyperplastischen Vorgängen am ortsständigen Gewebe beherrscht (DÖRING).

Aus dieser Vielfalt des histopathologischen Geschehens, das OSTERTAG unter dem Begriff „Tumorkrankheit“ zusammenfaßt, müssen nun die auf die Strahlenwirkung zurückzuführenden Veränderungen herausgelöst werden. Zu diesem Zweck bedienten wir uns der grundlegenden Befunde von SCHOLZ, die er am experimentell bestrahlten, ursprünglich gesunden Hundehirn erhoben hat. Bei diesen Versuchen erwies sich das Hirn junger Tiere als sehr strahlenempfindlich. Bereits wenige Wochen nach einzeitiger Bestrahlung mit etwa 500—1000 r (1—2 HED) traten im Hirngewebe schwere Nekrosen und Blutungen auf. Am erwachsenen Tier waren Veränderungen erst nach höheren Dosen zu sehen. 4—5 Wochen nach einmaliger Einwirkung von mindestens 2200 r (4 HED) fanden sich im allgemeinen mäßig zahlreiche, dichte perivaskuläre Rundzelleninfiltrate besonders im Mark. Klinisch trat diese Hirrentzündung nicht in Erscheinung. Weiter ließ sich zeigen, daß sie nur von kurzer Dauer war und nach Wochen wieder spurlos verschwand. SCHOLZ bezeichnete diese flüchtige, nichteiterige Encephalitis als *Friöhreaktion* im Gegensatz zur *Spätschädigung*, welche er 3 bis 6 Monate nach einzeitiger Bestrahlung mit mindestens 4400 r (8 HED) regelmäßig beobachten konnte. Hierbei handelt es sich um chronisch fortschreitende Veränderungen der Hirngefäße im Sinne von Fibrosen und Durchtränkung der Gefäßwände (oftmals als Hyalinose bezeichnet) mit plasmatischen, aus dem Blute stammenden Massen. Diese treten auch ins Gewebe über, wo sie spontan gerinnen. Daß plasmatisch infiltrierte Gewebe wird nekrotisch, wobei die geronnenen plasmatischen Massen über lange Zeit fast fremdkörperhaft liegenzubleiben pflegen. Disseminierte Diapedese- und große Massenblutungen können den Prozeß der Spätschädigung begleiten, der sich lange hinzieht, weil immer wieder neue Gefäße erkranken. Trotz Anwendung sehr hoher Dosen (bis zu 8000 r, etwa 18 HED entsprechend) war eine unmittelbare Schädigung des nervösen Parenchyms nicht nachweisbar. — Diese Befunde sind späterhin am menschlichen Gehirn bestätigt und erweitert worden. Doch stammen alle grundsätzlichen Beobachtungen von SCHOLZ.

Uns interessierten nun folgende Fragen: Bei Anwendung welcher Strahlendosen kommt es zu Veränderungen im Hirngewebe, wann und wo treten sie auf, wie kommen sie zustande und welche Gefahren bringen sie für den Patienten mit sich?

B. Material.

Wir hatten Gelegenheit, die 15 in der Tabelle zusammengestellten Gehirne histologisch zu untersuchen. Sie waren mit fraktionierten Dosen von 200—300 r bis zu einer Gesamtmenge von 800—6200 r, *gemessen am Ort*, bestrahlt worden¹.

Tabelle I.

	Sektions-Nr.	Herddosis	Alter bei der Bestrahlung	Beobachtungszeit
Frühfälle	1	159/48	1000 r	12 Jahre
	2	192/48	800 r	37 ..
	3	206/48	4600 r	43 ..
	4	167/48	1200 r	42 ..
	5	253/48	4000 r	57 ..
	6	153/48	1500 r	44 ..
	7	137/47	5000 r	7 ..
	8	9/48	2100 r	40 ..
	9	89/46	6200 r	43 ..
	10	111/47	5500 r	26 ..
Spätfälle	11	221/48	1200 r	20 ..
			700 mgħ und 500 mgħ Radium	
	12	158/48	4880 r	29 Jahre
	13	30/48	5300 r	34 ..
	14	143/47	6000 r	39 ..
	15	40/48	3900 r	49 ..

Überlebten die Patienten die Bestrahlung nur einige Wochen, so sind sie hier als Frühfälle zusammengefaßt, während die Spätfälle eine Lebensdauer nach der Bestrahlung erreichten, in der SCHOLZ die sog. Spätschädigung beim Hunde beobachtet hat, die aber beim Menschen sehr viel später, unter Umständen erst nach Jahren erfolgen kann.

Untersucht wurden Gewebsstücke aus dem Ort der stärksten Strahleneinwirkung, der bei rotierender Röhre idealerweise einem Cylinder von in der Regel 4 cm Durchmesser und 4—8 cm Höhe entspricht². Ebenso

¹ 13 Fälle wurden im Röntgeninstitut der Chirurgischen Universitätsklinik München bestrahlt, verwandt wurde ein von Dr. KOHLER konstruiertes Pendelgerät, das bei weitverteilter Oberflächendosis intensivste Herdbestrahlung gestattet. Ihm sei für die Überlassung von Aufzeichnungen sowie für seine Ratschläge gedankt.

Herrn Prof. DIETRICH danke ich für die Überlassung eines weiteren Falles, der in der Strahlenabteilung des Katharinenhospitals Stuttgart behandelt worden war. Fall 11 verdanken wir Herrn Prof. KROLL vom Städtischen Krankenhaus Detmold.

² Selbstverständlich ist die Fokussierung bei der Pendelbestrahlung subjektiven Fehlerquellen seitens des Behandlungspersonals unterworfen, so daß die ideale Strahlenverteilung wie bei der Radiumspickung, niemals erreicht werden kann.

wurden Blöcke aus entfernten Hirnpartien bearbeitet, in denen Strahlen gar nicht oder nur wenig wirksam geworden sein können.

C. Befunde und Diskussion.

Nach den Untersuchungen von SCHOLZ hat der Zeitfaktor für das Auftreten von Röntgenschäden eine ganz erhebliche Bedeutung. Wir haben daher unser Material nach der Beobachtungszeit, das ist die Lebensdauer nach erfolgter Bestrahlung, geordnet.

a) Frühfälle. An diesen 7 Gehirnen sahen wir niemals die von SCHOLZ beschriebene Frühreaktion. Perivasculäre Rundzelleninfiltrate, wie sie unter anderem besonders im Fall 5 bemerkenswert erschienen, waren stets an den Bereich der tumorgenetischen Veränderungen gebunden, der nicht immer mit dem Strahlenfocus korrespondierte. Insbesondere fanden sich diese entzündlichen Erscheinungen nicht im normalen bestrahlten Hirngewebe, so daß sie eher mit dem Gewächs, als mit der Bestrahlung in Zusammenhang zu bringen sind.

Das Ausbleiben der Frühreaktion in den ersten Wochen nach der Bestrahlung möchten wir mit ZUPPINGER auf die Fraktionierung zurückführen. An Hand eines größeren Materials bestrahlter Speiseröhren fand er keinerlei Abhängigkeit der Spätschädigung vom Auftreten einer Frühreaktion. Diese war ihrerseits um so geringer, je mehr fraktioniert wurde.

Eine Frühreaktion am menschlichen Gehirn ist unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben worden. 1925 sah DRUCKMANN bei 30 von 1100 Kindern, deren Kopfhaut röntgenepiliert worden war, 6—8 Wochen nach Bestrahlung eine 4—14 Tage lang anhaltende Schlafsucht. Die Kinder blieben nachher klinisch gesund. Der Zeitpunkt des Eintrittes der Schlafsucht kann vermuten lassen, daß sie der klinische Ausdruck einer encephalitischen Frühreaktion gewesen ist.

Auch örtliche Kreislaufstörungen scheinen bei der fraktionierten Bestrahlung am normalen Hirngewebe bei therapeutischen Dosen nicht die ihnen allgemein zugebilligte überragende Rolle zu spielen. Als Beispiel hierfür ist Fall 7 geeignet:

7 Jahre altes Mädchen erkrankte mit Hirndruckscheinungen und Gleichgewichtsstörungen. Man nahm einen Kleinhirntumor an, der mit 5000 r bestrahlt wurde. Ein therapeutischer Effekt blieb aus, das Kind starb 6 Wochen später. Die Hirnsektion ergab eine gleichmäßige Vergrößerung der caudalen Stammganglien und des Hirnstamms. Dabei waren die normalen Markstrukturen erhalten, aber enorm verbreitert. Histologisch fand sich eine diffuse Spongioblastomatose. Die Blastomzellen waren entlang und zwischen den Markfasern gewuchert, solchermaßen das eindrucksvolle makroskopische Bild erzeugend. Im Kleinhirn, das dem bloßen Auge unverändert erschien, zeigte sich in der Molekularzone eine mehrere Zellen starke, parallel mit der Oberfläche verlaufende Schicht blastomatösen Gewebes, das nur zu einer geringen Wucherung der Randschicht geführt hatte. An Stellen, die vom Blastom verschont waren, erwies sich die Molekularschicht unverändert. Purkinje- und Körnerzellen boten ein normales

Aussehen. Im Marklager war neben einer sporadischen Streuung einzelner Blastomzellen eine diffuse Wucherung der Makroglia und eine Erweiterung der VIRCHOW-ROBINSchen Räume, mancherorts mit Bildung kleiner perivasculärer Lymphocyteninfiltrate zu beobachten. Dieses feingewebliche Bild eines Marködems geringeren Grades stellte sich im v. GIESON-Präparat als Auflockerung des Grundgewebes dar. — Ganz dieselben Veränderungen boten sich auch im nichtbestrahlten Großhirnmark. — Die Dentatumzellen waren intakt.

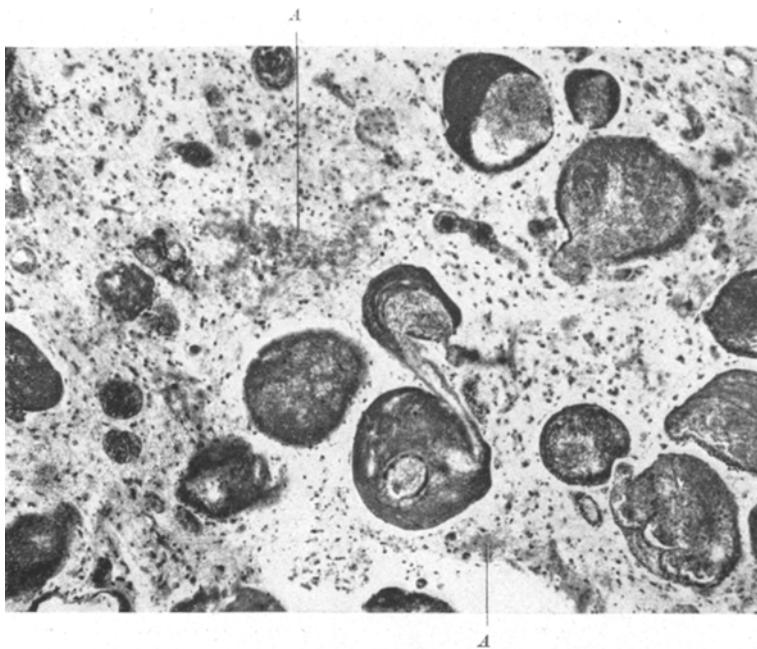


Abb. 1. Fall 14. (Nach v. GIESON.) Aufknäuelung plasmatisch verquollener Gefäße mit Austritt plasmatischer Substanzen ins Gewebe bei A. Die erkrankten Gefäßwände sind zellarm, ihr Lumen noch von Blut durchströmt.

Sehen wir vom Marködem ab, das hinreichend durch den Tumor selbst erklärt ist und klinisch schon vor der Bestrahlung bestanden hatte, so vermissen wir alle Zeichen eines Kreislaufschadens. Gerade die Purkinjezellen sind den Folgen örtlicher Kreislaufstörungen, den dabei auftretenden Hypoxydosebereichen gegenüber sehr empfindlich, zumal beim Kinde. Sie reagieren darauf innerhalb weniger Stunden mit der homogenisierenden Zellerkrankung, die, wie gesagt, in diesem Fall nicht zu beobachten war.

Ganz allgemein ist zu den Frühfällen zu sagen, daß eindeutige feingewebliche Unterschiede zwischen bestrahlten und nichtbestrahlten Hirngebieten nicht bestanden haben.

b) Spätfälle. Unter 8 Gehirnen, die 5 Monate bis $5\frac{3}{4}$ Jahre nach einer Bestrahlung von 1200—6200 r zur Sektion kamen, fand sich eine Spätschädigung des Hirngewebes nur in einem einzigen Fall (Nr. 14).

Der Krankengeschichte entnahmen wir folgende Daten:

Ein 37jähriger Mann erkrankte mit kurzdauernden Anfällen von Bewußtlosigkeit, die sich im Laufe eines Jahres in zunehmender Häufigkeit wiederholten. Weiterhin klagte der Patient über Kopfweh und Schwindel, Zittern im rechten Arm und Bein. 2 Jahre nach Beginn der Erkrankung ließ die Sehkraft nach. Ventrikulographisch wurde ein Stammgangliontumor links festgestellt, der mit 6000 r bestrahlt wurde. Der Patient fühlte sich daraufhin fast 3 Jahre sehr wohl. Dann stellte sich plötzlich eine motorische Aphasie ein. Dazu gesellte

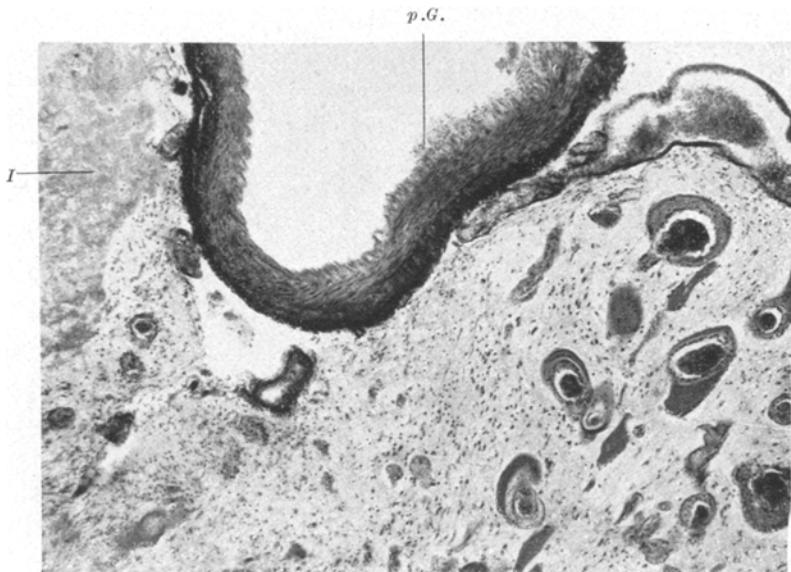


Abb. 2. Fall 14. (Nach v. GIESON.) Das piale Gefäß (*p.G.*) zeigt einen normalen Bau, die Adventitia ist säurefuchsinrot gefärbt (im Bilde schwarz). Die plasmatisch verquollenen Gefäße auf der rechten Bildseite hingegen zeigen einen gelbbraunen Farnton (im Bilde grau). Bei *I* plasmatische Infiltrationsnekrose ohne Zeichen einer Organisation.

sich eine Hyposmie, eine rechtsseitige Facialisschwäche und eine Spastik der rechten Körperhälfte. Unter zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Benommenheit kam der Patient $3\frac{1}{4}$ Jahre nach der Bestrahlung ad exitum.

Die Hirnuntersuchung ergab ein walnußgroßes fibrilläres Astrocytom links zwischen Stammganglien und Inselrinde mit zahlreichen Nekrosen. Das umgebende Hirngewebe zeigte als ältere Veränderungen eine Entmarkung und gliafaserreiche kleincystische Sklerose der weißen Substanz als Folge des chronisch rezidivierenden Ödems, ferner reichlich gemästete Astrocyten, und in den grauen Substanzen Sklerosierung, Schrumpfung und primäre Reizung der Ganglienzellen mit Wucherungen von astrocytärer Glia und Stäbchenzellen, weiterhin vereinzelte kleine frische Diapedese- und Rhexisblutungen. Zu diesem Befund treten nun als Besonderheit eigentümliche regressive Veränderungen am Mesenchym der Gefäße. In einem etwa hühnereigroßen umschriebenen Tumor und umgebendes Hirngewebe umfassenden Gebiet zeigen die Gefäße eine monströse Verdickung ihrer zellarmen Wände und sind zu dichten Konvoluten aufgeknäult (Abb. 1).

Daß es sich nicht um Neubildungen, sondern tatsächlich um Aufknäuelungen handelt, konnten wir an Serienschnitten nachweisen. Die verquollenen Gefäße waren im allgemeinen durchblutet. In ihrer Umgebung fanden sich gut erhaltene Ganglienzellen. Bei der v. Gieson-Methode war zu erkennen, daß die erkrankten Gefäßwände ihre Färbbarkeit mit Säurefuchsin verloren haben und statt dessen gelbbraun tingiert erschienenen (Abb. 2). Nach PERDRAU imprägnierte Schnitte lehrten, daß die präkollagenen Silberfibrillen der Gefäßwände schollig zerfallen sind (Abb. 3), während sich im Nisslbild vereinzelt homogen erscheinende blaue Ablagerungen in den verquollenen Gefäßwänden nachweisen ließen (Abb. 4).



Abb. 3. Fall 14. (Nach PERDRAU.) Das piale Gefäß (p.G.) zeigt eine deutliche Strukturierung durch die präkollagenen Silberfibrillen. An den plasmatisch verquollenen Gefäßen im Bilde rechts sind diese Fibrillen schollig zerfallen.

Die plasmatischen Substanzen, die die Gefäßwände imprägniert haben, sind häufig wie ein Lavastrom ins Hirngewebe ausgeflossen und dort spontan geronnen. Die dabei infiltrierten Gebiete waren einem totalen Gewebstod verfallen (Abb. 1 und 2). Niemals sahen wir Capillarsprossen in diese nekrotischen Gebiete eindringen, ebenso untätig blieb das Mesenchym bei der Organisation der pseudocystischen Ödementmarkung. Ganz allgemein war eine Zellverarmung der Gefäße festzustellen, so daß man an längsgeschnittenen Capillaren oftmals nur vereinzelte Endothelzellen entdecken konnte. Neben der plasmatischen Verquellung beobachteten wir auch eine kernarme Fibrose der Gefäßwände, der Meningen und des Plexus. Hingegen boten die pialen Gefäße ein normales Verhalten (Abb. 2 und 3). Weiterhin fanden wir Gefäße mit Ausbildung eines Aneurysma dissecans. Der Endothelschlauch lag beiderseits von Blut umströmt innerhalb der äußeren Wände, die ebenfalls plasmatisch verquollen waren. Bei der Fettfärbung zeigten sich bisweilen spärliche mit Scharlach anfärbbare Substanzen bei in den Wänden der plasmatisch verquollenen Gefäße; in größeren Mengen waren sie in Körnchenzellen enthalten, die saumartig die plasmatischen Infiltrationsbereiche umgaben, ohne jedoch in diese einzudringen (Abb. 5).

Hier war es also über 3 Jahre nach einer Bestrahlung mit 6000 r zum vollausgeprägten Bild einer Röntgenschädigung am Gehirngewebe gekommen. Und zwar fanden sich ganz umschrieben, im Gebiet der stärksten Strahlenwirkung, *plasmatische Gefäßwandverquellungen und Infiltrationsnekrosen*¹, eine kernarme Fibrose der Meningen, einzelner Gefäße und des Plexus. Weiterhin bestand eine Proliferationsunfähigkeit des Mesenchyms, wie sie sich im völligen Fehlen einer Reaktion

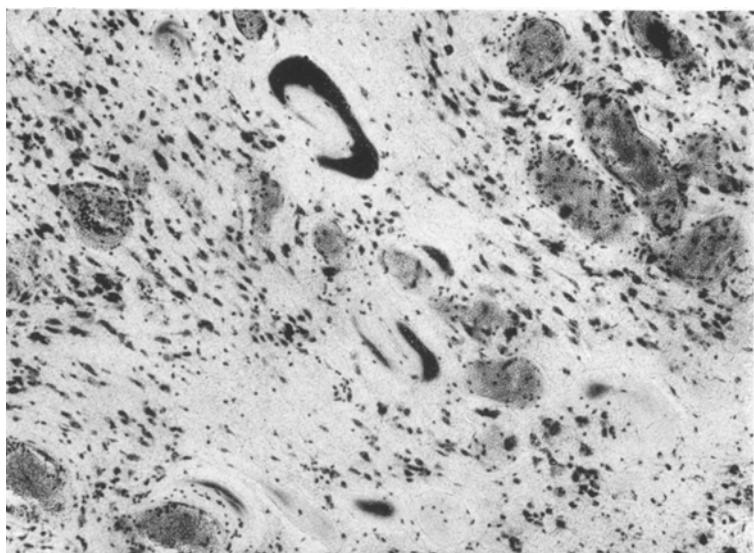


Abb. 4. Fall 14. (Nach Nissl.) Die plasmatisch verquollenen Gefäße stellen sich als homogene blasses Gebilde dar. Nur vereinzelt haben sich plasmatische Substanzen in der Gefäßwand lichtblau angefärbt (im Bilde schwarz). Zwischen den erkrankten Gefäßen noch gut erhaltene Ganglionzellen.

auf die ausgedehnten Gewebszerstörungen darstellte. Dagegen erfüllte die Glia ihre Abräum- und Reparationsfunktion in weit höherem Maße. Ganglionzellveränderungen und Nekrosen sind zwangsläufig sekundäre Folgen des Tumorwachstums und der geschilderten schweren Gefäßrohrveränderungen zu erklären.

Somit steht dieser Fall in eindeutiger Analogie zu den Befunden von SCHOLZ am Hundegehirn und denen von MARKIEWICZ, SCHOLZ und HSÜ und KALBFLEISCH am menschlichen Gehirn. Diese Fälle

¹ MARKIEWICZ faßte die plasmatische Gefäßwandverquellung und die Infiltration plasmatischer Substanzen ins Gewebe unter dem Begriff der „kolloiden Degeneration“ zusammen. Diese sieht er als einen der „amyloiden Degeneration“ eng verwandten Vorgang an. Da es sich aber bei der Spätschädigung mehr um ein infiltratives als ein degeneratives Geschehen handelt, wählten wir den Ausdruck plasmatische Infiltrationsnekrose.

zeigten aber viel ausgedehntere Zerstörungen des Hirngewebes, die ja auch den Tod der Bestrahlten herbeigeführt haben. Schuld daran trägt zweifellos die intensivere Bestrahlung und auch die damals noch mangelhafte Strahlenfokussierung. MARKIEWICZ untersuchte einen 32jährigen Patienten, der im Laufe einiger Jahre angeblich 80—90 HED auf den Hinterkopf erhalten hatte. $1\frac{1}{2}$ Jahre nach der letzten Bestrahlung entwickelte sich ein progredientes zentralnervöses Leiden, das in

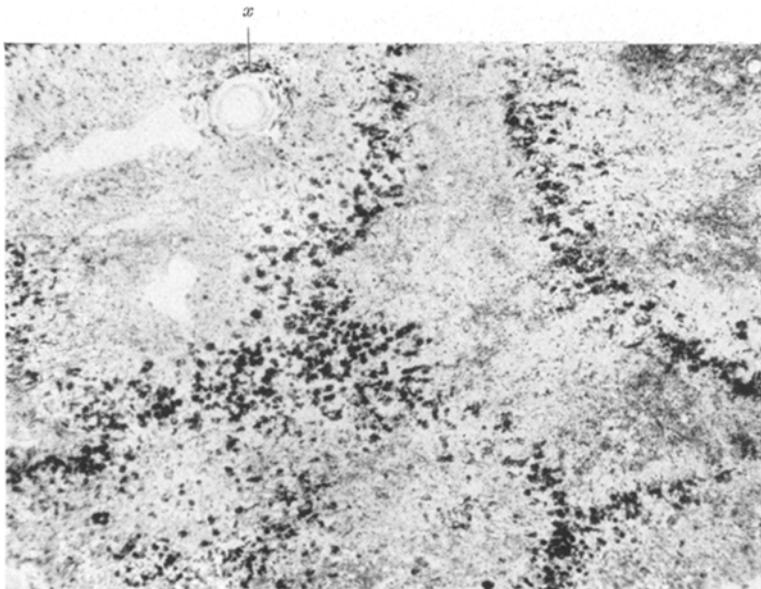


Abb. 5. Fall 14. Fettfärbung nach ROMEIS. Saumartig aufgereihte Fettkörnchenzellen (im Bilde schwarz) umlagern die plasmatischen Infiltrationsnekrosen. Bei x fettige Substanzen in der Wand eines plasmatisch verquollenen Gefäßes.

$2\frac{1}{2}$ Jahren zum Tode führte. Autoptisch fanden sich beide Occipitalappen, dem Ort der stärksten Strahlenwirkung entsprechend, durch plasmatische Infiltrationsnekrosen und Blutungen zerstört. Sowohl die Gefäße in diesem Bezirk als auch die Blutleiter der Dura waren plasmatisch verquollen. Die 2 Gehirne, die SCHOLZ und HSÜ bearbeiteten, boten dieselben Veränderungen, allerdings mit ganz verschiedener, disseminierter Lokalisation. Hier wurde eine Dosis von 4 HED am Ort über 6 Felder verteilt auf das Gehirn gegeben. Beide Patienten starben etwa $1\frac{1}{2}$ Jahre nach der Bestrahlung. Klinisch ließ sich die Progredienz des Leidens nur schwer erfassen, da es sich um abgebaute Schizophrene handelte. Bei dem Fall von KALBFLEISCH hatte sich nach mehreren Hautcarcinombestrahlungen der rechten Schläfe, insgesamt etwa 7,5 HED, ein jahrelang fortschreitendes Hirnleiden entwickelt, das mehrfach operativ angegangen wurde. FISCHER und

HOHLFELDER untersuchten ein hierbei excidiertes Hirnstück, dessen Befund sie als „lokales Amyloid des Gehirns“ bezeichneten. Diese Autoren haben aber ebenfalls nur plasmatische Gefäßwandverquellungen und Infiltrationsnekrosen gesehen, die zwar mit Kongorot färbbar sind, aber die eigentlichen Amyloidreaktionen nicht geben (SCHOLZ, MARKIEWICZ, KALBFLEISCH). Bei der Sektion fand sich dann, ebenfalls am Ort der stärksten Strahlenwirkung, im rechten Stirn- und Parietal-lappen das oben skizzierte Bild der Spätschädigung. Neben plasmatischen Gefäßwandverquellungen, Infiltrationsnekrosen und Blutungen war es zur Bildung ausgedehnter Pseudocysten gekommen, die in ihren Wandpartien keinerlei mesenchymale Gewebsbestandteile aufwiesen, sondern nur von astrocytärer Glia begrenzt waren. Dasselbe Verhalten stellten wir bei der kleincystischen Ödementmarkung im Fall 14 fest.

BASSET und LÖWENBERG scheinen ähnliches wie FISCHER und HOHLFELDER bei einer 42jährigen Frau beobachtet zu haben. Über 8 Jahre nach einer Carcinombestrahlung der linken Schläfe mit 6600 und 3600 r entwickelten sich Seh- und Sprachstörungen. Bei der Operation wurde in der hinteren linken Frontalregion rötlich-graues, gefäßloses, gut abgegrenztes Gewebe gefunden und restlos entfernt. 6 Monate später war die Patientin geheilt. Bei der histologischen Untersuchung wurde das entfernte Gewebe als „amyloid degeneriert“ bezeichnet. In der Diskussion glaubt FERRARO die Entstehung des Amyloids durch degenerative Vorgänge an den Gliazellen erklären zu können. Nach den hier angeführten Beobachtungen ist aber das Vorliegen einer plasmatischen Infiltrationsnekrose kaum bezweifelbar.

Als zweites Kriterium der Spätschädigung, vielleicht als das wichtigere, fanden wir die darniederliegende Proliferationsfähigkeit des mesodermalen Interstitiums im Gegensatz zur Glia. Somit können wir die Auffassung von SCHOLZ bestätigen, daß die Hauptveränderungen nach Bestrahlung im Mesenchym liegen. Es ist aber nicht recht einzusehen, warum KALBFLEISCH dieser Feststellung widerspricht, nachdem er ebenfalls die mesenchymale Insuffizienz und die Gefäßwandveränderungen mit ihren Folgen ausdrücklich konstatiert hat.

Bei allen bisher bekanntgewordenen Fällen trug die Röntgenspätschädigung des Gehirns einen prozeßhaften, progredienten Charakter. Unsere Beobachtung ist in dieser Hinsicht klinisch nicht zu verwerten. Einmal blieb die Spätschädigung auf den umschriebenen Ort der stärksten Strahlenwirkung beschränkt, zum anderen war die Zerstörung des Hirngewebes in viel größerem Ausmaß vom Tumor selbst hervorgerufen, an dem der Patient schließlich starb.

Entsprechend den Veränderungen im Hirngewebe sind diejenigen im bestrahlten Tumor. Im Rahmen dieser Arbeit sollen sie aber nur

gestreift werden. So sahen wir bei unseren Fällen 9—13 das bestrahlte Hirngewebe überhaupt nicht im Sinne der Spätschädigung verändert, wohl aber den eigentlichen Tumor. Im Fall 10 z. B. war die Geschwulst von plasmatisch verquollenen Gefäßen völlig durchsetzt, während es in den Fällen 9, 11 und 12 lediglich zu allerdings ganz enormen zellarmen Gefäßwandfibrosen gekommen ist (Abb. 6). Im Fall 13 waren einige Tumorgefäße plasmatisch verquollen. Fall 8 ließ eine sichere

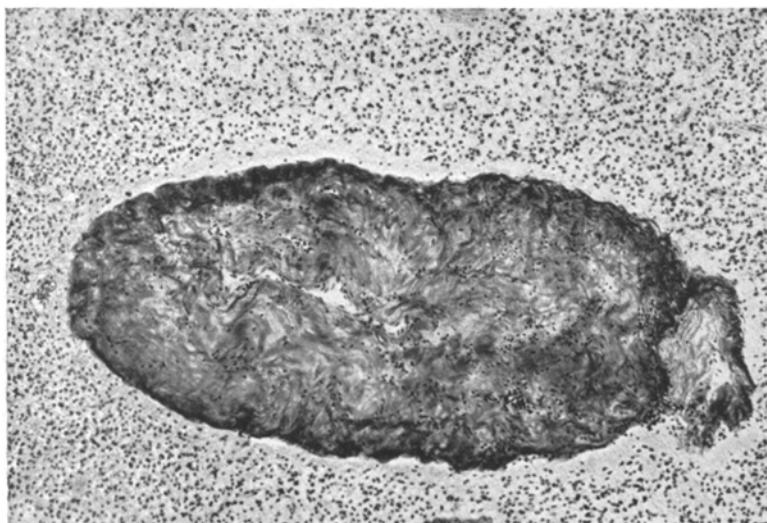


Abb. 6. Fall 12. (Nach v. GIESON.) Tumorgefäß mit mächtig verdickter, zellarmer kollagenisierter Wand.

Beurteilung nicht zu, bei ihm war auch nur eine relativ kleine Dosis von 2100 r zur Anwendung gekommen.

Es ist aber darauf hinzuweisen, daß Gefäßwandverquellungen, plasmatische Infiltrationsnekrosen und Fibrosen, wenn sie nur im Tumor selbst gefunden werden, für eine stattgehabte Bestrahlung nicht spezifisch sind. Derartiges sieht man auch in allen möglichen unbestrahlten Blastomen, häufiger noch in Gefäßmißbildungen. Was uns aber ein gewisses Recht gibt, die beobachteten Veränderungen, wenigstens zum Teil auf die Bestrahlung zurückzuführen, sind die Befunde von TARLOV. Er hat eine Anzahl von Hirngeschwülsten vor und nach der Bestrahlung histologisch untersuchen können, wobei er Fibrosen, Vermehrung des Bindegewebes und Gefäßhyalinisierungen als Strahlenfolgen sichergestellt hat. Darüber hinaus möchten wir im Ausmaß dieser Veränderungen, die bei bestrahlten Tumoren in der Regel sehr viel ausgedehnter sind, eine zusätzliche Bestätigung unserer Auffassung erblicken. Als Beispiel hierfür möge Fall 10 dienen.

Es handelte sich dabei um ein Medulloblastom des linken Occipitallappens von Kleinapfelgröße, das mit 5500 r bestrahlt worden war. Die linke Kleinhirnbasis und der gesamte subarachnoideale Raum des Rückenmarks waren ebenfalls vom selben Tumor befallen. Während die Geschwulst in den nicht bestrahlten Abschnitten ein solides, zellreiches Wachstum zeigte, war ihr Anteil im Occipitale fast völlignekrotisch, cystisch verändert und von mächtigen, zellarmen Bindegewebsbrücken durchzogen. Viele Gefäße zeigten eine starke plasmatische Wandverquellung und mancherorts fanden sich die im v. GIESON-Bild homogen gelbbraun gefärbten Felder der plasmatischen Infiltrationsnekrosen (Abb. 7).

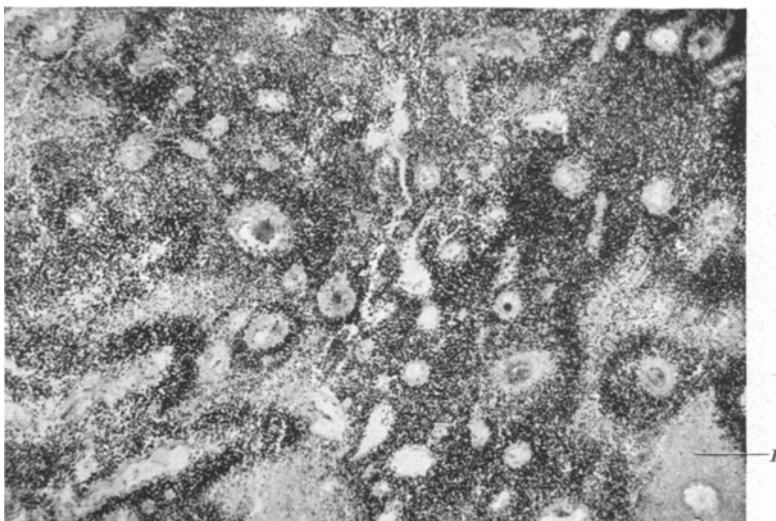


Abb. 7. Fall 10. (Nach v. GIESON.) Röntgenbestrahltes Medulloblastom von zahlreichen plasmatisch verquollenen Gefäßen durchsetzt. Bei I plasmatische Infiltrationsnekrose.

Die Tumorgefäße erkranken sehr viel früher und auch schwerer als die Hirngefäße, wodurch die oftmals guten Bestrahlungserfolge bei ausgereiften, eigentlich nicht strahlenempfindlichen Gliomen erklärt werden können. Auf die Frage, warum die Hirngefäße strahlenresistenter als die des Tumors sind, die pialen Blutleiter aber noch weniger empfindlich, gibt uns die von RICKER postulierte Organspezifität der Strombahn eine gewisse Antwort. Weiterhin konnte LUND beweisen, daß ein in der Regeneration und auch im Wachstum befindliches Gewebe strahlensensibler ist als das normale. Damit wäre die hohe Empfindlichkeit des Gehirns jugendlicher Lebewesen ebenfalls erklärt.

Eine gesonderte Betrachtung erfordert der 15. Fall.

Ein 50jähriger Mann, der seit 10 Jahren an epileptischen Anfällen litt, wurde wegen eines Astrocytoms der linken Präzentralregion mit 3900 r bestrahlt und ein Vierteljahr später operiert. Die Anfälle wurden danach seltener und der Patient fühlte sich über 5 Jahre lang wohl, bis er einem plötzlich auftretenden

Status epilepticus erlag. Die Sektion ergab ein walnußgroßes Astrocytom oberhalb des Gyrus cinguli in Höhe der vorderen Zentralwindung. Im histologischen Bild zeigte der Tumor eine gute Mesenchymation mit Ausbildung junger Capillaren, daneben einzelne ältere Kugelschalenblutungen. Die Tumorumgebung bot eine nur geringe Ödementmarkung mit Ausbildung von gemästeter Glia, Körnchenzellen und faserbildenden Astrocyten. Über dem Tumor war die Hirnrinde an Ganglienzellen verarmt und von Stäbchenzellen durchsetzt.

Es fand sich also bei dieser Dosis kein einziger Anhalt für eine Strahlenschädigung des Hirngewebes und auch der Tumor bot keines der bekannten Anzeichen für eine stattgehabte Bestrahlung, insbesondere keine Beeinflussung der mesenchymalen Bestandteile. Vielleicht liegt die angewandte Dosis unterhalb einer Grenze, nach deren Überschreitung es zur Spätschädigung kommen kann. Neben Bestrahlungsmethode, Gesamtdosis und Beobachtungszeit ist das Auftreten der Spätschädigung aber sicherlich noch von einer Reihe anderer, zum Teil unbekannter Faktoren abhängig. Einmal werden Alter und Geschlecht eine Rolle spielen, zum anderen sind die physiologischen Verhältnisse im Bestrahlungsgebiet, die Art des Tumors, sein Stoffwechsel, seine Durchblutung und andere Eigenschaften nicht unwesentlich. So wird eine Dosisgrenze der Strahlenverträglichkeit nur ungefähr anzugeben sein.

Im übrigen bieten Strahlenspätschädigungen innerer Organe, z. B. der Lunge, ein ganz ähnliches Bild, wie diejenigen am Gehirn. WARREN und SPENCER sahen an 398 Fällen eine Hyalinisierung von Alveolarmembran und Arterienwänden, ferner Fibrosen und Ödeme. SCHAIRER und KROMBACH sprechen bei ihrer Beobachtung direkt von einer Verquellung der Gefäßwände.

Gänzlich andere Befunde erhoben O'CONNEL und BRUNSWIG und BAILEY und BRUNSWIG an tumorbestrahlten Gehirnen. Sie sahen teilweise schon einen Monat nach der Bestrahlung lipochrome Einlagerungen in degenerativ veränderten Ganglien- und Makrogliazellen, die sie primär auf die Bestrahlung zurückführten. Dagegen faßten sie ebenfalls beobachtete Gefäßveränderungen, wie Hyalinose und Mediahypertrophie als sekundäre Schäden auf. Während die Gefäßveränderung unseren Befunden entsprechen dürfte, wurden die Beobachtungen an den Ganglien- und Makrogliazellen anderweitig nie erhoben, was O'CONNEL und BRUNSWIG damit erklären, daß auf dem Kontinent die Gehirne in der Regel erst 24 Stunden nach dem Tode entfernt würden. Dadurch wären die von ihnen beschriebenen Pigmentdegenerationen nicht mehr nachweisbar. Hierzu ist festzustellen, daß SCHOLZ die Gehirne seiner bestrahlten Hunde gleich nach der Tötung fixierte und bei Anwendung subtilster Technik niemals Entsprechendes gesehen hat. Wir haben, um den Einwand der angloamerikanischen Autoren zu berücksichtigen, ihre Färbemethoden bei einem Gehirn (Fall 4) angewandt, das 7 Stunden nach dem Tode in Formol eingelegt worden

war. Auch hierbei sahen wir die besprochenen Ganglien- und Gliazellveränderungen nicht.

D. Zur Pathogenese der Röntgenspätschädigung.

Wie läßt sich nun das Zustandekommen der als Spätschädigung bezeichneten Mesenchymerkrankung erklären? RICKER versuchte diese Frage experimentell zu lösen. Er ließ stunden- und tagelang bis zu 150 mg Mesothorium auf das Kaninchenohr einwirken. Wenige Tage später sah er im Bestrahlungsgebiet enorme capilläre Stasen, fluxonale Hyperämien, Plasmaaustritte und Blutungen, aber keine Zellveränderungen. Diese Kreislaufstörungen, die nach Denervierung in verstärktem Maße auftraten, führten innerhalb weniger Wochen zur Nekrose. RICKER hat daher den Angriffspunkt der biologischen Strahlenwirkung ausschließlich ins Gefäßnervensystem verlegt und alle cellulären Veränderungen durch Kreislaufstörungen und deren Folgen erklärt. KALBFLEISCH schließt sich dieser Meinung rückhaltlos an. Auch SCHOLZ deutet die bei jungen Hunden beobachteten fokalen Nekrosen in derselben Weise. GABRIEL konnte eine derartige Auffassung stützen, indem er bewies, daß die vegetativen Nervenfasern ungleich strahlenempfindlicher sind als diejenigen des bekannteren sehr resistenten Zentralnervensystems.

Lassen sich aber die von MARKIEWICZ, SCHOLZ und HSÜ, KALBFLEISCH und uns beschriebenen Spätschädigungen des Gehirns mit dieser Theorie erklären? Versuchen wir, die Veränderungen im Längsschnitt zu erfassen, so beginnen sie zunächst einmal in proliferativen Vorgängen am Mesenchym mit der Tendenz zur narbigen Verödung. Die Meningen werden verdickt, die Blutgefäße erfahren eine Zunahme an kollagenem Bindegewebe. Diese Fibrosen werden dann zellarm. Später werden die Gefäße mit plasmatischen, aus dem Blut stammenden Massen durchtränkt, die schließlich ins Gewebe infiltrieren und dort gerinnend das umflossene Gewebe der Nekrose zuführen. Zu diesem Zeitpunkt besteht bereits eine weitgehende mesenchymale Insuffizienz, die sich im Fehlen proliferativer Reaktionen auf diese schwere Schrankenstörung äußert. Daß die mesenchymale Erkrankung schließlich zu allen möglichen deletären Folgen am ektodermalen Gewebe führen muß, liegt auf der Hand. Trotzdem wirkt sich die Bestrahlung, wenigstens vom morphologischen Standpunkt, in erster Linie auf das Mesenchym aus, womit es nach dem Gesetz von BERGONIÉ und TRINBONDEAU den undifferenziertesten Hirnbestandteil trifft. Daß bei alldem Kreislaufstörungen im Spiel sind, versteht sich von selbst. Bei welchem Prozeß traten diese nicht auf?

Trötzdem sind wir überzeugt, daß der von RICKER an seinen hervorragenden Untersuchungen aufgezeichnete Wirkungsmechanismus nur

für die von ihm gewählte Versuchsanordnung eine absolute Gültigkeit besitzt. Hingegen möchten wir für unsere Fälle die alleinige Bedeutung von Kreislaufstörungen beim Zustandekommen der Spätschädigung, bestreiten. Gerade das Gehirn bietet uns ausgezeichnete Möglichkeiten diese Fragen zu studieren. SPIELMEYER und SCHOLZ haben an diesem Organ die Wirkungen örtlicher funktioneller Kreislaufstörungen auf das Gewebe eingehend zu klären versucht. Durch die in ihrem Bereich auftretenden Hypoxydosen verfallen in der Regel zuerst die Ganglienzellen, dann Oligodendro- und Makroglia und schließlich die Hortega-Zellen der Nekrose. Mesenchymales Gewebe wird bekanntlich erst zuletzt geschädigt. Damit bestehen bei der Spätschädigung gerade umgekehrte Verhältnisse, weshalb ihr ein anderes Wirkungsprinzip zugrunde liegen muß. Hier bieten sich nun die Befunde an, die uns die moderne Strahlenbiologie liefert.

Nach ihren Untersuchungen, die in der Hauptsache an einfachsten biologischen Objekten, Bakterien, Einzellern, Eiern und Gewebskulturen durchgeführt wurden, ergibt sich, daß eine direkte Strahlenwirkung auf die Einzelzelle besteht. Diese ist wahrscheinlich in dem Zellkern zu lokalisieren und ruft 1. Aufhebung der Teilungsfähigkeit, 2. Genmutationen und 3. in gewissen Fällen bei rasch sich teilenden Zellen Abtötung hervor (CROWTHER). Dabei ergibt sich eine einfache Dosisproportionalität (TIMOFFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER), d. h. die Wirkung ist bei gleichem Objekt von der Dosis, nicht aber von der Art der Bestrahlung (Fraktionierung oder Protrahierung) abhängig. Selbstverständlich benötigen verschiedene Objekte auch ganz unterschiedliche Strahlendosen zur Erzielung gleicher Effekte. Es gibt also strahlensensible und -resistente Zellen, eine Tatsache, die empirisch seit langem bekannt ist.

Wenn auch eine Übertragung der Verhältnisse bei Einzellern auf das Gewebe mit seiner Blutgefäßversorgung, Innervation und Funktionsteilung nicht ohne weiteres statthaft ist, so darf doch angenommen werden, daß die Strahlenwirkung auf die Einzelzelle auch im Gewebsverband bestehen bleibt. Dies ist von PFUHL und KÜHTZ bewiesen. Jene Autoren sahen nach Bestrahlung mit 1 HED das Auftreten atypischer Mitosen im Kaninchengebindegewebe. Somit dürften wir auch im Gehirngewebe eine direkte Strahlenwirkung auf die Zellen annehmen. Diese erstreckt sich ganz vornehmlich auf das strahlenempfindliche Mesenchym.

Demnach kann man sich bei der Strahlenwirkung die Vorgänge folgendermaßen vorstellen: Bestrahlung führt unter anderem zu Permeabilitätsstörungen (RACHMANOW, zitiert nach SCHOLZ). Als Antwort erfolgt eine proliferative Reaktion des Gefäßbindegewebes. Infolge der direkten Strahlenwirkung auf die Mesenchymzellen erschöpft sich deren

Reaktionsvermögen jedoch nach einiger Zeit. So sehen wir bei den sehr viel schwereren Schrankenstörungen der Spätschädigung und auch bei Tumornekrosen das Bindegewebe späterhin völlig inaktiv und reaktionslos.

Eine solche Betrachtungsweise wird unseren Befunden weitgehender gerecht, wenn sie auch nicht bis in die verborgensten Winkel des Geschehens leuchtet. So ergibt sich die Strahlenempfindlichkeit schnell wachsender Tumoren aus der Häufigkeit der Teilungsvorgänge ihrer Zellen und dem raschen Wachstum der Gefäße, ebenso wie sich die Sensibilität des heranwachsenden Gehirns und das vorzugsweise Erkranken der Tumorgefäße aus ihrem Zustand der Proliferation ableiten läßt. Auch die jahrelange Latenzzeit zwischen Bestrahlung und Beginn der Gefäßschäden erklärt sich ohne weiteres aus der zunächst potentiellen Strahlenschädigung der Mesenchymzellen, die erst manifest wird, wenn die Zelle sich teilen soll. Die RICKERSche Theorie vermag diesen Vorgang nur durch die Hinzuziehung einer neuen Hypothese verständlich zu machen, und zwar bedient sich KALBFLEISCH des von SPERANSKY beobachteten Reizverzuges. Demnach soll ein einmal gesetzter Reiz am Strombahnervensystem unter besonderen Bedingungen erst nach Jahren wirksam werden. Daß diese Bedingungen bei der Spätschädigung immer so präzise auftreten sollen, ist schwer einzusehen.

Abschließend ist nicht zu vergessen, daß die Dinge hier hypothetisch dargestellt werden. Sicher ist der Vorgang der Spätschädigung ein komplexer. Man nimmt an, daß die Strahlung durch Ionisationen und Erzeugung schneller Elektronen auf die Zelle übertragen wird (Treffertheorie). Ionenverschiebungen spielen andererseits aber auch bei der Reizleitung in der Nervenfaser eine Rolle. So darf man eine Strahleneinwirkung über das Strombahnervensystem auch wiederum nicht ganz von der Hand weisen. Fest steht aber, daß bei fraktionierter Bestrahlung, bei der erheblich höhere Dosen gegeben werden können, die Wirkung auf die Einzelzelle erhöht, die auf das Strombahnervensystem herabgemindert wird.

Es soll nicht versäumt werden, darauf hinzuweisen, daß WASSERMANN und HEINECKE schon 1914 an Kulturen des Mäusecarcinoms Bestrahlungversuche durchführten und zur Erklärung der erhobenen Befunde ähnliche Gedanken wie wir vertreten haben. Mangels exakter strahlenbiologischer Befunde waren aber ihre Überlegungen nicht ausreichend genug zu beweisen. So konnte RICKER die Richtigkeit ihrer Ansichten völlig bestreiten, indem er seine Untersuchungsbefunde dagegenstellte.

Zusammenfassung.

1. Es wird über die histologische Untersuchung von 15 tumorbestrahlten Gehirnen berichtet.

2. Bei 7 Fällen, die Bestrahlungen mit 800—5000 r um 1—6 Wochen überlebten, konnten morphologisch keine sicher von der Bestrahlung abhängigen Veränderungen des Hirngewebes gefunden werden. Insbesondere wurde die von SCHOLZ an Hunden beobachtete Frühreaktion vermißt. Dies wird auf die Fraktionierung der Bestrahlung zurückgeführt.

3. Unter 8 Fällen, die eine Bestrahlung mit 1200—6200 r um 5 Monate bis zu fast 6 Jahren überlebt hatten, fand sich nur einmal eine Spätschädigung. Diese war auf einen hühnereigroßen Bezirk, der dem Ort der stärksten Strahlenwirkung entsprach, beschränkt. Das histologische Bild war dasselbe wie bei den bisher bekanntgewordenen Fällen. Die durch den Tumor verursachte Gewebsveränderung übertraigte das Gebiet der Röntgenschädigung bei weitem, so daß letztere keine überragende klinische Bedeutung haben dürfte. Dieser Patient hatte eine Bestrahlung von 6000 r um $3\frac{1}{4}$ Jahre überlebt.

4. Die Spätschädigung ist ein auf das Mesenchym beschränkter, fortschreitender Prozeß. Er führt zu regressiven Veränderungen des Stromas. Die Gefäße werden von plasmatischen Massen durchtränkt, die ins Gewebe ausfließen und dort gerinnend plasmatische Infiltrationsnekrosen hervorrufen (kolloide Degeneration von MARKIEWICZ). Bei diesen Vorgängen wird eine mesenchymale Reaktion vermißt. Kernarme Fibrosen, Diapedese- und Rhesisblutungen runden das Bild der Spätschädigung ab. Das nervöse Parenchym hingegen wird nur sekundär, durch Tumorwachstum und die Röntgengefäßschäden in Mitteidenschaft gezogen. Auch die Glia scheint sehr strahlenresistent zu sein.

5. Bei den übrigen Fällen waren analoge Veränderungen lediglich im Tumorbereich, teilweise nur in einzelnen Phasen zu erkennen, woraus auf eine größere Strahlensensibilität der Tumorgefäße geschlossen wird.

6. Die Befunde eines Gehirns, das fast 6 Jahre zuvor mit knapp 4000 r bestrahlt worden war, und im Gegensatz zu den anderen Beobachtungen ein völlig normales Verhalten des Mesenchyms zeigte, lassen daran denken, daß diese Dosis für das Mesenchym noch ohne Schädigung verträglich ist.

7. Die von angloamerikanischen Autoren erhobenen Befunde, daß bei Tumorbestrahlungen primäre Ganglien- und Gliazellveränderungen auftreten, konnten nicht bestätigt werden.

8. Unter Heranziehung der modernen strahlenbiologischen Untersuchungsergebnisse wird versucht, die Strahlenwirkung am Gehirn zum Teil auf eine direkte Schädigung der Mesenchymzellen zurückzuführen, was die erhobenen Befunde besser erklärt. Die RICKERSche Kreislaufschadentheorie wird nicht als alleinige Ursache der Spätschädigung, wohl aber als einer ihrer Faktoren erkannt.

Nachtrag bei der Korrektur. Erst nach Drucklegung der vorliegenden Untersuchung wurde uns die Arbeit von J. PENNYBAKER und D. S. RUSSEL [J. of Neur. 11 (1948)] bekannt. An 5 röntgenbestrahlten Gehirnen haben sie dieselben histologischen Veränderungen, wie wir im Fall 14, beschrieben. Ihre Beobachtungen hinsichtlich Lokalisation der Strahlenschäden und Beobachtungszeit stimmen mit den unseren überein, wogegen die beiden Autoren die Gefahr einer Spätschädigung sehr viel höher einschätzen.

Literatur.

- BAILEY, P., u. A. BRUNSCHWIG: Z. Neur. 161 (1938). — BASSET, R. C., and K. LÖWENBERG: J. Neuropath. 7 (1947). — BODECHTEL, G., u. G. DÖRING: Z. Neur. 161 (1938). — CROWTHER, J. A.: Strahlenther. 62 (1938). — DÖRING, G.: Dtsh. Z. Nervenhk. 149 (1939). — DRUCKMANN, P.: Strahlenther. 33 (1925). — GABRIEL, G.: Strahlenther. 34 (1925). — HEINECKE, H.: Dtsh. med. Wschr. 1914. Zit. nach RICKER. — JACOB, H.: Z. Neur. 168 (1940). — KALBFLEISCH, H.: Strahlenther. 76 (1946). — LUNDT: Strahlenther. 66 (1939). — LYMAN, R. S.: P. S. KUPALOW and W. SCHOLZ: Arch. Neur. (Am.) 29 (1933). — MARKIEWICZ, T.: Z. Neur. 152 (1935); 159 (1937). — O'CONNEL, E. A., and A. BRUNSCHWIG: Brain 60 (1937). — OSTERTAG, B.: Pathologie der raumfordernden Prozesse. Stuttgart 1941. — RICKER, C.: Strahlenther. 5 (1915). — SCHÄFER, E., u. E. KROMBACH: Strahlenther. 64 (1939). — SCHOLZ, W.: Z. Neur. 150 (1934). — Klin. Wschr. 1935. — Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. 181 (1948). — SCHOLZ, W., and Y. K. HSÜ: Arch. Neur. (Am.) 40 (1938). — TARLOV, I. M.: Arch. Neur. (Am.) 38 (1937). — TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W., u. K. G. ZIMMER: Das Trefferprinzip in der Biologie. Leipzig 1947. — WARREN, S., and SPENCER: Amer. J. Roentgenol. 43 (1940). — Ref. Zbl. Radiol. 32 (1941). — WASSERMANN, A. v.: Dtsh. med. Wschr. 1914. Zit. nach RICKER. — ZUPPINGER, A.: Strahlenther. 70 (1943).

Dr. med. WOLFGANG ZEMAN, (24a) Hamburg 20, Neurolog. Univ.-Klinik.