

## Autoradiographische Untersuchungen bei wiederholter experimenteller Commotio cerebri

W.-U. Weitbrecht<sup>1</sup> und H. Noetzel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Universitätsklinik mit Abt. für Neurophysiologie, Hansastrasse 9,  
D-7800 Freiburg i. Br., Bundesrepublik Deutschland

<sup>2</sup>Neuropathologische Abteilung des Zentrums für Pathologie der Universität,  
D-7800 Freiburg i. Br., Bundesrepublik Deutschland

### Autoradiographic Investigations in Repeated Experimental Brain Concussion

**Summary.** Single brain concussion in rabbits causes an increased proliferation of glial and mesenchymal cells.

Repeated experimental concussions in rabbits (3 times at intervals of 24 h) led to an increased incorporation of  $H^3$ -thymidine in glial and mesenchymal cells with a maximum at 48 h after the third concussion. This is interpreted as an indication of increased cell proliferation. The first and the second concussion did not cause a comparable reaction, thus suggesting that concussions may inhibit DNA synthesis under the conditions of our experimental setup.

When the concussions were induced at an interval of 48 h the result was different: 48 h after each concussion we found an increase of labeled cells compared with the controls. After the second concussion the reaction was still more enhanced compared with the reaction following the first concussion. In contrast to this the number of labeled cells after the third concussion was significantly decreased compared with those after the second one.

Parallels with pugilistic encephalopathy are discussed.

**Key words:** Experimental Brain Injury – Repeated Brain Concussion – Incorporation of  $H^3$ -Thymidine-DNA-Synthesis – Rabbit

**Zusammenfassung.** Eine einfache Commotio cerebri führt zu einer Proliferation von Glia und mesenchymalen Zellen im Gehirn.

Nach dreimalig wiederholter Commotio cerebri bei Kaninchen ergab sich bei einem Intervall von 24 h zwischen den Traumen als Zeichen für eine Zellproliferation ein vermehrter  $H^3$ -Thymidineinbau in Glia und Mesenchym mit Maximum 48 h nach dem dritten und letzten Trauma. In entsprechendem zeitlichem Abstand erfolgte nach dem ersten und zweiten Trauma keine

Reaktion. Dies würde bedeuten, daß durch die Traumen die DNS-Synthese bei der vorliegenden Versuchsanordnung gehemmt werden kann.

Ein völlig anderes Bild ergab sich bei drei Traumen mit einem Intervall von 48 h. Nach jedem Trauma konnte eine im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrte Zahl markierter Zellen nachgewiesen werden, die nach dem zweiten Trauma im Vergleich zum ersten weiter zunahm. Nach dem dritten Trauma dagegen kam es zu keiner weiteren Zunahme, sondern zu einem Rückgang im Vergleich zu der dem zweiten Trauma folgenden Reaktion. Die Bedeutung der Ergebnisse insbesondere für klinische und pathologische Befunde bei Boxern wird diskutiert.

**Schlüsselwörter:** Experimentelles Schädelhirntrauma – Wiederholte Commotio cerebri – H<sup>3</sup>-Thymidineinbau – DNS – Synthese – Kaninchen.

## Einleitung

Vielfach wird auch heute noch die Ansicht vertreten, daß eine einfache Gehirnerschütterung (Commotio cerebri) harmlos sei, ein spurenloser Vorgang, wie Spatz 1935 formulierte. Klinische Beobachtungen beim Menschen über lang anhaltende Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen (Kay et al., 1971; Merskey und Woodforde, 1972; Scherzer, 1975) oder Konvergenzschwäche der Augenmuskulatur (Langlois und Marx, 1975) und tierexperimentelle Befunde (Wolter und Noetzel, 1970) weisen jedoch darauf hin, daß auch einfache Gehirnerschütterungen zu cerebralen Schädigungen führen können, deren mögliche diskrete morphologische Veränderungen mit einfachen lichtoptischen Methoden nicht faßbar sind.

Wiederholte stumpfe Schädelhirntraumen können progrediente cerebrale Symptome hervorrufen. Insbesondere bei Boxern wurde berichtet (Martland, 1928; La Cava, 1949; Harvey und Davis, 1974, u. a.), daß sie teils in ihrer aktiven Zeit, teils noch Jahre später ein, einer praesenilen Demenz entsprechendes, Krankheitsbild entwickeln können. Die pathologisch-anatomische Untersuchung von Boxergehirnen ergab Ventrikelerweiterungen (Payne, 1968; Corsellis et al., 1973), gehäuft Cava septi pellucidi mit Einrissen (Corsellis et al., 1973), Ganglienzellverluste in verschiedenen Hirnregionen (Payne, 1968; Corsellis et al., 1973), Alzheimer Fibrillenveränderungen und vereinzelt senile Plaques (Brandenburg und Hallervorden, 1954; Corsellis et al., 1973) — zusammengefaßt: Veränderungen ähnlich denen bei praeseniler Demenz.

In Tierversuchen mit dem „Concussion-Gun“ nach Foltz et al. (1953) fand Unterharnscheidt, 1962, bei wiederholten stumpfen Schädelhirntraumen nach einem Intervall von Tagen und Wochen elektive Parenchymnekrosen, hypoxämische Ganglienzellveränderungen und Gliazellproliferation.

Die Fragestellung der im folgenden dargestellten Experimente ist, ob auch schon im akuten Stadium bei wiederholten Commotionen autoradiographisch Hinweise für morphologische Veränderungen (Zellproliferation) gewonnen werden können, wie Wolter und Noetzel (1970) im Falle der einmaligen Commotio fanden.

## Material und Methodik

Es wurden 36 Kaninchen ohne Berücksichtigung des Geschlechts, jedoch derselben Altersgruppe mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von  $1711 \pm 338$  g und einem Hirngewicht von  $10,0 \pm 0,8$  g traumatisiert:

a) dreimal im Abstand von 24 h je drei direkt aufeinanderfolgende Traumen mit einem Hartgummi-Pendelhammer von 480 g Masse aus einer Höhe von 35 cm bei frei beweglichem Schädel auf die Parietalregion (ähnliche Versuchsanordnung: Brown et al., 1972);

b) in gleicher Weise, jedoch mit einem Intervall von 48 h.

Für 10—15 s waren die Tiere bewußtlos. Als Zeichen der Bewußtlosigkeit wurde ein vorübergehender Ausfall des Cornealreflexes gewertet (Denny-Brown und Russel, 1941). 1—2 h später waren alle Tiere unauffällig.

Zu jeder Versuchsserie wurden jeweils 2 Kontrolltiere und je 2 Tiere der Gruppe a) 1; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 11 Tage nach dem ersten Trauma (Abb. 1) und der Gruppe b) 2; 4; 6; 8; 11 Tage nach dem ersten Trauma (Abb. 2) getötet, nachdem 60 min zuvor 1 uCi  $H^3$ -Thymidin je kg Körpergewicht in die Ohrvene injiziert worden war. Nach Fixation der Gehirne in 10% Formalin und Zerlegen in Frontalschnitte wurden drei Frontalscheiben (Medulla, Kleinhirn-Brücke, Großhirn in Höhe der Sehnervenkreuzung) in Paraffin eingebettet. Fünf 6  $\mu$  dicke Stufenschnitte je Region wurden nach Entparaffinieren mit einer photographischen Emulsion (K5 Ilford, London) beschichtet und 4 Wochen lang belichtet (siehe auch: Wolter und Noetzel, 1970).

Für die mikroskopische Auswertung bei 480facher Vergrößerung wurden die Schnitte mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt. Die Differenzierung der Gliazellen und der Mesenchymzellen erfolgte nach allgemein üblichen Kriterien (Spielmeyer, 1922; Noetzel und Siepmann, 1965).

Zum Ausschluß von Mikronekrosen und -blutungen wurden weitere Schnitte nach Nissl und der Berliner-Blau-Reaktion gefärbt und ausgewertet.

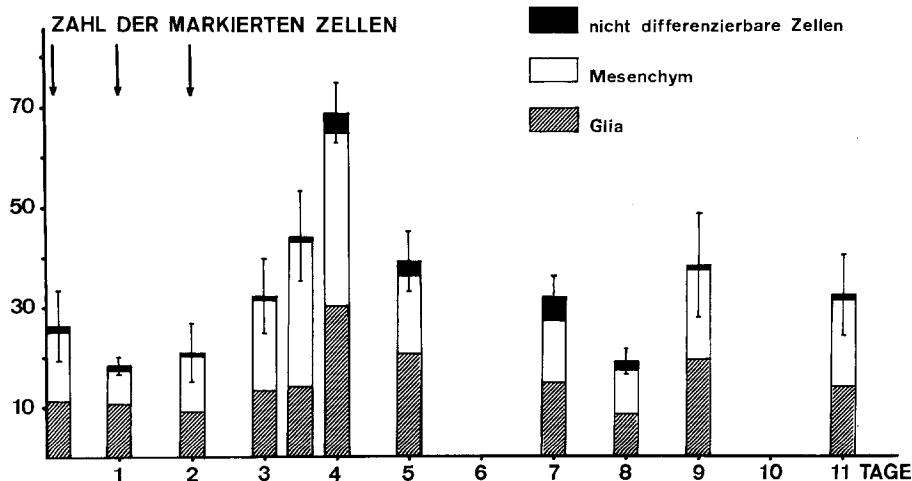
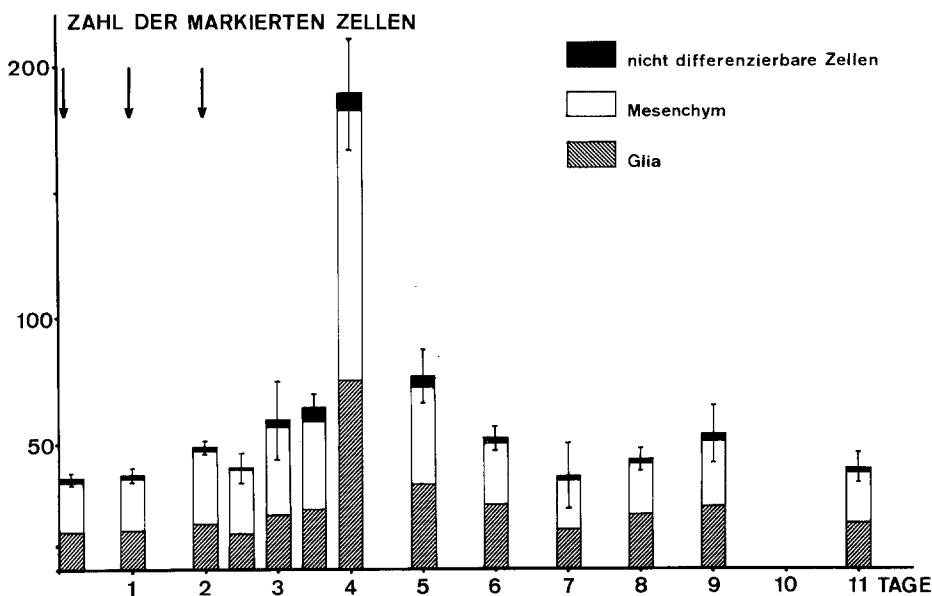
Die Schnitte beider Versuchsserien wurden gleichartig für die Autoradiographie beschichtet und gleich lange inkubiert. Da jedoch zwei verschiedene Chargen  $H^3$ -Thymidin bezogen werden mußten, verwendeten wir für jede Versuchsreihe gesondert Kontrolltiere.

## Ergebnisse

Berichtet wird das Ergebnis der Auszählung markierter Zellen in Medulla oblongata und den Großhirnhemisphären. Das Kleinhirn ließ sich teilweise nur unvollständig entnehmen und wurde daher hier nicht berücksichtigt.

### a) Versuchsserie mit 24 h Intervall zwischen den Traumen

Die zum Vergleich ausgewerteten Kontrolltiere zeigten pro Schnittebene in der Medulla oblongata  $13,5 \pm 4,1$  markierte Zellen der mesenchymalen Reihe und  $11,25 \pm 3,0$  markierte Gliazellen, im Großhirn pro Hemisphäre  $20 \pm 2$  markierte Mesenchymzellen und  $15,2 \pm 2,4$  Gliazellen ( $H^3$ -Thymidin Charge: 20 Ci/mmol). 24 h nach dem 1. und 24 h nach dem 2. Trauma, sowie 12 h nach dem 3. Trauma ist kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe festzustellen. 24 h nach dem 3. Trauma (siehe Abb. 1, oben und unten) beobachtet man im Großhirn einen Anstieg auf  $22,4 \pm 4,5$  markierte Gliazellen und  $34,8 \pm 4,5$  Mesenchymzellen, in der Medulla oblongata  $13,3 \pm 2,3$  Gliazellen und  $18,3 \pm 7,5$  mesenchymale Zellelemente. 36 h nach dem 3. Trauma findet sich ein weiterer Anstieg im Großhirn auf  $24,2 \pm 3$  Gliazellen sowie  $34,8 \pm 4,2$  Mesenchymzellen und in der Medulla oblongata  $14,0 \pm 2$  Gliazellen bzw.  $29 \pm 3,4$  mesenchymale Zellen.



**Abb. 1.** Dreimalige Commotio cerebri mit einem Intervall von 24 h. Die Pfeile im Bild zeigen den jeweiligen Zeitpunkt der Traumen. Die senkrechten Linien an den Säulenenden geben die Standardabweichungen der Gesamtzahl der markierten Zellen an. Zum Zeitpunkt „0“ ist die Kontrollgruppe aufgetragen. *Oben:* Die Säulen geben die Zahl der markierten Zellen je Schnittfläche einer Großhirnhemisphäre an. *Unten:* Entsprechend Zahl der markierten Zellen je Schnittfläche der Medulla oblongata. Hier waren aus technischen Gründen die 2,5 und 6 Tage-Werte nicht verwendbar. Anstieg der Zellproliferation erst 48 h nach dem letzten Trauma (weiteres siehe Text)

48 h nach dem letzten Trauma findet sich die größte Zunahme der Zahl der markierten Zellen. Zu diesem Zeitpunkt wurden in der Medulla oblongata  $34,2 \pm 5$  markierte Mesenchymzellen und  $30,2 \pm 5,4$  Gliazellen gezählt, im Großhirn pro Hemisphäre  $76,4 \pm 10,2$  Gliazellen und  $107,6 \pm 15,3$  mesenchymale Zellen.

Vergleicht man zum Zeitpunkt des Maximums die Zahl der markierten Zellen pro Flächeneinheit, so besteht zwischen Großhirn ( $2,66/\text{mm}^2$ ) und Medulla oblongata ( $2,7/\text{mm}^2$ ) kein Unterschied, auch nicht zwischen den Großhirnhemisphären.

Die vom 6. bis zum 11. Tag nach Versuchsbeginn untersuchten Tiere unterscheiden sich nicht mehr von der Kontrollgruppe.

Ganglienzelluntergang und Eisenspeicherung (Zeichen für Mikroblutungen) konnte auch bis zum 11. Tag nach Versuchsbeginn nicht nachgewiesen werden.

Zusammengefaßt ergibt sich bei der ersten Versuchsgruppe mit einem Intervall von 24 h zwischen den Traumen eine DNS-Synthesesteigerung von Glia und Mesenchym auffälligerweise mit Maximum erst 48 h nach dem letzten Trauma. Auf das 1. und das 2. Trauma folgt in entsprechenden zeitlichem Abstand keine Reaktion.

#### *b) Versuchsserie mit 48 h Intervall zwischen den Traumen*

Im Unterschied zur vorherigen, findet man bei dieser Gruppe 48 h nach jedem Trauma im Vergleich zu der dieser Versuchsreihe zugehörigen Kontrollgruppe eine erhöhte Zahl markierter Zellen (Abb. 2, oben und unten).

Bei dieser Versuchsserie lagen die Werte der Kontrolle in der Medulla oblongata bei  $7 \pm 1,7$  markierten Mesenchymzellen und  $13,3 \pm 1,6$  Gliazellen ( $\text{H}^3\text{-Thymidin Charge: } 16 \text{ Ci/mmol}$ ), im Großhirn Glia  $16,3 \pm 1,6$ , Mes.  $17,3 \pm 2,9$ .

Nach dem 2. Trauma (Großhirn: Glia  $51 \pm 1,4$ , Mes.  $53,75 \pm 4,2$ /Medulla: Glia  $26,0 \pm 2,6$ , Mes.  $22,0 \pm 1,9$ ) kommt es im Vergleich zur Reaktion nach dem ersten Trauma (Großhirn: Glia  $41,7 \pm 3,2$ , Mes.  $34,8 \pm 2,1$ /Medulla: Glia  $18 \pm 1,1$ , Mes.  $16,7 \pm 2,7$ ) zu einer weiteren Zunahme der Zahl der markierten Zellen.

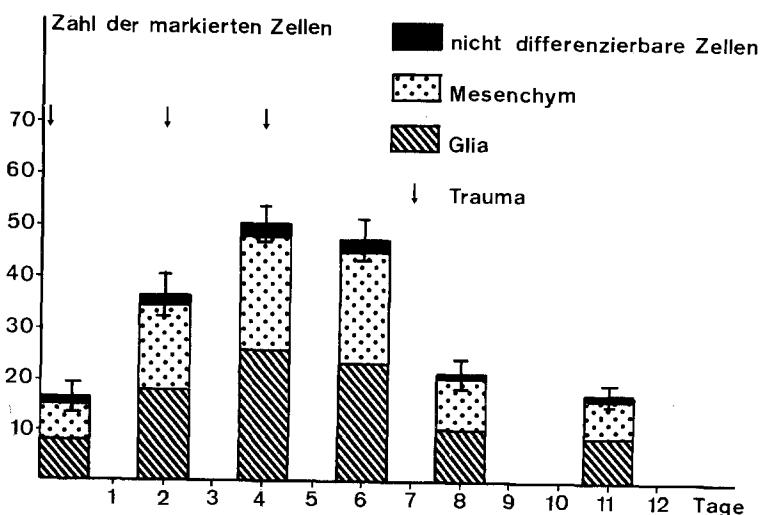
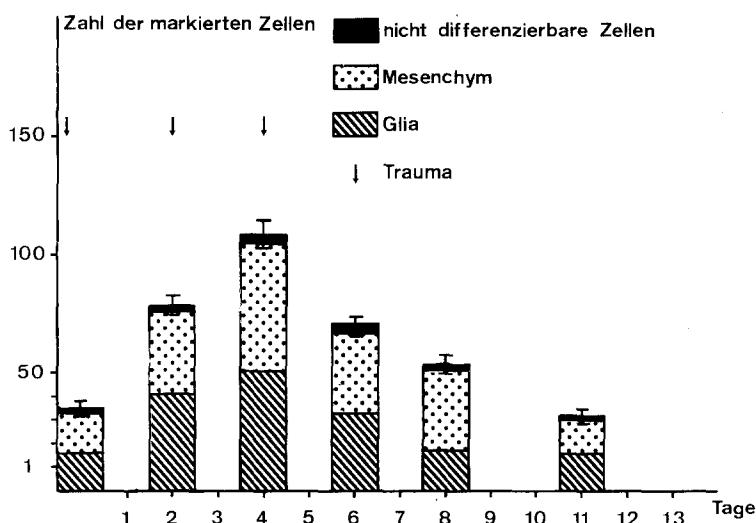
48 h nach dem 3. Trauma (Großhirn: Glia  $33,25 \pm 1,0$ , Mes.  $33,8 \pm 1,7$ /Medulla: Glia  $23,75 \pm 3,5$ , Mes.  $22,0 \pm 1,0$ ) findet sich dann keine weitere Zunahme der Reaktion, sondern eine Abnahme im Vergleich zu dem Befund nach dem 2. Trauma, insbesondere im Großhirn.

Auch hier konnte bis zur späten Stichprobe 11 Tage nach Versuchsbeginn kein Anhalt für Ganglienzellnekrosen oder Mikroblutungen gefunden werden.

Zusammengefaßt ergibt sich bei der zweiten Versuchsserie mit einem Intervall von 48 h zwischen den Traumen eine DNS-Synthesesteigerung von Glia und Mesenchym 48 h nach jedem Trauma. Durch das 2. Trauma wird die Reaktion im Vergleich zu der nach dem 1. Trauma weiter gesteigert; nach dem 3. Trauma kommt es dagegen wieder zu einer Abnahme der Zahl der markierten Zellen im Vergleich zu der Anzahl nach dem 2. Trauma.

An der gliösen Reaktion sind in beiden Versuchsgruppen bevorzugt Oligodendroglia (ca. 75%) und in geringerem Maße Astroglia beteiligt. Etwa 5—10% der markierten Zellen ließen sich keiner Zellgruppe zuordnen.

Während sich in der Medulla oblongata kein besonderer Verteilungsmodus der markierten Zellen feststellen ließ, fand sich im Großhirn eine Häufung in der äußeren Rindenschicht und in Ventrikelnähe.



**Abb. 2.** Dreimalige Commotio cerebri mit einem Intervall von 48 h. Die Pfeile im Bild zeigen den jeweiligen Zeitpunkt der Traumen. Die senkrechten Linien an den Säulenenden geben die Standardabweichungen der Gesamtzahl der markierten Zellen an. Zum Zeitpunkt „0“ ist die Kontrollgruppe aufgetragen. *Oben:* Die Säulen geben die Zahl der markierten Zellen je Schnittfläche einer Großhirnhemisphäre an. *Unten:* Entsprechend Zahl der markierten Zellen je Schnittfläche der Medulla oblongata. Vermehrte Zellproliferation nach jedem Trauma (weiteres siehe Text)

## Besprechung der Befunde

Bei der einfachen Commotio kommt es, wie Wolter und Noetzel 1970 zeigten, zu einer autoradiographisch nachweisbaren Reaktion von Glia und mesenchymalen Zellelementen mit einem Gipfel nach 36—48 h. Eine derartige zelluläre Reaktion erzielten wir auch nach wiederholten Commotionen, jedoch mit auffälliger zeitlicher Verschiebung. Folgten die Traumen in einem Abstand von 24 h aufeinander, so unterblieb zunächst eine Zunahme der Zahl der markierten Zellen.

Der Gipfel der zellulären Reaktion fand sich auffälligerweise erst 48 h nach dem 3. und somit letzten Trauma.

Anders verlief die zelluläre Reaktion, wenn ein Intervall von 48 h zwischen den Traumen war. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde eine Proliferationssteigerung nach jeder Commotio beobachtet; durch das 2. Trauma wurde die Reaktion sogar noch weiter gesteigert. Das 3. Trauma nach weiteren 48 h hatte hingegen keine weitere Proliferationssteigerung mehr zur Folge, vielmehr kam es sogar zur Abnahme der Zellreaktion.

Anscheinend kommt es einmal bei kurzem zeitlichen Abstand (siehe: Versuchsgruppe a), 24 h) zwischen den Traumen zu einer Hemmung der durch den H<sup>3</sup>-Thymidineinbau dokumentierten DNS-Synthese, zum anderen bei nicht zu großem Intervall (Versuchsgruppe b), 48 h) zu einer Erschöpfung der Reaktion nach dem 3. Trauma, kenntlich am Rückgang der Zahl der markierten Zellen. Eine Erklärung dieser voneinander abweichenden Befunde ist schwierig.

Sicherlich können eine große Zahl von Faktoren die DNS-Synthese beeinflussen (Goedeke und Rensing, 1974). Zwei verschiedene ursächliche Faktoren werden hier diskutiert.

a) Direkte Schädigungen der Zellen, d. h. „Thixotropie“ (Hallervorden und Quadbeck, 1957) oder „molekulare Erschütterung“ (Zülch, 1969).

b) Sekundäre Schädigungen durch Hypoxie als Folge vaskulärer Spasmen, entsprechend der These von Ricker, 1916: „Die nach einer Commotio auftretenden Funktionsstörungen der Hirntätigkeit haben keine anatomische Grundlage, sondern umgekehrt die vorkommenden anatomischen Hirnveränderungen beruhen auf funktionellen Vorgängen an den Gefäßnerven und Gefäßen.“

Für *die erste These* („molekulare Erschütterung“) wird von den meisten Autoren (Hallervorden und Quadbeck, 1957; Zülch, 1969; Ommaya und Gennarelli, 1974, u. a.) die sofortige Bewußtlosigkeit durch eine entsprechende Gewalt einwirkung bei der Commotio angeführt.

Entsprechend findet sich im EEG (Denny-Brown und Russel, 1941; Lorenzoni, 1975) ein kurzes Sistieren der elektrischen Hirnaktivität, gefolgt von einer Phase mit langsamten Wellen. Die EEG-Veränderungen bilden sich meist innerhalb von 30 min völlig zurück. Diese vorübergehende Paralyse zentralnervöser Funktionen und Reflexmechanismen soll durch einen direkt traumatischen Membranschaden bedingt sein. Hier läßt sich der klinische Befund von Lang et al. (1974) einordnen, die bei Patienten mit frischen Schädelhirntraumen eine signifikante Erhöhung der Lactatdehydrogenase im Liquor schon bei einfacher Gehirnerschütterung fanden. Dieser Befund wird durch die Untersuchungen von Nordby et al. (1975) nur teilweise bestätigt.

Ein weiterer Hinweis für eine direkte traumatische Membranschädigung ergibt sich aus tierexperimentellen Untersuchungen von Auer et al., (1975), die nach leichtem Schädelhirntrauma bei Katzen ein vermehrtes Auftreten freier saurer und neutraler proteolytischer Aktivitäten im Zytoplasma und eine starke Erhöhung der gesamten löslichen proteolytischen Aktivität schon zwei Stunden nach der Gewalteinwirkung nachwiesen. Zu diesen Versuchen ist jedoch anzumerken, daß es sich bei dem Trauma nicht, wie die Autoren angeben, um eine Commotio cerebri handeln kann, da sie den Schädel der Versuchstiere fixierten (Compressio cerebri).

Als mikroskopisch eben noch faßbare direkt traumatische Schäden des Hirngewebes bei Commotio cerebri wurden bisher nur von Oppenheimer (1968) feinste Zerreißungen von Nervenfasern mit Reaktion der Mikroglia in verschiedenen Hirnregionen beschrieben.

*Der zweiten These* entsprechend, daß eine Hemmung der Proliferation durch kreislaufbedingte Hypoxie möglich wäre, beschrieb Unterharnscheidt (1962, 1970, 1975) vorwiegend vaskulär bedingte Alterationen nach wiederholten leichten Traumen. Peters konnte 1959 zeigen, daß auch bei einmaligen stumpfen Schädelhirntraumen weitab von der primären Schädigung des Gehirns Gewebsläsionen gefunden werden können. Diese deutete er als Folge posttraumatischer Durchblutungsstörungen. So konnten auch Noetzel und Gollbach (1968) bei der experimentellen Hirnwunde der Ratte nicht nur auf der verletzten Seite eine Proliferation von Glia und Mesenchym beobachten, sondern auch auf der unverletzten Gegenseite des Großhirns.

Biochemische Befunde, die in größerem zeitlichen Abstand nach dem Trauma gefunden werden, können kaum als primär traumatische Veränderungen angesprochen werden, sondern sind den sekundären ischämischen Veränderungen zuzuordnen. In dieser Weise sind auch die Befunde von Brown et al. (1972) einzuordnen, die bei Experimenten an Meerschweinchen nach einfacher Commotio eine vermehrte Glykogenspeicherung als Zeichen für gesteigerte Glykolyse bevorzugt in der Astroglia des Hirnstammes beginnend am 4. Tag und mit Maximum am 7. Tag nach dem Trauma nachwiesen. Bei verschiedenen Hypoxie-Formen leichteren Grades wiesen Ibrahim et al. (1970) derartige Glykogenvermehrungen in Astroglia und in geringerem Maße in Oligodendroglia verschiedener Hirnregionen nach.

Ob nun eine Hemmung der DNS-Synthese erfolgt, weil sich die Zelle von dem direkt hervorgerufenen Membranschaden noch nicht erholt hat oder weil eine der Gewalteinwirkung reflektorisch folgende Ischämie aufgrund des Sauerstoffmangels eine Synthese nicht zuläßt, kann aus unseren Befunden nicht geschlossen werden.

Bei seinen Versuchen betont Unterharnscheidt (1962, 1970, 1975), daß Tiere, die nach wiederholten leichten Traumen direkt oder nur wenige Tage danach getötet wurden, keine histopathologischen Befunde aufweisen. Erst nach längeren Überlebenszeiten von Tagen oder Wochen („Freies Intervall“) fand er Ganglienzellausfall und Verschmälerung des Stratum granulosum im Kleinhirn mit Proliferation der Bergmann Glia, sowie disseminierte ischaemische Ganglienzellnekrosen, mäßige Gliazellproliferation und vereinzelt pseudolaminäre Parenchymnekrosen im Großhirn. Autoradiographisch läßt sich dagegen schon nach 36—48 h eine Reaktion der Glia und der mesenchymalen Zellelemente erfassen.

Weiterhin beobachtete Unterharnscheidt, daß bei wiederholten Gewalteinwirkungen gleicher Intensität Traumen im Abstand von 1—2 Tagen schwerere Hirndauerschäden verursachen, als bei einem Intervall von einigen Tagen oder Wochen. Hierzu können unsere Befunde eine Erklärung geben. Bei zu kurzem zeitlichem Abstand (z. B. 24 h) wird die zelluläre Reaktion (Reparation?) gehemmt, bei nicht ausreichendem Intervall (z. B. 48 h) kann sie sich erschöpfen. Darauf weist der Abfall der Zahl der markierten Zellen nach dem 3. Trauma hin.

Überträgt man die hier gewonnenen Vorstellungen auf die klinischen und morphologischen Befunde bei Boxern, so könnte man schließen, daß sich die traumatische Encephalopathie bei ausreichend großem Intervall zwischen den Kämpfen bei gleicher Anzahl von Kopftreffern weniger rasch entwickelt, als bei sehr kurzem zeitlichen Abstand, weil die Reparationsvorgänge nicht gestört werden.

Solange jedoch geboxt wird mit dem Ziel, den Gegner durch einen Schlag gegen den Kopf zu besiegen, solange wird es auch eine Boxerencephalopathie geben, deren Schwere, wie Pampus und Grote (1956) und Jedlinski et al. (1970) zeigten, mit der Zahl der Kämpfe korreliert.

## Literatur

- Auer, L., Wendt, P., Huber, P., Blümel, G.: Untersuchungen über proteolytische Enzymaktivität nach experimentellem Schädel-Hirntrauma. Neue Aspekte der Trasylol-Therapie. In: K. Breddin, J. Eisenbach, G. L. Haberland, G. Schnells (Hrsg.), S. 229—239. Stuttgart-New York: F. K. Schattauer 1975
- Brandenburg, W., Hallervorden, J.: Dementia pugilistica mit anatomischem Befund. Virchows Arch. **325**, 680—709 (1954)
- Brown, W. J., Yoshida, N., Canty, T., Verity, M. A.: Experimental concussion. Am. J. Path. **67**, 41—57 (1972)
- Corsellis, J. A. N., Bruton, C. J., Freeman-Browne, D.: The aftermath of boxing. Psych. Med. **3**, 270—303 (1973)
- Denny-Brown, D., Russel, W. R.: Experimental cerebral concussion. Brain **64**, 93—164 (1941)
- Foltz, E. L., Jenker, F. L.: Experimental cerebral concussion. J. Neurosurg. **10**, 342—352 (1953)
- Goedeke, K., Rensing, L.: Regulation des Zellzyklus. Naturw. Rdsch. **27**, 4—16 (1974)
- Hallervorden, J., Quadbeck, G.: Die Hirnerschütterung und ihre Wirkung auf das Gehirn. DMW **82**, 129—134 (1957)
- Ibrahim, M. Z. M., Pascoe, E., Alam, S., Miguel, J.: Glykogen and phosphorylase activity in rat brain during recovery from several forms of hypoxia. Am. J. Path. **60**, 403—415 (1970)
- Jedlinski, J., Gatarski, J., Szymusik, A.: Chronic posttraumatic changes in the central nervous system in pugilistic. Pol. Med. J. **9**, 743—752 (1970)
- La Cava, G.: La crano-encéphalopathie traumatique des boxeurs. Bruxelles Med. **29**, 3233—3245 (1949)
- Lang, G., Schuricht, G., Reichel, F.: Die Liquoruntersuchung unter besonderer Berücksichtigung der Liquorenzyme beim Schädel-Hirn-Trauma. Zbl. Neurochir. **35**, 215 (1974)
- Langlois, J., Marx, P.: Une séquelle fréquente des traumatismes craniens l'insuffisance de convergence. Agressologie **16**, 33—38 (1975)
- Kay, D. W. K., Kerr, T. A., Lassman, L. P.: Brain trauma and the postconcussion syndrome. Lancet **II**, 1052—1055 (1971)
- Lorenzoni, E.: Das EEG im posttraumatischen Koma. Fortschr. Neurol. Psychiat. **43**, 155—191 (1975)
- Martland, H. S.: Punchdrunk. JAMA **91**, 1103—1107 (1928)
- Merskey, H., Woodforde, J. M.: Psychiatric sequelae of minor head injury. Brain **95**, 521—528 (1972)

- Noetzel, H., Gollbach, M.: Autoradiographische Untersuchungen zum Verhalten der Glia- und Mesenchymzellen bei Hirnwunde. *Acta Neuropath. Suppl.* **IV**, 134—140 (1968)
- Noetzel, H., Siepmann, P.: Autoradiographische Untersuchungen am Großhirn neugeborener Ratten nach Injektion von Thymidin-H<sup>3</sup>. Ein Beitrag zur Gliaentwicklung. *Dtsch. Ztschr. Nervenheilk.* **187**, 637—659 (1965)
- Nordby, H. K., Tveit, B., Ruud, J.: Creatine kinase and lactate dehydrogenase in the cerebro-spinal fluid in patients with head injuries. *Acta Neurochir.* **32**, 209—217 (1975)
- Ommaya, A. K., Gennarelli, T. A.: Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. *Brain* **97**, 633—654 (1974)
- Oppenheimer, D. R.: Microscopic lesions in the brain following head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* **31**, 229—306 (1968)
- Pampus, F., Grote, W.: Elektroenzephalographische und klinische Befunde bei Boxern. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **194**, 152—178 (1956)
- Payne, E. E.: Brain of boxers. *Neurochirurgia (Stuttg.)* **11**, 173—188 (1968)
- Peters, G.: Veränderungen an Gehirn und Hirnhäuten bei chronischen traumatischen Störungen. *Ver. Dtsch. Ges. Path.* 43 Tagung 8.—12. 4. 1959 Mannheim, S. 103—120. Stuttgart: Gustav Fischer 1959
- Ricker, G.: Die Entstehung der pathologisch-anatomischen Befunde nach Hirnerscheinungen in Abhängigkeit von Gefäßsystem des Gehirns. *Virchows Arch. Path. Anat.* **226**, 180—212 (1919)
- Scherzer, E. B.: Über den sogenannten posttraumatischen Kopfschmerz. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **43**, 271—283 (1975)
- Spatz, H.: Pathologische Anatomie der gedeckten Hirnverletzungen mit besonderer Berücksichtigung der Rindenkontusionen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **105**, 80—83 (1936)
- Spielmeyer, W.: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Springer 1922
- Unterharnscheidt, F. J.: Experimentelle Untersuchungen über gedeckte Schäden des Gehirns nach einmaliger und wiederholter stumpfer Gewalteinwirkung auf den Schädel. *Fortschr. Med.* **80**, 369—378 (1962)
- Unterharnscheidt, F. J.: About boxing: Review of historical and medical aspects. *Texas Rep. Biol. Med.* **28**, 421—495 (1970)
- Unterharnscheidt, F. J.: Injuries due to boxing and other sports. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 23, p. 527—593, Ed. P. J. Vinken and G. W. Bruyn in collaboration with R. Braakman. Amsterdam-Oxford: North-Holland Publishing Company 1975
- Wolter, J., Noetzel, H.: Autoradiographische Untersuchungen bei experimenteller Commotio cerebri. *Arch. Psych. Nervenkr.* **213**, 46—54 (1970)
- Zülch, K. J.: Pathologische Anatomie, Physiopathologie und Pathomechanismen des Schädel-hirntraumas. *Bull. Soc. Sci. med. Luxembg.* **106**, 153—211 (1969)

*Eingegangen am 11. Juni 1976*