

Strahlenschäden des Nervensystems* **

Von

WOLFGANG ZEMAN

Mit 7 Textabbildungen

(*Ein gegangen am 15. Juli 1964*)

Als SCHOLZ vor nunmehr 3 Jahrzehnten seine grundlegenden Studien über die Strahlenschädigung des Gehirns durchführte, war das noch eine Pionierleistung. Nur in wenigen wissenschaftlichen Instituten wurde damals auf dem Gebiete der Strahlenneurobiologie gearbeitet. Die These von der geringen Strahlenempfindlichkeit nervöser Strukturen (FLASKAMP 1930) war allgemein akzeptiert. Heute beschäftigen sich viele Neuropathologen mit der Wirkung ionisierender Strahlen auf das Nervengewebe, und die vier in den letzten beiden Jahren erschienenen Monographien zum Thema zeugen von der Emsigkeit der gegenwärtigen Forschergeneration. Eine kritische Auswertung, der zahlreichen, heute vorliegenden Daten läßt erkennen, daß die von SCHOLZ an Hand von 20 bestrahlten Hundehirnen entwickelten Vorstellungen auch jetzt noch Gültigkeit besitzen. Allerdings haben technische Neuerungen auf dem Gebiete der Strahlenquellen und der Registrierung physiologischer Vorgänge auch zu neuen Entwicklungen geführt, die weiter unten zum Teil besprochen werden.

Das Verdienst von SCHOLZ um die Kenntnis der zentralnervösen Strahlenschädigung kann in drei Punkten zusammengefaßt werden:

1. Relativ hohe Radiovulnerabilität des Gefäßapparates; damit Postulierung einer *selektiven Sensibilität*.
2. Auftreten temporärer exsudativer Erscheinungen wenige Wochen nach Bestrahlung; sogenannte Frühreaktion.
3. Auftreten der eigentlichen Strahlenschädigung nach längerer Latenzzeit; sogenannte *Spätschädigung*.

Um diese Thesen im richtigen Lichte zu sehen, muß man bedenken, daß die damals zur Verfügung stehenden Strahlenquellen heute so gut wie nicht mehr im Gebrauch sind. Um einen definitiven Strahlenschaden zu erzeugen, mußte GOTTHARDT die von SCHOLZ untersuchten Hunde noch 4—6 Std lang bestrahlen; moderne Geräte können dieselbe Dosis in wenigen Minuten liefern. Wie man aus experimentellen Unter-

* Herrn Prof. Dr. W. SCHOLZ, meinem verehrten Lehrer, in Dankbarkeit zu seinem 75. Geburtstag gewidmet.

** Mit Unterstützung des U.S. P.H.S. Grant NB 02690-05.

suchungen gelernt hat, so wird die Gewebsreaktion bis zu einem gewissen Grad von der *Dosisleistung* bestimmt. Diese Abhängigkeit deutet auf eine Beteiligung von reparativen und von Erholungsvorgängen am Zustandekommen des Gewebsschadens, höchstwahrscheinlich im Rahmen cellularer Mechanismen. Als spezielle Beispiele zitieren wir die Studien von HICKS u. Mitarb. (1958) über die Körnerzellnekrose des Kleinhirns,

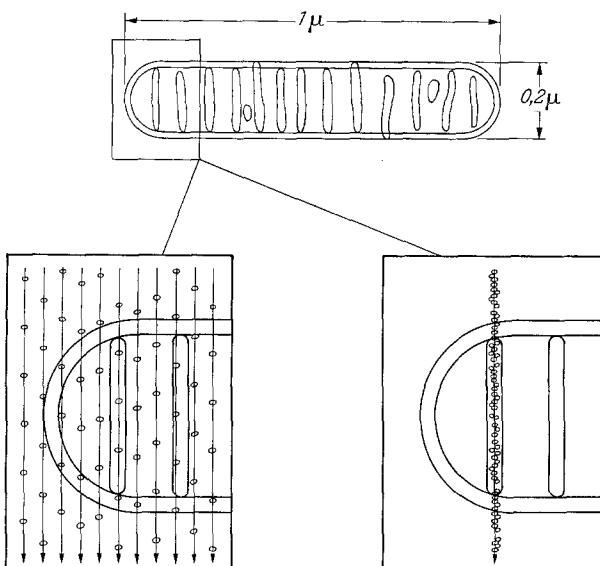


Abb. 1. Schematische Verteilung der Ionisationsvorgänge in einem Mitochondrion bei verschiedener Ionisationsdichte. Unter der Annahme, daß das „Präparat“ $0,06\text{ }\mu$ dick ist, entspricht die Absorption 1000 rad. Links 550 KeV, rechts 40 KeV Röntgenstrahlen

und die radiogene Rückenmarksnekrose beim Affen (MC LAURIN u. Mitarb. 1955; BALLEY 1962).

Ein weiterer Unterschied zwischen den damaligen und den heutigen Strahlenquellen liegt in der *Ionisationsdichte* der emittierten Strahlen. Die biologische Bedeutung dieser Größe wurde erstmalig von ZIRKLE (1935) erkannt und ist im angloamerikanischen Schrifttum als „*linear energy transfer*“ (LET) bezeichnet. Abb. 1 stellt graphisch dar, wie die Ionisationsdichte die biologische Wirkung bestimmt. Man darf sagen, daß die Ionisationsdichte der radiobiologischen Wirksamkeit innerhalb eines gewissen Rahmens proportional ist. So läßt sich z. B. erklären, daß eine Nahbestrahlung der Kopfhaut mit relativ dicht ionisierenden Röntgenstrahlen zu einer oberflächlichen Hirnrindennekrose führen kann, auch wenn die eingestrahlte Dosis, wie z. B. im Falle 1 von BOELLAARD u. JACOBY (1962), mit 2000 rad relativ gering war.

Die Beziehungen zwischen den physikalischen Größen der Strahlung, vor allem Dosis, Dosisleistung und Ionisationsdichte, und der Gewebsreaktion sind äußerst kompliziert, zum großen Teil auch noch gar nicht erforscht. Die Radiobiologie, die sich mit den Bestrahlungsfolgen an einzelligen Lebewesen und an Zellkulturen befaßt, hat aber sehr befriedigend auf die Radiopathologie gewirkt, so daß in letzter Zeit auch im bestrahlten Gewebsverband cellulären Veränderungen mehr Beachtung geschenkt worden ist. Hier sind vor allem die Untersuchungen von BROWNSON u. Mitarb. (1961–1963) zu nennen, die ergeben haben, daß selbst geringe Dosen, in der Größenordnung von 100–500 rad, zur akuten Strahlennekrose vereinzelter Zellen, vorwiegend von Oligodendrocyten, führen. Das Nervengewebe kann aber diesen Verlust ohne weiteres ertragen. Die Erklärung für diese disseminierten Zellausfälle liegt in der diskontinuierlichen, statistisch zufälligen Verteilung der Energieabsorption, die einer Poisson-Verteilung folgt (DESSAUER 1922). So ist es möglich, daß ein absolut lebenswichtiger Teil der Zelle zufällig getroffen wurde.

Diese Betrachtungen laufen darauf hinaus, daß man, um die Gesamtreaktion des Gewebes zu verstehen, die cellulären Reaktionen im einzelnen betrachten muß. Um dann zur Synthese vorzudringen, ist es nötig, die biologischen Abhängigkeiten der verschiedenen Zellen voneinander zu erfassen. Im Rahmen dieser Arbeit würde es zu weit führen, auf alle die recht verwickelten Beziehungen einzugehen; SCHOLZ (1934) hat bereits mit dem Nachweis der selektiven Gefäßwandschädigung die Entwicklung ins Rollen gebracht. Die selektive Markschädigung, zuerst von ARNOLD u. Mitarb. (1954) erkannt, kann auch nur von der Cytologie her verstanden werden. Sie ist Ausdruck einer strahlenbedingten Insuffizienz der Markscheidenglia. Ich konnte am bestrahlten Rückenmark der Ratte zeigen, daß es Wochen vor Ausbildung der eigentlichen Spätschädigung zu erheblichen Störungen im Nucleinsäurestoffwechsel kommt: Oligodendrocyten und Gefäßwandendothelien vermehren sich stark (Abb. 2) und die relative Zahl der Mitosen steigt steil an (Abb. 3). Gleichzeitig erfährt die Aufnahme von Cytidin in den bestrahlten Zellen eine rapide Beschleunigung. Erhebliche Verschiebungen in der Aktivität oxydatischer Enzyme in den Zellen mit gestörtem Nucleinsäurestoffwechsel deuten auf schwere Funktionsstörungen dieser Elemente. Erst wenn ein gewisser, allerdings quantitativ nicht erfaßter Prozentsatz der Zellen funktionell inkompetent wird, kommt es zur Ausbildung der Gewebsnekrose im Sinne der Spätschädigung, und zwar innerhalb von wenigen

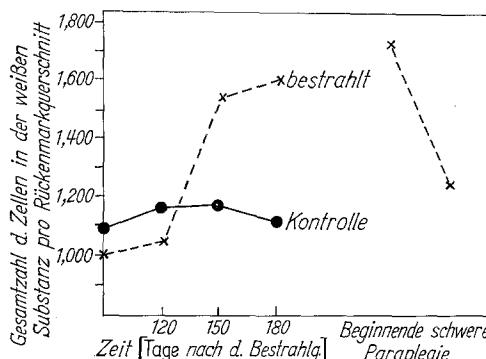


Abb. 2. Zellzahlen pro Rückenmarksquerschnitt bei der mit 3500 rad bestrahlten Ratte

Tagen. An dieser Entwicklung kann der Gefäßapparat beteiligt sein, doch kommt es auch ohne nachweisbare vasculäre Schäden zum Parenchymtod.

Die Strahlenempfindlichkeit der Zelle ist nicht nur eine Funktion der physikalischen Größen der Strahlung, sie ist in gleichem Maße von den Eigenschaften der Zelle selbst bestimmt. Das Gesetz von BERGONIÉ u. TRIBONDEAU (1906), das die Strahlenempfindlichkeit der Zelle zu ihrem karyokinetischen Werdegang, ihrer reproduzierenden Kraft und zu ihrer Morphologie und Funktion in Beziehung setzt, gilt auch heute noch. Da die Gefäßendothelien unter den Ele-

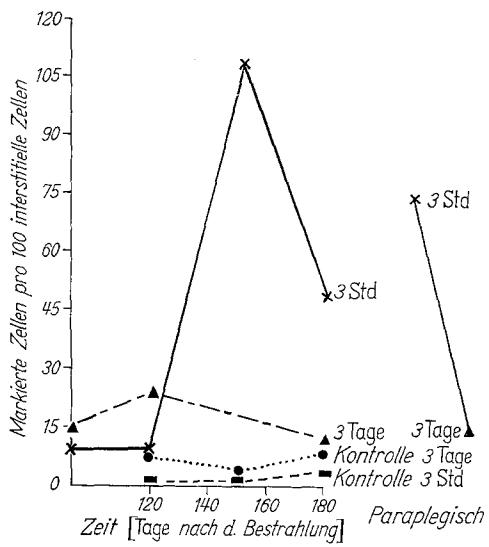


Abb. 3

Abb. 3. Rückenmark der Ratte nach einmaliger Dosis von 3500 rad. Zahl der mit Thymidin- H_3 markierten Zellen

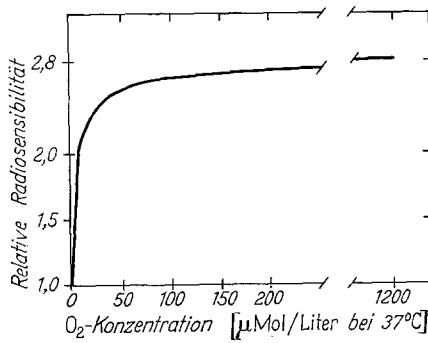


Abb. 4

Abb. 4. Graphische Darstellung des Sauerstoffeffektes, stark schematisch

menten des Nervengewebes die höchste Mauserungsrate aufweisen (NOETZEL u. ROX 1964), ist es verständlich, daß Blutgefäße eine relativ hohe Strahlenempfindlichkeit besitzen. Die neuroektodermalen Zellen sind dagegen mitotisch wenig oder gar nicht aktiv, so daß Mitosegebundene Zellschäden von Nervenzellen keine, und solche der Neuroglia nur wenig Bedeutung haben.

In neuerer Zeit hat sich gezeigt, daß noch andere zelleigene Faktoren die Radiovulnerabilität bestimmen. Vor allem ist hier die Konzentration des freien Sauerstoffs zu nennen, dessen synergistischer Einfluß auf die biologische Strahlenwirkung bereits 1921 von HOLTHUSEN erkannt wurde. Dieser sogenannte *Sauerstoffeffekt* wurde aber erst in den 50iger Jahren von GRAY u. Mitarb. (1953) und von ALPER u. HOWARD-FLANDERS (1956) wissenschaftlich fundiert. Wie die Kurve in Abb. 4 zeigt, so sind es vor allem Änderungen in den relativ niedrigen Druckbereichen, die die

Strahlenempfindlichkeit modifizieren. Auf Grund der Sauerstoffdruckmessungen im Hirngewebe von DAVIES u. BRONK (1957) und der Bestimmung der Sauerstoffsättigung der Mitochondrien durch ELLIOT u. HENRY (1946) und BÄNDER u. KIESE (1955), sowie durch die theoretischen Überlegungen von THEWS (1963) ist es wahrscheinlich, daß die intracellulären Sauerstoffpartialdrucke im Nervengewebe gerade in dem

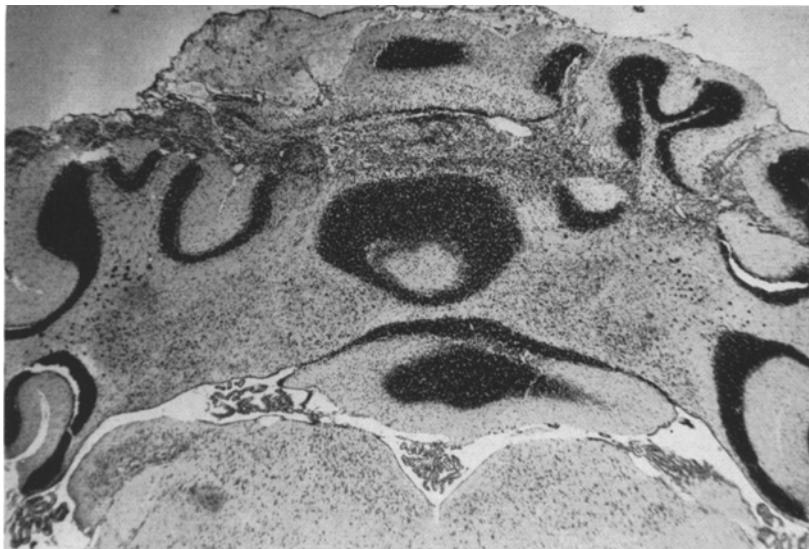


Abb. 5. Kleinhirn der Maus, 10 Tage nach Bestrahlung mit 20 MeV Deuteronen, Oberflächendosis 10000 rad. In der Tiefe des Gewebes wurden etwa 40000 rad absorbiert. Hier ist das Gewebe akut nekrotisch. Links im Bild der Colliculus posterior, der ebenfalls nekrotisch ist, obwohl er nur der Oberflächendosis ausgesetzt war

Bereich liegen, in dem die Sauerstoffwirkung durch kleine Druckänderungen erheblich modifiziert wird.

Beobachtungen, die diese Annahme stützen, liegen zwar vor, doch ist die Beweisführung zur Zeit noch rein deduktiv. Zunächst kann man schließen, daß die Relation zwischen Sauerstoffkonzentration und radiobiologischer Wirksamkeit wiederum die Gefäßwandzelle benachteiligt, da sie den höchsten Sauerstoffdrucken ausgesetzt ist, wogegen die neuronalen Perikarya sozusagen am Fuße des Sauerstoffgefäßes liegen. Eine Reihe von Befunden rechtfertigen die Annahme, daß die Capillardichte der Sauerstoffzufuhr, die Succinodehydrogenaseaktivität aber dem Sauerstoffverbrauch proportional ist. Setzt man diese beiden Größen für umschriebene Hirngebiete miteinander in Beziehung, dann läßt sich die relative Höhe des örtlichen Sauerstoffdruckes abschätzen. Ganz besonders hohe Durchblutungsraten wurden in den Nuclei paraventriculares und supraoptici des Hypothalamus (CRAIGIE 1940) und im Kern des colliculus posterior (KETY 1963) bei Ratten und Katzen gemessen. Dagegen ist die Aktivität der Bernsteinsäuredehydrogenase nicht besonders groß, so daß man annehmen kann, daß die Sauerstoffpartialdrucke in diesen Gebieten relativ hoch sind. Tatsächlich sind, wenigstens beim Versuchs-

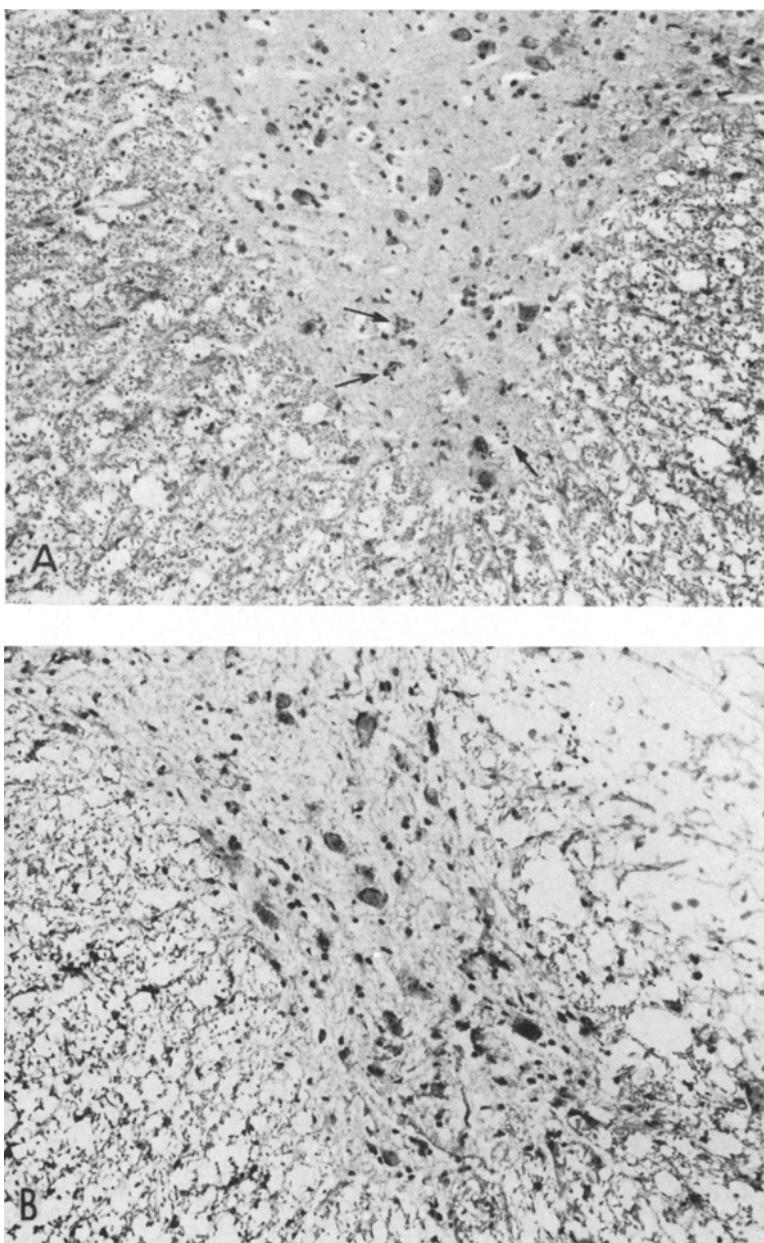


Abb. 6. A Eigenartige Vorderhornzelläsionen bei einer Ratte, die in einer 100%igen Sauerstoffatmosphäre bestrahlt worden war; B Das Kontrolltier zeigt eine schwere Schädigung der weißen Substanz, die Vorderhornzellen sind geschwollen, aber besser erhalten als in A.

tier, diese topistischen Einheiten außerordentlich radiovulnerabel, wie z.B. Abb. 5 zeigt und wie es von ARNOLD am Hypothalamus des Affen nachgewiesen wurde. Diese Überlegungen sind jedoch rein hypothetisch, da der Sauerstoffdruck in den hier besprochenen Gebieten noch nicht gemessen wurde. Ich habe einige Ratten, die 20 min lang mit 99%igem Sauerstoff beatmet worden waren, unter Sauerstoffbeatmung über dem Rückenmark bestrahlt. Diese Tiere zeigten, im Gegensatz zu in Luft bestrahlten Kontrollen, eigenartige Veränderungen der Vorderhornzellen und zwar nach einer Latenz, nach der die typische Vorderseitenstrangnekrose noch nicht eingetreten war (Abb. 6). Es war also zu einer Verwischung der Selektivität für die weiße Substanz gekommen, die sowohl im Rückenmark (Abb. 7)

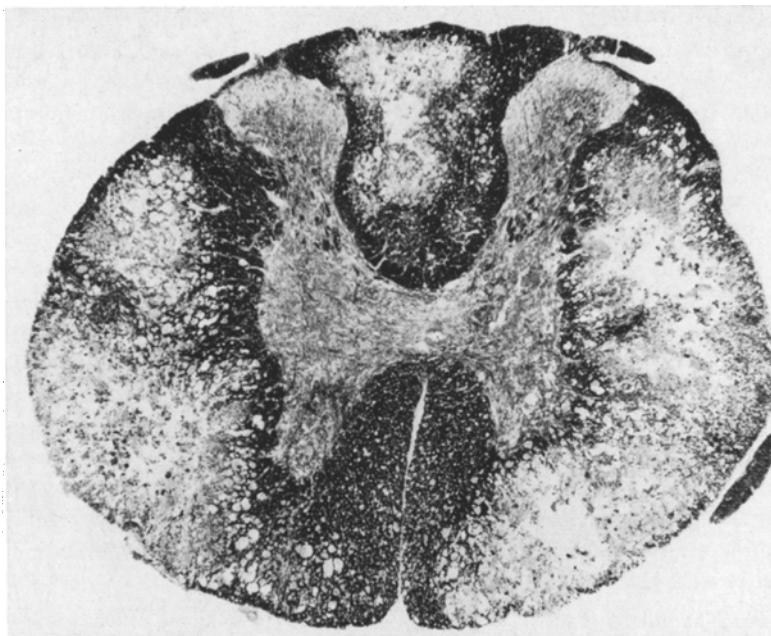


Abb. 7. Typische Myelomalacie des Rattenrückenmarks nach Bestrahlung mit 3500 rad Einzeldosis

als auch im Hirnstamm sehr eindrucksvoll ist. Obwohl der örtliche Sauerstoffdruck auch in diesem Experiment nicht gemessen wurde, so bekräftigen die Ergebnisse doch die Annahme, daß die selektive Markschädigung wenigstens zum Teil auf relativ hohen örtlichen Sauerstoffdrucken beruht. Diese Selektivität wurde übrigens schon von SCHOLZ (1935) beobachtet und auch abgebildet, aber falsch interpretiert. Ich habe denselben Fehler wiederholt, wofür ich mit Recht von ZÜLCH (1960) gerügt wurde.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die verschiedenen Faktoren, die zur Spätschädigung führen, wesentlich komplizierter und vielseitiger sind, als ursprünglich angenommen worden war. Die Dynamik des Prozesses läßt sich am besten von den cellulären Reaktionen her verstehen. Die Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Zellgattungen

hängt von ihren biologischen Eigenschaften und von den örtlichen Sauerstoffpartialdrucken ab. Auf Grund der ungleichen Verteilung der Energieabsorption kommt es nach Anwendung therapeutischer Dosen zum akuten Zelltod vereinzelter Elemente, dem aber praktisch keine Bedeutung zukommt. Die übrigen Zellen sind großenteils geschädigt, nur wenige bleiben unversehrt. Die geschädigten Zellen können tag- bis jahrelang normal funktionieren, der Schaden ist also nur ein potentieller. Die potentiell verletzten Zellen können entweder genesen, sie können biologisch inkompetent werden oder aber sie sterben nach einer gewissen Latenzzeit, deren Länge wohl durch die Mauserungsrate bestimmt ist. Die potentiellen Zellschäden sind in den meisten Fällen Ausdruck einer Mutation. Nach Untersuchungen von MULLER (1963) handelt es sich hauptsächlich um Chromosomenbrüche und ähnliche massive Defekte, weniger um Punktmutationen.

Sowohl potentielle als auch aktuelle Zellschäden führen natürlich zu einer Reihe von sekundären Prozessen. Störungen der Bluthirnschranke als Ausdruck einer Endothelschädigung und Entmarkung als Zeichen der Gliainsuffizienz sind hinreichend bekannt. Darüber hinaus aber besteht die Möglichkeit der Isoimmunisierung, wie sie von KAHR (1956), von ZÜLCH (1963) und anderen wiederholt postuliert wurde, und schließlich muß auch die Malignisierung des bestrahlten Gewebes in Betracht gezogen werden. Da aber, wie wiederholt bemerkt wurde, die Gefäßwandzellen von allen Elementen des Nervensystems die höchste Strahlenvulnerabilität besitzen und da Strahlenschäden nach rein statistischen Gesetzen ablaufen, bleibt der Gefäßwandschaden nach wie vor im Mittelpunkt der Pathogenese der Spätschädigung. Strahlenbedingte Gefäßveränderungen sind natürlich in den Grisea mit ihrer hohen Gefäßdichte ganz besonders auffällig.

Dasselbe gilt hinsichtlich der Niere, wo MEIER u. CASARETT (1963) ebenfalls das Prinzip der Gefäßwandschädigung unterstrichen haben. In der weißen Substanz des Hirngewebes ist die Gefäßdichte gering und der Sauerstoffverbrauch nicht besonders hoch. Die Gliazellen haben im allgemeinen denselben Sauerstoffdruck wie die Endothelien, denen sie ja direkt anliegen. Daher herrschen hier Verhältnisse, die eine mehr oder weniger reine Markschädigung ermöglichen, wie sie ja auch in der Human- sowie der experimentellen Pathologie oft genug beobachtet wird.

Es ist sehr bemerkenswert, daß durch geeignete Manipulationen die potentielle Zellschädigung in eine aktuelle umgewandelt werden kann. Nach allem was über diese Prozesse bekannt ist, scheint es, daß es sich dabei um rein spezifische Mechanismen handelt. So konnten ASSCHER u. ANSON (1962) zeigen, daß der nephrogene Hochdruck bei der Ratte das Bild der Rückenmarksspätnekrose ganz entscheidend abändert. Einmal führt die Hypertension zu einer Verkürzung der Latenzzeit um mehr als 75%: gleichzeitig setzt der Hochdruck die Toleranzdosis wesentlich herab, und schließlich wird das morphologische Substrat grundlegend verändert. Während die „normale“ Spätnekrose am Rückenmark der Ratte im wesentlichen als eine Degeneration der Vorderseitenstränge ohne besondere Gefäßkomponente imponiert,

fanden ASSCHER u. ANSON die von SCHOLZ beschriebenen plasmatischen Infiltrationsnekrosen und Gefäßwandverquellungen in den hypertonischen Tieren.

Diese Beobachtungen geben zum erstenmal einen Hinweis dafür, daß das Phänomen der *Strahlenidiosynkrasie* oder der individuellen Strahlenüberempfindlichkeit durch simultan bestehende Gefäßkrankheiten hervorgerufen werden kann. Weiterhin erhellen diese Befunde, warum man bei Kindern die typischen plasmatischen Gefäßwandverquellungen der Spätschädigung nicht finden kann.

Die hier aufgezeigte Dynamik gilt wohl allgemein für das Zentralnervensystem der Säugetiere, vielleicht sogar auch für das von Fischen und von anderen niederen Vertebraten. Das einmal bestrahlte zentralnervöse Gewebe bleibt den Rest der Lebenszeit geschädigt, wenn auch oftmals in einem nicht feststellbaren Maße, ganz im Gegensatz zu den Geweben, die sich rasch mausern, wie Darmepithel und Blut und letztlich auch Neoplasmen. Diese Gewebe stoßen die geschädigten Zellen im Rahmen der physiologischen Mauserung nach der Mitose ab, und nur die nicht permanent verletzten Zellen liefern dann neuen, genetisch gesunden Nachwuchs. Dasselbe spielt sich aber auch zum Teil an den Gefäßwandzellen des Zentralnervensystems ab. Daher findet man gar nicht so selten, daß vereinzelte Gefäße im Bereiche einer Spätnekrose noch ganz normal, besser wohl, wieder normal erscheinen (DIHLMANN u. Mitarb. 1961).

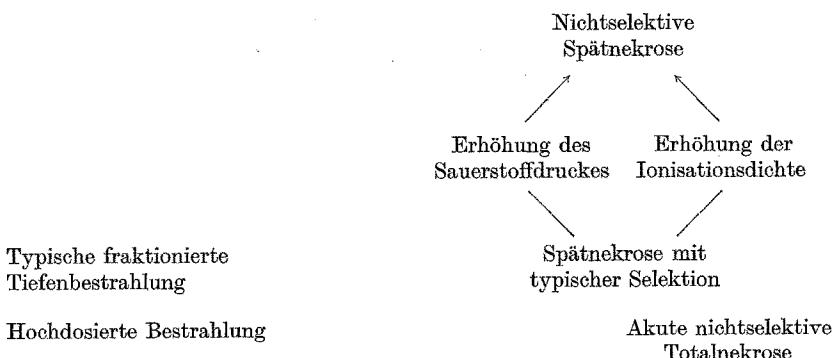
Wenn ich hier nichts von der Frühreaktion zu sagen habe, so deswegen, weil sie in der von SCHOLZ (1934—1935) beschriebenen Form eigentlich nie mehr wiedergefunden wurde. Ich habe in zahlreichen Fällen menschliches und tierexperimentelles zentralnervöses Gewebe kurze Zeit nach einer Bestrahlung untersucht und dabei niemals eine Frühreaktion gefunden, allerdings habe ich nie mit Hunden gearbeitet. Daher kann ich mich auch nicht der Meinung von ZÜLCH (1963) anschließen, daß der Spätnekrose eine „Frühreaktion in Form einer Art von Encephalitis“, als sogenannte erste Etappe vorausgehen muß.

Da, wie oben ausgeführt, über dem bestrahlten Nervengewebe, auf Grund seiner niedrigen Mauserungsrate, immer das Damoklesschwert der Spätschädigung schwebt, hat die moderne Strahlentherapie Methoden entwickelt, die diese Gefahr verhindern. Der leitende Gedanke ist die Strahlenabsorption auf das zu zerstörende Gewebe zu beschränken, oder zumindest die vom normalen Gewebe aufgenommene Energie wesentlich unter der Toleranzgrenze zu halten. In anderen Worten, es wird eine möglichst günstige Verteilung der Isodosen angestrebt. Von technischer Seite her kann dies durch Neutroneneinfang, durch die örtliche Applikation von geeigneten Radionukliden oder durch Bestrahlung mit beschleunigten schweren Teilchen erreicht werden. Allen drei Methoden ist eigen, daß relativ hohe Dosen auf genau umschriebenen Raum

in kurzer Zeit eingestrahlt werden können. Unter diesen Bedingungen wird ein hoher Prozentsatz der exponierten Zellen akut oder subakut getötet, wodurch natürlich die Möglichkeit einer Spätschädigung eliminiert ist. Die Synchronisierung des Zelltodes birgt aber andere Probleme; schwere exsudative Erscheinungen und massenhafter Anfall von Abbauprodukten können zu einem erheblichen perifokalen Ödem führen. Daher ist es oftmals notwendig, das Ausmaß der akuten Strahlennekrose zu begrenzen, oder aber, wie bereits von ZÜLCH (1960) vorgeschlagen, erst durch Tumorresektion eine innere Dekompression zu schaffen.

Die akute Strahlennekrose des Nervengewebes wurde experimentell von SCHÜMELFEDER (1962) und von SCHOLZ u. Mitarb. (1959) morphologisch erforscht. Hierbei kommt es immer zu einer Frühreaktion, zu schweren Permeabilitätsstörungen, die dann von einer entzündlichen Reaktion gefolgt sind. Im Gegensatz zum ursprünglichen Konzept von SCHOLZ (1934—1935) ist diese Reaktion nicht begrenzt. Im Gegenteil, gleichzeitig mit ihrer Manifestation lassen sich schon morphologische Veränderungen an der Glia und am nervösen Parenchym nachweisen. Es kommt zur cellulären Autolyse durch Aktivierung lysosomaler Hydrolasen (ZEMAN u. CURTIS 1962). Elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen von GOLDFEDER (1963) und von MONTGOMERY u. Mitarb. (1964) haben gezeigt, daß die akute Strahlennekrose auf eine Zerstörung cellulärer und subcellulärer Membranen zurückzuführen ist. Nach Abschluß der resorptiven Vorgänge resultiert in diesen Fällen ein scharf begrenzter, nicht vernarbter Gewebsdefekt (ZEMAN u. Mitarb. 1959), dessen mögliche Bedeutung für neurochirurgische Gewebsausschaltungen jüngst von VAN DYKE u. JANSSEN (1962) hervorgehoben worden ist.

Fassen wir zusammen, so läßt sich das Problem der Strahlenschädigung des Zentralnervensystems diagrammatisch wie folgt darstellen:



Individuelle Faktoren, wie Gattung, Alter, Geschlecht, Krankheitszustände usw. können die Morphologie der Spätnekrose modifizieren, wie bereits ausgeführt in spezifischer Form. Die akute Strahlennekrose dagegen ist von diesen Einflüssen unabhängig; sie ist lediglich eine Funktion der biologisch wirksamen eingestrahlten Energie.

Zusammenfassung

Die Gewebsschädigung durch ionisierende Strahlen ist letzten Endes das Resultat cellulärer Effekte. Diese gehorchen statistischen Gesetzen, sind aber vor allem durch die physikalischen Eigenschaften der Strahlung und die biologischen Eigenschaften der bestrahlten Zellen determiniert. Neben der absorbierten Energiemenge (Dosis), sind Dosisleistung und Ionisationsdichte (linear energy transfer) die wichtigsten physikalischen Größen, die die celluläre Reaktion entscheidend beeinflussen. Strahlen mit hoher *Ionisationsdichte*, wie z. B. Neutronen, führen meistens den akuten Tod der getroffenen Zellen herbei, allerdings ist die Energieverteilung dergestalt, daß bei geringen Dosen nur vereinzelte Zellen getroffen werden, so daß der Gewebsverband unter Umständen nicht kritisch gestört wird. Die *Dosisleistung* wirkt im wesentlichen über eine Modifizierung reparativer Zellvorgänge. Bei *hohen Dosen*, die mit hoher Leistung eingestrahlt werden, etwa 10 000 rad (10 min⁻¹) und darüber, kommt es zum akuten und subakuten Zellschaden, vorwiegend in der Form von cellulären und subcellulären Membranstörungen. Bei der therapeutischen Bestrahlung dagegen, ist der Schaden vor allem an die Nucleoproteine gebunden und wird in der Form von somatischen Mutationen wirksam.

Die Strahlenempfindlichkeit der Zellen folgt dem Gesetz von BERGONIÉ u. TRIBONDEAU. Demgemäß treten im reifenden Gewebe Strahlenschäden im allgemeinen als nicht-selektive disseminierte Zellnekrosen auf. Mit Abschluß der Zellreifung kommt es zur Ausbildung spezifischer cellulärer Radiovulnerabilitäten, die überwiegendermaßen chemisch bedingt sind. Nur die Gefäßwandzellen, und in geringem Maße die Oligodendrocyten, die auch im reifen Gehirn noch der Mauserung unterworfen sind, können durch mitotisch bedingte Strahlenschäden selektiv geschädigt werden. Als weiterer modifizierender Faktor ist der lokale Sauerstoffdruck zu nennen. Dieser ist am Gefäß selbst und in dessen unmittelbarer Umgebung am höchsten, wodurch wiederum eine Selektivität begünstigt wird. Zellmauserung und Sauerstoffdruckgefälle verleihen daher den Nervenzellkörpern, mit Ausnahme der Zellen gewisser Hypothalamuskerne, eine hohe Strahlenresistenz, wogegen dieselben Faktoren die Sensibilität des Gefäßapparates und der Markscheidenglia fördern. Außergewöhnliche Belastungen des Gefäßsystems, wie z. B. beim arteriellen Hochdruck oder bei degenerativen und altersbedingten Gefäßveränderungen, verstärken die Strahlenwirkung und können daher als eine der Ursachen einer individuell erhöhten Strahlensensibilität angesehen werden.

Das typische Bild der Strahlenspätschädigung ist demnach das Resultat einer physiologisch bedingten selektiven Strahlenvulnerabilität der Gefäßwandzellen und der Markscheidenglia im *reifen Gehirn*, deren

Schädigung eine metabolische Insuffizienz und sekundäre Beeinträchtigung der von ihnen abhängigen parenchymatösen Strukturen zur Folge hat. Umgekehrt führt die therapeutische Bestrahlung des *reifenden Nervengewebes* zum direkten Parenchymschaden, der allerdings regelmäßig mit einer cellulären Schädigung des Stützgewebes kombiniert ist. Die Spätschädigung kann durch Änderung des Sauerstoffdruckes und der Ionisationsdichte in gewissem Umfang modifiziert werden. Werden höhere Strahlungsenergien absorbiert, so kommt es zur akuten Schädigung von allen Zelltypen, *ohne Selektivität*; dieser Reaktionsmodus ist vorwiegend durch Membranstörungen an den bestrahlten Zellen bestimmt, somatische Mutationen spielen keine Rolle, und die Möglichkeiten einer Modifikation durch endogene und exogene Faktoren sind beschränkt: die akute Strahlenschädigung ist nicht selektiv. Zwischen diesen beiden Prototypen bestehen natürlich alle denkbaren Übergänge.

Literatur

ALPER, T., and P. HOWARD-FLANDERS: Role of oxygen in modifying the radiosensitivity of *E. coli* B. *Nature (Lond.)* **178**, 978—979 (1956).

ARNOLD, A.: Effects of X-irradiation on the hypothalamus: A possible explanation for the therapeutic benefits following X-irradiation of the hypophyseal region for pituitary dysfunction. *J. clin. Endocr.* **14**, 859—868 (1954).

— P. BAILEY, and J. S. LAUGHLIN: Effects of Betatron radiation on the brain of primates. *Neurology (Minneap.)* **4**, 165—178 (1954).

ASSCHER, A. W., and S. G. ANSON: Arterial hypertension and irradiation damage to the nervous system. *Lancet* **1962**, 1343—1346.

BÄNDER, A., u. M. KIESE: Die Wirkung des sauerstoffübertragenden Ferments in Mitochondrien aus Rattenlebern bei niedrigen Sauerstoffdrücken. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **224**, 312—321 (1955).

BAILEY, O. T.: Basic problems in the histopathology of radiation of the central nervous system. In: *Response of the Nervous System to Ionizing Radiation*, p. 165—189; T. J. HALEY and R. S. SNIDER (Eds.). New York: Academic Press, Inc. 1962.

BERGONIÉ, J., et L. TRIBONDEAU: Interprétation de quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **143**, 985—995 (1906).

BOELLAARD, J. W., u. W. JACOBY: Röntgenspätschäden des Gehirns. *Acta neurochir. (Wien)* **10**, 533—564 (1962).

BROWNSON, R. H.: Changes induced in the rat central nervous system following cumulative exposure to X-irradiation. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **20**, 205—218 (1961).

— D. B. SUTER, and D. A. DILLER: Acute brain damage induced by low dosage X-irradiation. *Neurology (Minneap.)* **13**, 181—191 (1963).

CRAIGIE, E. H.: Measurements of vascularity in some hypothalamic nuclei of the albino rat. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* **20**, 310—319 (1940).

DAVIES, P. W., and D. W. BRONK: Oxygen tension in mammalian brain. *Fed. Proc.* **16**, Suppl. 689—692 (1957).

DESSAUER, F.: Über einige Wirkungen von Strahlen I. *Z. Physik* **12**, 38—47 (1922).

DIHLMANN, W., G. LIEBALDT u. W. UNDEUTSCH: Die Kapillaraussprossung als Reparationsprinzip bei örtlichen Strahlenschäden. Strahlentherapie **114**, 552 bis 564 (1961).

ELLIOTT, K. A. C., and M. HENRY: Studies on the metabolism of brain suspensions. III. Respiration at low oxygen tension. *J. biol. Chem.* **163**, 351—374 (1946).

FLASKAMP, W.: Über Röntgenschäden und Schäden durch radioaktive Substanzen. Sonderbd. zur Strahlentherapie, Bd. XII (1930).

GOLDFEDER, A.: Cell structure and radiosensitivity. *Trans. N.Y. Acad. Sci. Ser. II*, **26**, 215—241 (1963).

GRAY, L. H., A. D. CONGER, M. EBERT, S. HORNSEY, and O. C. A. SCOTT: The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* **26**, 638—648 (1953).

HICKS, S. P., K. A. WRIGHT, and C. J. D'AMATO: Time-intensity factors in radiation response. II. Some genetic factors in brain damage. *Arch. Path.* **66**, 394—402 (1958).

HOLTHUSEN, H.: Beitrag zur Biologie der Strahlenwirkung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **187**, 1—24 (1921).

KAHR, H.: Zur Kenntnis des anatomischen Bildes und des Entstehungsmechanismus der Strahlenenzephalopathie. *Radiol. Austriaca* **9**, 159—174 (1956).

KETY, S. C.: Regional circulation of the brain under physiological conditions — possible relationship to selective vulnerability. In: *Selective Vulnerability of the Brain in Hypoxaemia*; J. P. SCHADE and W. H. McMENEMEY (Eds.), p. 21—26. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1963.

MAIER, J. G., and G. W. CASARETT: Cellular growth and tissue radiosensitivity: Tissue studies *in vivo* and the concept of radiation nephritis. *Trans. N. Y. Acad. Sci., Ser. II*, **26**, 599—627 (1963).

MCLAURIN, R. L., O. T. BAILEY, G. R. HARSH III, and F. D. INGRAHAM: The effects of gamma and roentgen radiation on the intact spinal cord of the monkey. An experimental study. *Amer. J. Roentgenol.* **73**, 827—835 (1955).

MONTGOMERY, P. O'B., D. KARNEY, R. C. REYNOLDS, and D. MC CLENDON: Cellular and subcellular effects of ionizing radiation. *Amer. J. Path.* **44**, 727—746 (1964).

MULLER, H. J.: Mechanisms of life-span shortening. Symposium on Cellular Basis and Aetiology of Late Somatic Effects of Ionizing Radiation in London, March, 1962, p. 235—245. London, New York: Academic Press 1963.

NOETZEL, H., and J. ROX: Autoradiographische Untersuchungen über Zellteilung und Zellentwicklung im Gehirn der erwachsenen Maus und des erwachsenen Rhesusaffen nach Injektion von radioaktivem Thymidin. *Acta neuropath. (Berl.)* **3**, 326—342 (1964).

SCHOLZ, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlung auf das reife Gehirn. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **150**, 765—785 (1934). — Über die Empfindlichkeit des Gehirns für Röntgen- und Radiumstrahlen. *Klin. Wschr.* **14**, 189—193 (1935). — E. G. DUCHO, u. A. BREIT: Experimentelle Röntgenspätschäden am Rückenmark des erwachsenen Kaninchens. Ein weiterer Beitrag zur Wirkungsweise ionisierender Strahlen auf das zentralnervöse Gewebe. *Psychiat. Neurol. jap.* **61**, 417—442 (1959).

SCHÜMELFEDER, N.: Die experimentelle Strahlenschädigung des Zentralnervensystems. *Ergebn. allg. Path. Anat.* **42**, 34—92 (1962).

THEWS, G.: Implications to physiology and pathology of oxygen diffusion at the capillary level. In: *Selective Vulnerability of the Brain in Hypoxaemia*, p. 27 to 35; J. P. SCHADE and W. H. McMENEMEY (Eds.). Oxford: Blackwell Scientific Publications 1963.

VAN DYKE, D., and P. JANSSEN: Removal of cerebral cortical tissue with negligible scar formation using a beam of high-energy particles. *J. Neurosurg.* **20**, 289—295 (1963).

ZEMAN, W.: Veränderungen durch ionisierende Strahlen. In: *Handb. der spez. pathol. Anatomie und Histologie*, Bd. 13, Teil 3, S. 34—362. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1955.

— Disturbances of nucleic acid metabolism preceding delayed radionecrosis of nervous tissue. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **50**, 626—630 (1963).

—, and H. J. CURTIS: Metabolic and histochemical studies on direct radiation-induced nerve cell necrosis. IV. International Congress of Neuropathology, München 1961, p. 141—147; Ed. H. JACOB. Stuttgart: G. Thieme 1962.

— — E. L. GEBHARD, and W. HAYMAKER: Tolerance of mouse-brain tissue to high-energy deuterons. *Science* **130**, 1760—1761 (1959).

ZIRKLE, R. E.: Biological effectiveness of Alpha particles as a function of ion concentration produced in their paths. *Amer. J. Cancer* **23**, 558—567 (1935).

ZÜLCH, K. J.: Über die Strahlensensibilität der Hirngeschwülste und die sogenannte Strahlen-Spätnekrose des Hirns. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 293—298, 309—310 (1960).

— Morphologische Veränderungen an Geschwülsten nach Bestrahlung und Schädigungsmöglichkeiten am normalen Hirn. *Strahlenforsch. und Strahlenbehandl.* **4**, 47—62 (1963).

Prof. Dr. W. ZEMAN,
Indiana University, Medical Center, Indianapolis 7, Indiana/USA