

Aus dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL),
dem Institut für Biophysik (Direktor: Prof. Dr. W. L. SCHMITZ) der Universität Bonn a. Rh.,
sowie dem Anatomischen Institut der Universität Aarhus/Dänemark
(Direktor: Prof. Dr. L. EINARSON)

Strahlennekrose am Kleinhirn nach einzeitiger, hochdosierter Röntgenbestrahlung

Von

**NORBERT SCHÜMMELFEDER *, KARL-JOCHEN EBSCHNER, HANS-DIETER BERGEDER
und ERIK KROGH ****

Mit 13 Textabbildungen in 20 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 15. November 1960)

Daß ionisierende Strahlen zu morphologisch faßbaren Schäden am Zentralnervensystem führen können, ist seit langem bekannt. Schon 1903 beobachtete HEINECKE in Tierversuchen Schäden an Ganglienzellen, und BRUNNER stellte 1920 fest, daß bei jungen Hunden und Katzen die Körnerzellen des Kleinhirnes in hohem Maße strahlenempfindlich sind. Eine der ersten Beobachtungen der Strahlenschädigung des menschlichen Gehirns wurde bereits 1930 von FISCHER u. HOHLFELDER mitgeteilt.

Bis in die letzte Zeit hinein wurde vorwiegend auf Grund morphologischer Befunde zumeist die Ansicht vertreten, das Zentralnervensystem ausgewachsener Menschen und Tiere sei ganz im Gegensatz zum unausgereiften Gehirn und Rückenmark einer Strahleneinwirkung gegenüber außerordentlich resistent. Die im Experiment oder beim Menschen nach Bestrahlung am Zentralnervensystem beobachteten Schäden wurden dementsprechend meist nicht als primäre Strahlenfolgen am nervösen Gewebe, sondern vielmehr als sekundäre Folgen strahlenbedingter Schäden am Gefäßsystem gedeutet.

Nun wird in strahlenbiologischen Arbeiten zunehmend über funktionelle Störungen am Zentralnervensystem schon nach relativ geringen Strahlendosen berichtet (Literatur s. bei HUG 1959). Außerdem sind in den letzten Jahren immer häufiger unbeabsichtigte Schäden am Zentralnervensystem nach therapeutischer Bestrahlung beobachtet worden. Bei dieser Sachlage ergibt sich die zwingende Notwendigkeit, durch neue tierexperimentelle Untersuchungen die früheren morphologischen Befunde einer hohen Strahlenresistenz des ausgereiften Zentralnervensystems zu überprüfen und dabei möglichst weitgehend die Pathogenese der Strahlenschäden am Zentralnervensystem aufzuklären.

Diese Gedanken waren es, die uns veranlaßten, experimentell möglichst eingehend die strahlenbedingten Veränderungen an den verschiedenen Elementen des Zentralnervensystems mit morphologischen und histochemischen Methoden zu untersuchen. Da wir daran interessiert waren, den Ablauf einer Strahlenschädigung des Gehirns möglichst in reiner Form zu untersuchen, haben wir es

* Die Untersuchungen wurden durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft ermöglicht.

** The project was supported by the United States Air Force under contract No. DA 49-024-MD-452.

vorgezogen, die Bestrahlung einseitig durchzuführen. Bei einer fraktionierten Bestrahlung, wie sie in der Therapie fast ausschließlich angewandt wird, sind die pathogenetischen Verhältnisse außerordentlich schwer zu übersehen, denn der Ablauf des nach der einzelnen Strahlenapplikation auftretenden Gewebsschadens wird ebenso wie die Wiederherstellungsprozesse durch die nachfolgenden Bestrahlungen immer wieder gestört und modifiziert.

In früheren eigenen Arbeiten (1956—1960) hatten wir vorzugsweise über die am Kleinhirn der Maus nach lokaler Anwendung hoch dosierter Röntgenstrahlen zu beobachtenden Frühschäden an den Purkinje- und Körnerzellen berichtet, ohne näher auf den Gesamtschaden selbst und dessen Verlauf einzugehen.

Als Objekt unserer Versuche haben wir daher wiederum das Kleinhirn der weißen Maus gewählt. Die cytoarchitektonisch gut übersichtliche Kleinhirnrinde mit ihrem regelmäßigen Schichtenbau bietet für die Untersuchung derartiger Fragen manche Vorteile. Einerseits können bei lokalisierter Strahlenanwendung bestrahlte und unbestrahlte Teile des Kleinhirnes unmittelbar miteinander verglichen werden, andererseits ist ein Vergleich mit den nach andersartiger Hirnschädigung beobachteten morphologischen Veränderungen gut möglich. Außerdem läßt sich das Kleinhirn der Maus sehr günstig fixieren, auch sind bei Mäusen Untersuchungen an einer größeren Tierzahl ohne weiteres möglich.

Material und Methoden

Tiermaterial. Für die Untersuchungen wurden durchschnittlich 25 g schwere, meist 8—12 Wochen alte, weiße Mäuse eines Inzuchtstammes (Stamm MW von SCHÜMMELFEDER, 28.—30. Inzuchtgeneration) verwendet.

Bestrahlung. Die Bestrahlung wurde mit einer Halbwellenapparatur bei 50 kV, 20 mA, 6 cm Focusabstand und 0,12 mm Al-Filter durch eine 3 × 3 mm große Bleiblinde durchgeführt. Die unter diesen Bedingungen in Luft gemessene Dosisleistung betrug 12 kr/min. In Haut, Muskel und Schädelknochen wurden etwa 75% der Strahlen absorbiert, so daß an der Kleinhirnoberfläche noch etwa 3 kr/min zur Wirkung kamen. Die Dosisangaben bei den einzelnen Versuchsreihen beziehen sich immer auf die Dosis an der Oberfläche des Kleinhirnes.

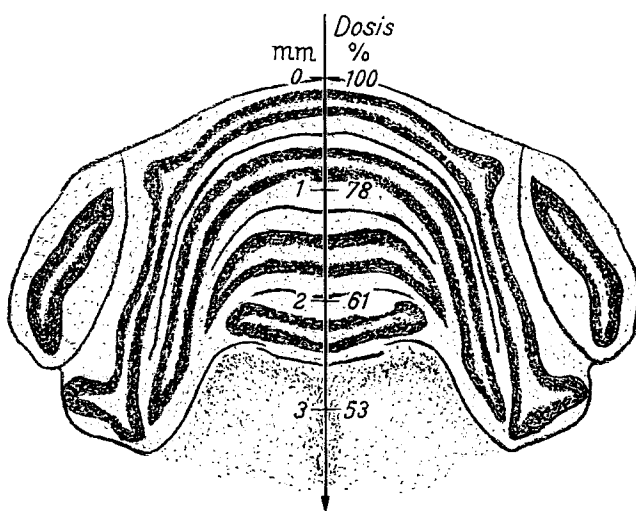


Abb. 1. Dosisabfall der benutzten Strahlung im Kleinhirn der Maus

Infolge geringer Unterschiede in der Dicke des Schädelknochens und der Weichteile ist diese Dosisangabe mit einer gewissen Fehlerbreite behaftet, die in unseren Versuchen mit etwa 10% angenommen werden kann.

Die Dosis nimmt bei der benutzten weichen Strahlung nach der Tiefe des Gewebes hin durch Absorption relativ rasch ab. Sie beträgt nach Durchstrahlung einer Gehirnschicht von 1 mm Dicke noch 78% der Oberflächendosis und an der Unterfläche des Kleinhirnes etwa 50% (vgl. Abb. 1).

Es wurde jeweils eine Kleinhirnhemisphäre bestrahlt. Um Verschiebungen der Tiere gegenüber dem Bestrahlungsfeld, und damit eine Verringerung der pro Gewebsvolumen absorbierten Strahlendosis zu vermeiden, wurde die Bestrahlung in Narkose durchgeführt („Nembutal“ Abbott, 0,03 ml intraperitoneal). Die narkotisierten Tiere wurden so gelagert und fixiert, daß die Schädelbasis einem Leuchtschirm, der durch einen Spiegel beobachtet werden konnte, parallel lag. Das Strahlenbündel wurde dann nach der Abbildung der Schädelbasis auf dem Leuchtschirm so eingestellt, daß nur der Bezirk hinter der Vorderkante der rechten Felsenbeinpyramide und rechts von der Medianlinie der Bestrahlung ausgesetzt war. Die histologischen Schnitte zeigten, daß bei richtiger Einstellung lediglich die rechte Kleinhirnhemisphäre getroffen wurde und der Strahlenschaden eine dem Strahlenfeld entsprechende scharfe Begrenzung aufwies. Tiere, bei denen die histologische Untersuchung zeigte, daß es unter der Bestrahlung zu einer wesentlichen Feldverschiebung mit unscharfer Begrenzung gekommen war, wurden nicht ausgewertet. Bei richtiger Lagerung der Tiere ließ sich die Einstellung immer so rasch vornehmen, daß die bei der Durchleuchtung mit 30 kV und 8 mA eingestrahlte Dosis unerheblich gegenüber der insgesamt verabreichten Strahlenmenge war.

Präparation der Gehirne. Die Tiere wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Ende der Bestrahlung durch Dekapitation getötet. Die Gehirne wurden innerhalb 1 min herauspräpariert und in Carnoysche Lösung gelegt.

Für eine optimale Darstellung der Zellstrukturen ist es von ausschlaggebender Bedeutung, daß autolytische Prozesse sofort nach der Entnahme der Gehirne gehemmt werden. Die als Fixierungsmittel verwendete Carnoysche Lösung (6 Teile Äthylalkohol, 3 Teile Chloroform, 1 Teil Eisessig) wurde daher auf $+20^{\circ}\text{C}$ vorgekühlt und die Gefäße mit der Lösung während der ganzen Fixierungszeit von 8–12 Std zur Aufrechterhaltung dieser Temperatur in Eiswasser (4 Teile Eis und 1 Teil Wasser) im Kühlschrank aufbewahrt. Bei der Temperatur von $+20^{\circ}\text{C}$ werden die autolytischen Prozesse stärker gehemmt als die Diffusionsgeschwindigkeit des Fixierungsmittels.

Nach der üblichen Paraffineinbettung wurden die Kleinhirne in Serie geschnitten (Schnittstärke 5μ) und davon jeder 3. Schnitt für Färbungen oder histochemische Reaktionen verwendet. Die Schnittführung erfolgte möglichst genau parallel oder bei einigen Fällen senkrecht zur Strahlenrichtung.

Färbungen. Von allen Gehirnen wurden Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Soweit es erforderlich schien, wurden Parallelschnitte mit der Bindegewebsfärbung nach v. GIESON, der Trichromfärbung nach MASSON, der Tartrazinfärbung nach LENDRUM (1947) der Luxol-Fastblue-Färbung nach KLÜVER-BARRERA (1953) sowie der Fibrinfärbung nach WEIGERT behandelt.

Histochemische Reaktionen. Von allen Gehirnen wurden außerdem zahlreiche Schnitte der jeweiligen Serie mit Galloxyanin-Chromalaun nach EINARSON [(1932–1951); vgl. auch SCHÜMMELFEDER, KROGH u. EBSCHNER (1958), KROGH u. BERGEDER (1957)] gefärbt. Weiterhin wurden an einzelnen Schnitten die Eisen-(Berliner-Blau)- und die PAS-Reaktion sowie verschiedene histochemische Eiweißreaktionen durchgeführt.

Zur Beurteilung und Beschreibung des Strahlenschadens am Kleinhirn wurden jeweils die median gelegenen Teile der Windungen herangezogen, da an diesen die Gewähr gegeben ist, daß die errechnete Strahlendosis eingewirkt hat. In den seitlichen Teilen des bestrahlten Feldes ist mit einer Abschwächung der Dosis zu rechnen, denn bei der gewölbten Kleinhirnoberfläche ist hier die Entfernung von der Strahlenquelle größer als in dem median gelegenen Teil des Bestrahlungsfeldes. Außerdem wird mit zunehmender Wölbung der Schädeldecke in den seitlichen Teilen des Feldes die Strahlenabsorption größer, da der von den Strahlen in der Schädeldecke zurückgelegte Weg länger wird.

Ergebnisse der Versuche

a) Verhalten der Tiere nach Bestrahlung

Die Tiere überlebten die Bestrahlung unter den genannten Bedingungen bei der größten verwendeten Dosis von 60 kr etwa 6–7 Std. Die Überlebenszeit wurde mit abnehmender Strahlendosis immer länger. Nach 40 kr betrug sie etwa

24 Std. Nach 20 kr und weniger wurde der Spontanod in keinem Falle abgewartet.

Nach Strahlendosen von 20 kr und mehr kam es zu charakteristischen Veränderungen im Verhalten der Tiere. Nach Erwachen aus der Nembutalnarkose, die gewöhnlich 2—3 Std andauerte, wurden die mit 60 kr bestrahlten Tiere unruhig. Sie begannen zu zittern, ihr Fell sträubte sich, die Bewegungen wurden in zunehmendem Maße unkoordiniert, oft kam es zu einer Haltungsneigung. Plötzlich setzten dann heftige Krampferscheinungen ein, die bis zu 1 min Dauer anhielten und sich in Abständen von wenigen Minuten wiederholten. Dabei kam es zu schnellen Drehungen der Tiere um die Körperlängsachse. Fast immer bildete sich eine zunehmende Cyanose aus, und die mit 60 kr bestrahlten Tiere starben unter diesen Erscheinungen. Mit abnehmender Strahlendosis waren die Krampfanfälle weniger ausgeprägt, traten jedoch herab bis zu Dosen von 20 kr auf. Sie wiederholten sich bei den niedrigen Strahlendosen oft mehrere Tage lang, jedoch mit immer größeren, kampffreien Zwischenperioden und hörten dann ganz auf. Diese Tiere verloren an Gewicht, zeigten aber später — abgesehen von einer Schiefhaltung des Kopfes — kein anomales Verhalten.

Zentrale Erregungs- und Krampferscheinungen nach Ganzkörperbestrahlung mit hohen Strahlendosen sind u. a. von RAJEWSKY u. Mitarb. (1954), ANDREWS u. Mitarb. (1953, 1957) und GERSTNER u. Mitarb. (1955, 1957) mitgeteilt worden. In den vorliegenden Untersuchungen machte sich über die dort beschriebenen Symptome hinaus die Einseitigkeit des Strahlenschadens in den Haltungsstörungen und gerichteten Drehbewegungen bemerkbar.

b) Makroskopischer Befund der entnommenen Gehirne

Nach 60 kr unterschied sich während der Beobachtungszeit von 6 Std die bestrahlte Kleinhirnhälfte nicht von der unbestrahlten. Auch wurde eine stärkere Blutfülle der weichen Hirnhäute in dem bestrahlten Feld nicht beobachtet. Nach 40 kr konnte an den in den ersten Stunden entnommenen Kleinhirnen ebenfalls keine Seitendifferenz festgestellt werden. Nach 20 Std waren aber die weichen Häute in dem bestrahlten Feld deutlich gerötet. Bei den mit 20 kr bestrahlten Tieren fiel nach 12—14 Std wieder eine leichte Rötung der Hirnhäute in dem bestrahlten Feld auf, die nach 24 Std noch deutlicher ausgeprägt war. Nach 48 Std konnte man mit bloßem Auge das bestrahlte vom unbestrahlten Gewebe deutlich unterscheiden an der schmutzig-grauroten Farbe der Hirnoberfläche. Außerdem waren die Windungen deutlich verstrichen und die Oberfläche gegenüber dem unbestrahlten Hirngewebe eingesunken. Die gleiche Beobachtung machten wir bei den mit geringerer Dosis bestrahlten Tieren nach längerer Überlebenszeit.

c) Entwicklung und Verlauf der Strahlennekrose am Kleinhirn nach Anwendung unterschiedlicher Strahlenmengen

Zur übersichtlichen Darstellung der nach Anwendung verschiedener Strahlenmengen beobachteten morphologischen Veränderungen am Kleinhirn der Maus haben wir die Versuchsergebnisse nach der benutzten Strahlendosis in 2 Gruppen mit annähernd gleichartigen Befunden zusammengefaßt. Die erste Gruppe umfaßt den Dosisbereich von 40—60 kr, die zweite den von 10—20 kr.

I. 40—60 kr. $\frac{1}{2}$ Std nach der Bestrahlung mit 40—60 kr waren bereits morphologische Veränderungen am Kleinhirn im bestrahlten Bereich festzustellen, die bei 60 kr alle bestrahlten Tiere und alle Anteile des bestrahlten Kleinhirngewebes betrafen, während nach 40 kr nur einzelne Tiere Veränderungen aufwiesen und auch bei diesen die Körnerschicht zu diesem Zeitpunkt noch nicht verändert erschien. Die stärksten Veränderungen ließ $\frac{1}{2}$ Std nach Bestrahlung die *Molekularschicht* erkennen. Hier kam es zunächst zu einer Schwellung an den Nervenzellen. Diese Schwellung betraf bei 40 kr fast ausschließlich den Zellkern, während nach 60 kr auch das Cytoplasma der Nervenzellen geschwollen war. Am Zellkern kam es dabei nicht selten zu einer Kondensation der Chromatinsubstanz an der Kernmembran (Kernwand-

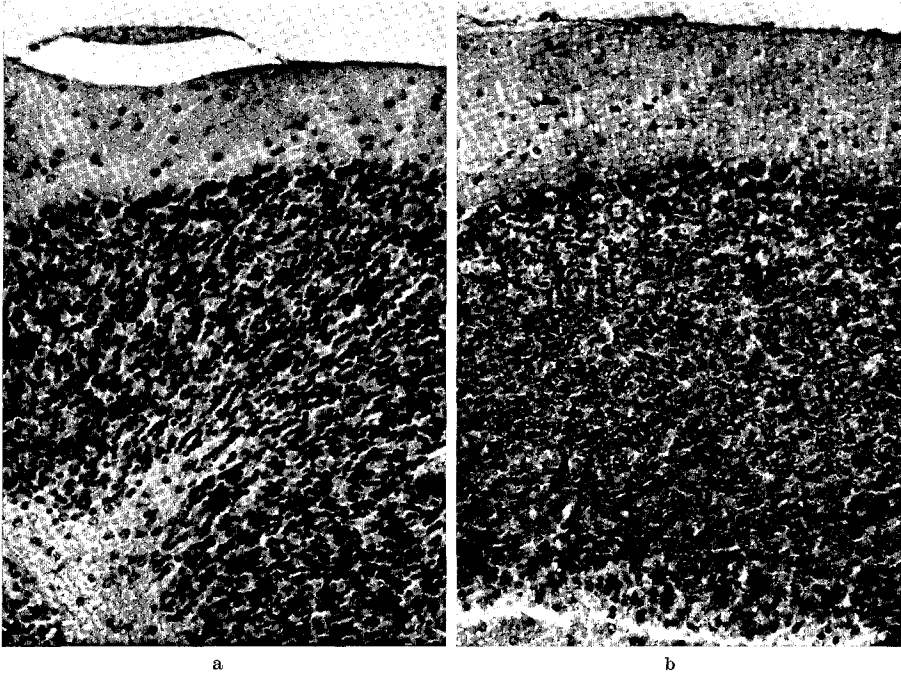


Abb. 2. a Unbestrahlte linke Kleinhirnhemisphäre; b mit 60 kr bestrahlte rechte Kleinhirnhemisphäre $\frac{1}{2}$ Std nach der Bestrahlung. Schwellung der Körnerzellenkerne, Vacuolisierung der Molekularschicht. Vergr. 200mal; Tartrazin-Färbung

hyperchromasie), wodurch diese verdickt erschien. In anderen Zellen war die Chromatinsubstanz in einzelnen größeren Chromatinbröckeln kondensiert. Bei 60 kr führte die Cytoplasmanschwellung bereits zu diesem Zeitpunkt unter seitlicher Verdrängung des Faserfilzes der Molekularschicht zur Bildung eines den Kern umgebenden Hohlraumes. In diesem konnten Cytoplasmareste schließlich nur noch in Form zarter Fäden oder schwach färbbarer, fetziger oder flockenartiger Gebilde, die dem geschwollenen Zellkern zumeist anlagen, festgestellt werden („akute Schwellung“). Das Ausmaß dieser akuten Schwellung der Nervenzellen nahm dabei schon zu diesem Zeitpunkt nach der Bestrahlung in Richtung auf die Schicht der Purkinje-Zellen hin zu. Während nach 40 kr die Gliazellen der Molekularschicht noch unverändert erschienen, waren nach 60 kr die Kerne dieser Zellen leicht geschwollen oder in stärker geschädigten Bereichen auch gelegentlich pyknotisch. Neben diesen Zellveränderungen konnte nach Bestrahlung mit 40 kr bei einzelnen Tieren und mit 60 kr bei allen untersuchten Kleinhirnen am Faserfilz der Molekularschicht eine leichte Vacuolisierung („Status spongiosus“) beobachtet werden. Es waren optisch leere, zunächst rundliche Vacuolen aufgetreten, deren Größe von der Kleinhirnoberfläche zur Purkinje-Zellschicht hin zunahm. Manchmal waren sie angedeutet in senkrecht zur Windungsoberfläche gerichteten Reihen angeordnet. Die größeren, nahe der Purkinje-Zellschicht gelegenen Vacuolen ließen nicht selten eine ovale Form erkennen, wobei der größere Durchmesser zumeist parallel zur Purkinje-Zellschicht

ausgerichtet war. In diesen Vacuolen war auch mit Spezialfärbungen (Tartrazin, PAS-Reaktion) ein färbbarer Inhalt nicht nachweisbar, sie sind offenbar mit einer eiweißfreien wäßrigen Flüssigkeit gefüllt.

Die *Makrogliazellen* in der unmittelbaren Umgebung der Purkinje-Zellen (Bergmannsche Stützzellen, Bergmannsche Glia) wiesen zu diesem Zeitpunkt nach 40 kr keine eindeutigen Veränderungen auf. Gelegentlich war hier nach 60 kr eine Kernschwellung und selten einmal eine Pyknose vereinzelter Kerne festzustellen.

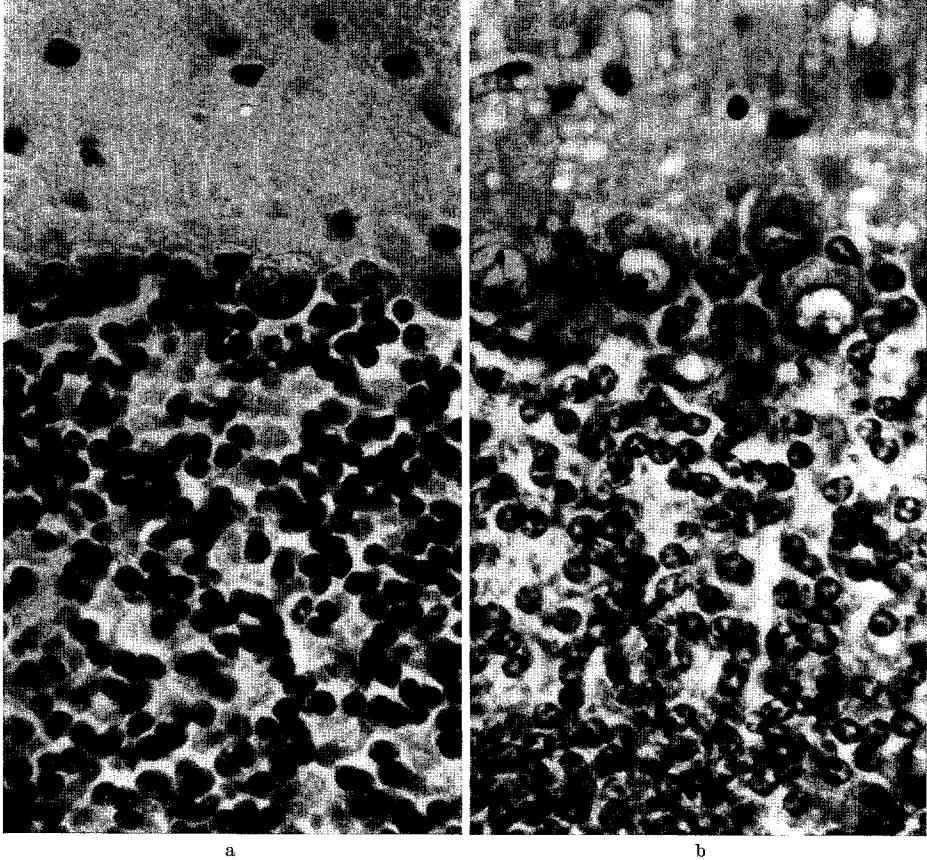


Abb. 3. a Unbestrahlte linke Kleinhirnhemisphäre. b Mit 60 kr bestrahlte rechte Kleinhirnhemisphäre $\frac{1}{2}$ Std nach Bestrahlung. Kernschwellung an Purkinje- und Körnerzellen, Cytoplasmawellung an Purkinje-Zellen, Vacuolisierung der Molekularschicht. Vergr. 780mal; Tartrazin-Färbung

An den *Purkinje-Zellen* fiel $\frac{1}{2}$ Std nach der Bestrahlung mit 40–60 kr eine mäßige Kernschwellung mit Kondensation des Kernchromatins an der Kernmembran oder in Form größerer Schollen auf. Gleichzeitig schien eine geringe Cytoplasmawellung zu bestehen, wobei es zur Auflösung der Nissl-Schollen mit fast staubförmiger diffuser Verteilung der Nissl-Substanz über den ganzen Cytoplasmaleib gekommen war. Gelegentlich sah man in der der Strahlenquelle zugekehrten Seite der Purkinje-Zellen eine Aufhellung des Cytoplasmaleibes sowie eine feinste Vacuolisierung des Cytoplasmasaumes.

In der *Körnerschicht* waren $\frac{1}{2}$ Std nach Bestrahlung mit 40 kr noch keine Veränderungen festzustellen. Nach 60 kr fand sich zu diesem Zeitpunkt eine hydropische Schwellung der Körnerzellkerne, die an Ausmaß von der Purkinje-Zellschicht zum Marklager hin abnahm. An den Golgi-Zellen war das Bild unterschiedlich. Die den Purkinje-Zellen nächst gelegenen Golgi-Zellen wiesen zu diesem Zeitpunkt nach der Bestrahlung zumeist eine stärkere Färbbarkeit des Cytoplasmas mit Galloxyanin-Chromalaun sowie Tartrazin auf und besaßen einen

verhältnismäßig dichten Kern. Die *Glomerula cerebellaria* erschienen im Bereich der Kernschwellung der Körnerzellen aufgelockert. Im gleichen Bereich waren die Blutgefäße deutlich erweitert. An den *Astrocyten* der Körnerschicht waren zu diesem Zeitpunkt mit den von uns benutzten Methoden Veränderungen nicht nachweisbar.

Im *Marklager* der bestrahlten Kleinhirnwindungen war zu diesem Zeitpunkt nach Bestrahlung mit 40—60 kr neben einer deutlichen Gefäßerweiterung gelegentlich eine leichte hydropische Schwellung der Astrocytenkerne festzustellen sowie eine ödematöse Auflockerung der weißen Substanz. Allerdings traten diese Veränderungen nicht regelmäßig bei allen bestrahlten Tieren in Erscheinung und fehlten oft auch in den späteren Stadien des Strahlenschadens.

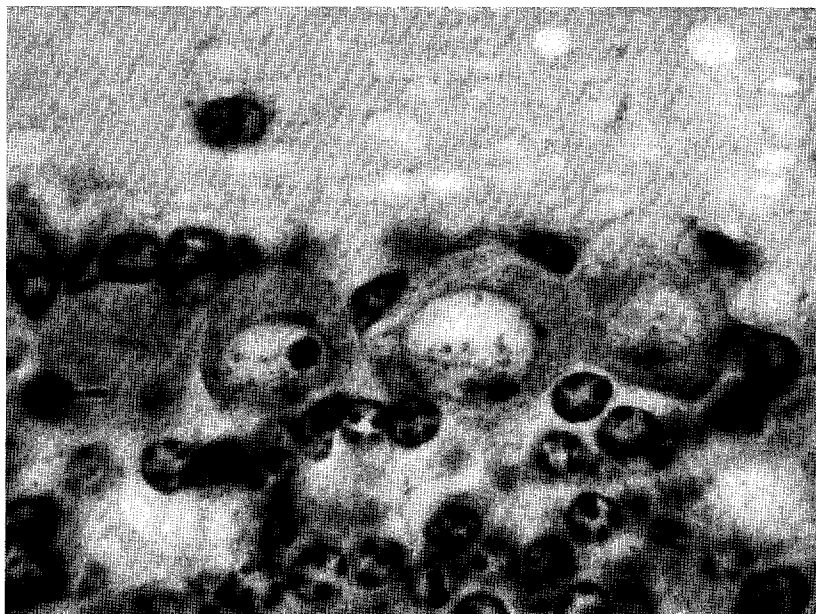


Abb. 4. Kern- und Cytoplasmaschwellung an Purkinje-Zellen 1 Std nach der Bestrahlung mit 60 kr. Vergr. 1310mal; H. E.-Färbung

Wurde zu diesem Zeitpunkt nach Bestrahlung mit 40—60 kr die Ausdehnung und das Ausmaß der morphologischen Veränderungen an den einzelnen Anteilen des bestrahlten Kleinhirngewebes verglichen, dann war auffällig, daß die Veränderungen in der Molekularschicht am ausgedehntesten waren. Sie waren hier nicht nur in der obersten, der Strahlenquelle zugekehrten Windung nachweisbar, sondern auch in den tieferen Windungen, in denen bei der verwendeten Art der Röntgenstrahlen bereits ein Dosisabfall eingetreten sein mußte. Dabei waren sowohl Kern- und Cytoplasmaschwellung, wie auch die Vacuolisation des Faserfilzes der Molekularschicht streng auf das bestrahlte Gebiet lokalisiert. Die Schwellung der Astrocytenkerne des Markes sowie dessen ödematöse Auflockerung waren nicht so ausgedehnt wie die Veränderungen der Molekularschicht, sie betrafen zumeist nur die beiden obersten Windungen. Wesentlich kleiner als der bestrahlte Bereich war das $\frac{1}{2}$ Std nach der Bestrahlung mit 60 kr nachweisbare Gebiet der Schwellung der Körnerzellen. Diese Kernschwellung war praktisch nur in den obersten Windungen nachweisbar. Die Veränderungen an den Purkinje-Zellen waren zwar im Gegensatz zur Kernschwellung der Körnerzellen auch schon nach Bestrahlung mit 40 kr bei einzelnen Tieren nachweisbar, ihr Gebiet war aber bei einer Strahlendosis von 60 kr nicht ausgedehnter als die hier nachweisbare Kernschwellung der Körnerzellen.

Im weiteren Verlauf dehnte sich dieser Strahlenschaden in Molekular- und Körnerschicht weiter auf das bestrahlte Kleinhirngewebe aus und nahm an Intensität zu. So hatte 1 Std nach Bestrahlung mit 60 kr insbesondere die Schwellung der inneren Sternzellen und die Vacuolisa-

tion des Faserfilzes der *Molekularschicht* zugenommen. Sodann waren in dieser Schicht einige Gliazellen sowie im stärkst betroffenen Gebiet auch vereinzelt Ganglienzellkerne pyknotisch. Weiterhin war es zu einer verstärkten Auflockerung der *Körnerschicht* gekommen. Diese Veränderungen an Molekular- und *Körnerschicht* waren in der Nähe der Purkinje-Zellen am stärksten ausgeprägt. Auffällig war dabei, daß in den am stärksten aufgelockerten Teilen der *Körnerschicht* jetzt neben geschwollenen Körnerzellen auch mehr oder minder reichlich verstreut liegende pyknotische Kerne von Körnerzellen festgestellt werden konnten, die von einem optisch leeren Raum umgeben waren. Die Golgi-Zellen der *Körnerschicht* waren zumeist geschrumpft und stark mit basischen Farbstoffen färbbar. Purkinje-Zellen waren weiterhin akut geschwollen, manchmal waren sie als länglich ovale Gebilde mit ihrem größten Durchmesser parallel zur *Körnerschicht* ausgerichtet.

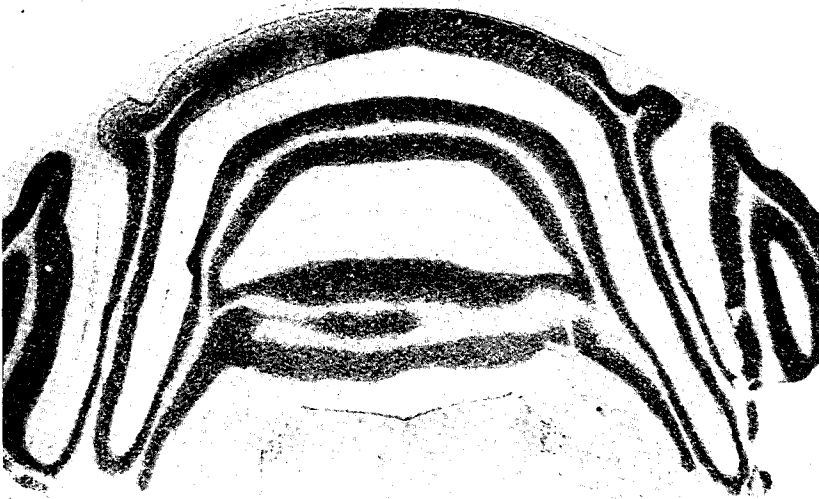


Abb. 5. Streng auf den bestrahlten Bereich beschränkter Schaden insbesondere an der *Körnerschicht* 2 Std nach Einwirkung von 60 kr. Vergr. etwa 20mal; Galloxyanin-Chromalaun-Färbung

2 Std nach der Bestrahlung mit 60 kr waren die Pyknosen von *Körnerzellen* zahlreicher geworden. Außerdem war es im stärkst geschädigten Bereich z. T. zu einer Schrumpfung von Purkinje-Zellen gekommen, die sich dann als längliche, flach-ovale, stärker mit basischen Farbstoffen färbbare Gebilde darstellten, welche parallel zur *Körnerschicht* ausgerichtet waren („akute Schrumpfung“).

Strahlenmengen von 40 kr hatten zu diesem Zeitpunkt bei den einzelnen Tieren zu unterschiedlich starken morphologischen Veränderungen geführt. Bei den Tieren mit stärkster Strahlenreaktion war insbesondere die Kern- und Cytoplasmaschwellung der Nervenzellen aller im bestrahlten Gebiet gelegenen *Molekularschichten* auffällig. In den oberflächlich gelegenen *Körnerschichten* entsprach das Bild mit geschwollenen oder pyknotischen Körnerzellen sowie teilweise geschrumpften Golgi-Zellen etwa dem 1 Std nach 60 kr beobachteten Bild, wenn auch die Auflockerung der Glomerula cerebellaria nicht so stark hervortrat. In den tieferen *Körnerschichten*, in denen eine bereits abgeschwächte Strahlendosis zur Wirkung gekommen war, konnte eine Auflockerung der Glomerula cerebellaria nicht festgestellt werden. Hier lagen zwischen unverändert erscheinenden Körnerzellen verstreut zahlreiche pyknotische Körnerzellkerne mit umgebendem, optisch leer erscheinendem Raum.

In den mit 40 kr bestrahlten Kleinhirnen, die eine geringere Strahlenreaktion aufwiesen, stand neben der Schwellung der Ganglienzellen in der *Molekularschicht* diese disseminierte Pyknose von Kernen der Körnerzellen im Vordergrund. Geschwollene Körnerzellkerne waren hier nur selten nachweisbar.

4—5 Std nach der Bestrahlung mit 60 kr waren fast alle Nervenzellkerne der *Molekularschicht* pyknotisch geworden und lagen in einem größeren, umgebenden, optisch leeren Raum. Auch in der strahlengeschädigten *Körnerschicht* waren jetzt die Zellkerne zumeist pyknotisch. Nur in den marknahen Anteilen der *Körnerschicht* wurden noch geschwollene Kerne beobachtet. Die Auflockerung der *Glomerula cerebellaria* hatte soweit zugenommen, daß die strahlengeschädigte *Körnerschicht* verbreitert erschien. In den stärksten geschädigten Bereichen waren die *Purkinje-Zellen* zumeist deutlich kondensiert und deformiert, in den weniger stark betroffenen Windungen dagegen nicht selten in Kern und Cytoplasma stärker geschwollen. Auffällig war, daß nach wie vor die Bergmannschen Stützzellen kaum Veränderungen aufwiesen.

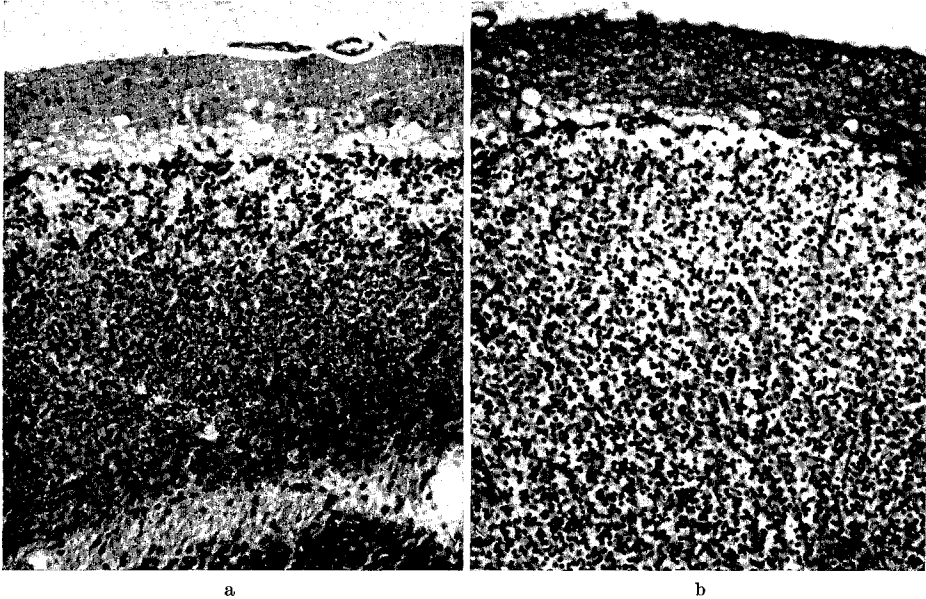


Abb. 6a u. b. Zunahme der Strahlenschäden am Kleinhirngewebe im Verlauf der ersten 4 Std nach Einwirkung von 60 kr. a 1 Std nach der Bestrahlung (H.E.-Färbung). b 4 Std nach Bestrahlung (PAS-Reaktion). Vergr. 180mal

In den tiefer gelegenen Windungen waren neben einer Schwellung der Ganglienzellen der *Molekularschicht* mit gleichzeitiger Kernpyknose verstreute pyknotische Körnerzellkerne nachweisbar.

Auch bei 40 kr überwog jetzt die Kernpyknose an den Nervenzellen der *Molekularschicht* sowie an den Körnerzellen. Während aber die Veränderungen an den Ganglienzellen der *Molekularschicht* im gesamten bestrahlten Bereich nachweisbar waren, konnten in den *Körnerschichten* noch zahlreiche, ungeschädigt erscheinende Körnerzellen, zwischen denen verstreut die pyknotischen und gelegentlich auch geschwollenen Kerne gelegen waren, nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu 60 kr war die Auflockerung der *Glomerula cerebellaria* nach 40 kr gering.

6 Std nach der Bestrahlung mit 60 kr war die Pyknose der *Körnerzellkerne* im gesamten bestrahlten Kleinhirngewebe vorhanden. Auch in den in der Tiefe gelegenen Kleinhirnwindungen waren jetzt kaum noch geschwollene oder gar unveränderte *Körnerzellkerne* festzustellen. Das gleiche galt auch für die Ganglienzellkerne der *Molekularschichten*. Die *Purkinje-Zellen* verhielten sich unterschiedlich. In den stärksten geschädigten Bereichen waren sie zumeist kondensiert oder gar stark geschrumpft, in den weniger stark geschädigten Kleinhirnteilen dagegen wiesen sie teilweise mehr oder weniger ausgesprochen eine „akute Schwellung“ auf oder erschienen weitgehend unverändert. Unter den geschwollenen *Purkinje-Zellen* fielen einzelne auf, die bei besonders starker Kern- und Cytoplasmaschwellung eine feinere oder gröbere Vacuolisation des Cytoplasmas aufwiesen. Während die geschwollenen *Purkinje-*

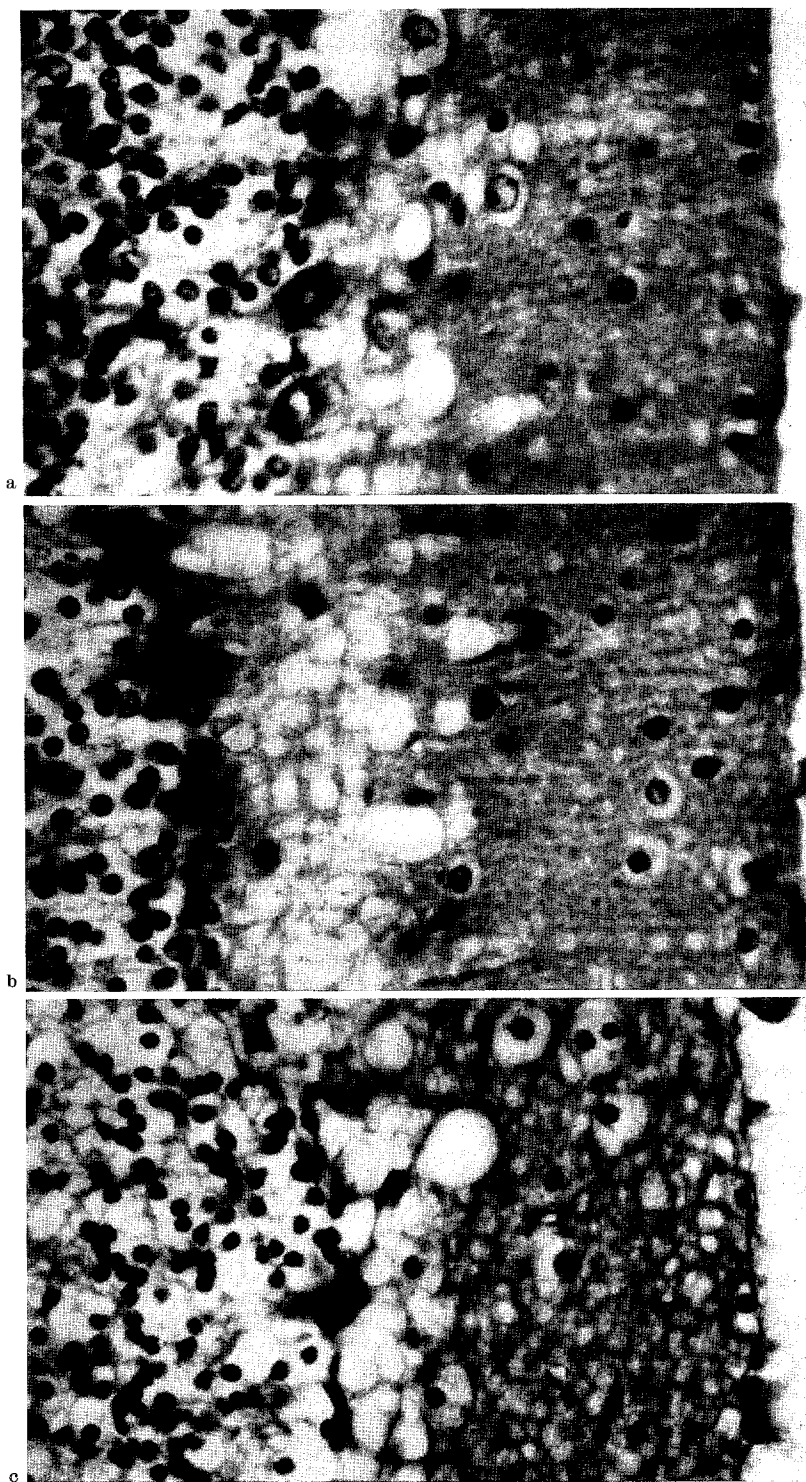


Abb. 7a—c. Verlauf der Strahlenschädigung in Molekular- und Körnerschicht, sowie an den Purkinje-Zellen im Verlauf der ersten 4 Std nach Einwirkung von 60 kr. a 1 Std nach Bestrahlung (H.E.-Färbung). b 2 Std nach Bestrahlung (H.E.-Färbung). c 4 Std nach Bestrahlung (PAS-Reaktion). Vergr. 740mal

Zellen mit basischen Farbstoffen nur schwach anfärbt wurden, waren die kondensierten und geschrumpften Purkinje-Zellen zumeist so stark gefärbt, daß Kern und Cytoplasma nicht unterschieden werden konnten. In einzelnen Fällen kamen jetzt frische *Blutungen* in den weichen Hirnhäuten, aber gelegentlich auch in der Kleinhirnsubstanz vor.

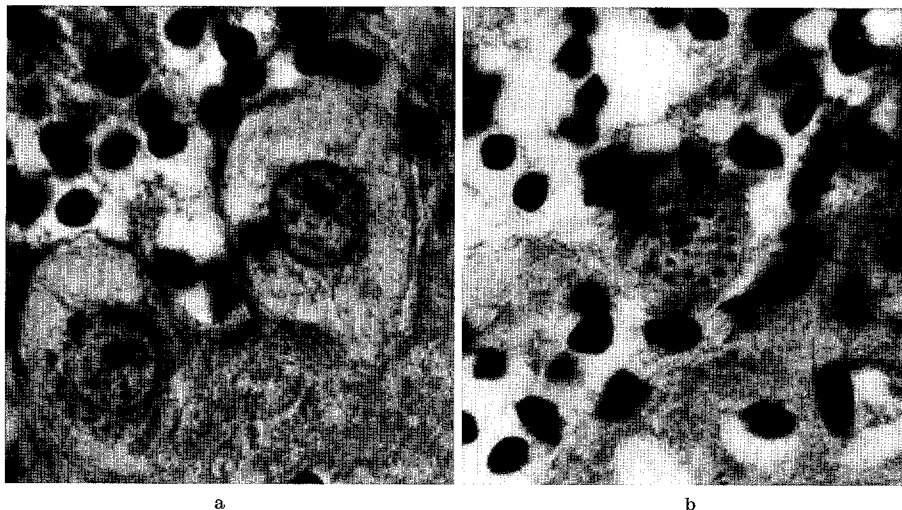


Abb. 8. Cytoplasmaschwellung (a) und Kondensation des Kernchromatins (b) an Purkinje-Zellen 6 Std nach Bestrahlung mit 60 kr. Galloeyanin-Chromalaun-Färbung. Vergr. 1150mal

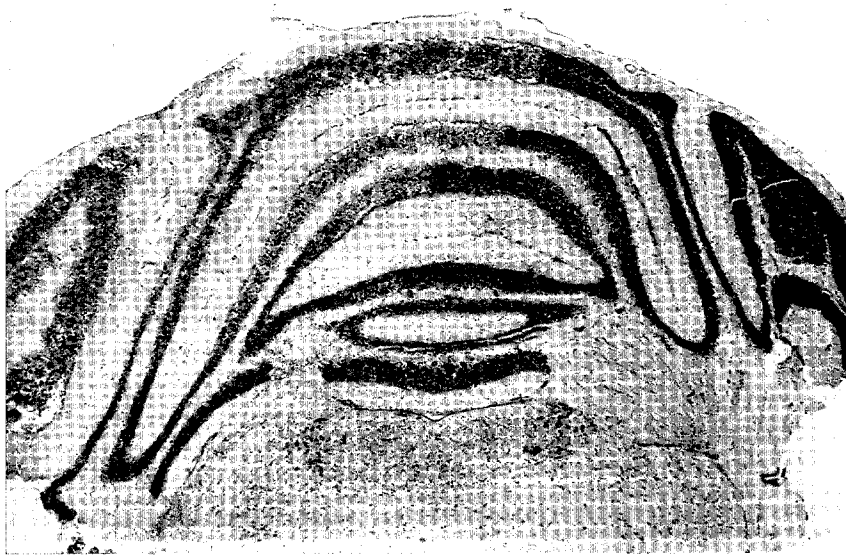


Abb. 9. Auf den bestrahlten Bereich beschränkte Nekrose des Kleinhirngewebes 20 Std nach Einwirkung von 40 kr. Galloeyanin-Chromalaun-Färbung. Vergr. etwa 20mal

Nach Bestrahlung mit 40 kr waren zu diesem Zeitpunkt die Veränderungen gleichartig wie nach 60 kr, sie reichten aber nicht soweit in die Tiefe wie bei 60 kr.

Der Strahlenschaden mit einer Dosis von 60 kr konnte bei einer Feldgröße von 3×3 mm über den Zeitpunkt von 6 Std hinaus nicht untersucht werden, da die Tiere nicht länger überlebten.

20—24 Std nach einer Dosis von 40 kr war eine völlige *Nekrose* der oberflächlichen Windungen eingetreten, die streng auf den bestrahlten Bereich lokalisiert war und sich mit scharfer Grenze vom unbestrahlten Kleinhirn abhob. Die *Molekularschicht* befand sich in körnig-scholligem Zerfall. In ihr war ein Teil der Nerven- und Gliazellen noch erhalten. Sie wiesen jedoch zumeist pyknotische Kerne auf und zeigten alle Stadien des Zerfalls. Die *Purkinje-Zellen* waren im stärkst betroffenen Bereich zum großen Teil geschwunden. Die erhaltenen Purkinje-Zellen wiesen zumeist das Bild der „homogenisierenden Zellnekrose“, gelegentlich aber auch das der „schweren Zellerkrankung“ auf. Dabei waren an diesen Zellen alle Stadien des weiteren Abbaues bis zu Zellschatten zu erkennen. Die Bergmannschen Gliazellen waren im stärkst betroffenen Gebiet größtenteils verschwunden, nach der Tiefe zu fanden sich zu-

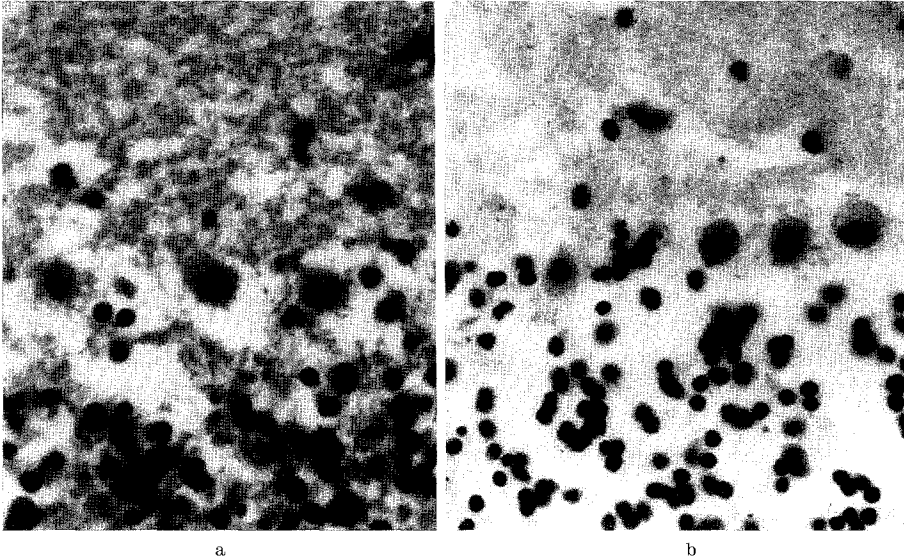


Abb. 10a u. b. Strahlenschaden 20 Std nach Einwirkung von 40 kr. a Stärkst geschädigter Bezirk mit Desintegration von Molekular- und Körnerschicht sowie Auflösung der Purkinje-Zellen. b Weniger stark geschädigter Kleinhirnanteil. Homogenisierende Ganglienzellnekrose der Purkinje-Zellen. H. E.-Färbung. Vergr. 630mal

nächst pyknotische Kerne dieser Zellelemente, dann folgten hochgradig in Kern und Cytoplasma geschwollene Stützzellen. In der nekrotischen *Körnerschicht* waren die noch erhaltenen Körnerzellen pyknotisch. Kernzerfall in Form von Karyorhexis war nicht selten. Die Golgi-Zellen boten das gleiche Bild wie die Purkinje-Zellen. Die Kerne der Gliazellen des *Markes* waren in den oberflächennahen Windungsanteilen pyknotisch, in der Tiefe dagegen geschwollen. Einzelne Leukocyten ließen sich in allen Schichten der nekrotischen Kleinhirnwindungen nachweisen. Die Blutgefäße waren im Bereich der Nekrose teilweise erhalten. Sie waren dann zumeist erweitert und wurden von breiten, perivaskulären Spalträumen begleitet. Perivaskuläre Zellinfiltrate waren nicht selten. Auch waren an verschiedenen Stellen Plasmaustritte an den Gefäßen der weichen Hirnhäute und des Kleinhirngewebes nachweisbar. Blutungen in dem nekrotischen Kleinhirngewebe waren nicht selten. Über die Grenze der insbesondere durch die veränderte Körnerschicht markierten Nekrose hinweg war im Mark eine wabige Auflockerung festzustellen, ebenso in geringem Umfange auch an der Grenze zwischen Molekularschicht und Körnerschicht.

Die Befunde der ersten Versuchsserie mit Anwendung einer Strahlendosis von 40—60 kr zusammenfassend ist festzustellen, daß bereits $\frac{1}{2}$ Std nach isolierter Bestrahlung einer Kleinhirnhemisphäre morphologisch erkennbare Strahlenschäden auftreten. Diese sind zunächst an der *Molekularschicht* am stärksten ausgeprägt. Dann treten zunehmend Schäden an den *Körnerzellen* in Erscheinung, deren Kerne

$\frac{1}{2}$ —1 Std geschwollen sind, später pyknotisch werden und schließlich zugrunde gehen. Die bereits in früheren Arbeiten (1956—1960) beschriebenen Veränderungen an den *Purkinje-Zellen* („akute Schrumpfung“, Kern- und Cytoplasmaschwellung, „akute Zellerkrankung“) treten zwar auch bereits $\frac{1}{2}$ Std nach der Bestrahlung auf, sie sind aber im Vergleich zu den Schäden an Molekular- und Körnerschicht zunächst von geringerem Ausmaß. Am besten und längsten erhalten sind im strahlengeschädigten Kleinhirngewebe die *Bergmannschen Stützzellen* sowie das *Mark* der Kleinhirnwindungen. Eindeutige Gefäßschäden mit morphologisch nachweisbarem Austritt von ungeformten oder geformten Blutbestandteilen werden erst etwa 6 Std nach der Bestrahlung beobachtet. 20—24 Std nach einer Strahlendosis von 40 kr ist eine völlige *Nekrose* der betroffenen Kleinhirnwindungen eingetreten, wobei die teilweise noch erkennbaren *Purkinje-Zellen* zumeist das Bild der „homogenisierenden Zellnekrose“ bieten.

Eindeutig auf Gefäßschäden zurückzuführende Veränderungen traten in den eigenen Versuchen frühestens 6 Std nach der Bestrahlung in Form von Blutungen auf. Es fragt sich aber, ob nicht bei Verlängerung der Überlebenszeit, die durch Verringerung der Strahlendosis erreicht werden kann, strahlenbedingte Gefäßschäden mit nachfolgender sekundärer Gewebsschädigung in den Vordergrund treten. Schon in der ersten Versuchsreihe mit Strahlenmengen von 40—60 kr war deutlich geworden, daß mit absinkender Strahlendosis eine Verzögerung und Verlangsamung der strahlenbedingten Schäden am Kleinhirngewebe eintritt sowie eine Verlängerung der Überlebensdauer der bestrahlten Tiere. Wir haben daher eine zweite Versuchsgruppe mit Strahlenmengen von 10—20 kr angeschlossen, um den Verlauf des Strahlenschadens noch länger als bei der höheren Dosierung von 40—60 kr beobachten zu können und um die Frage der pathogenetischen Bedeutung von strahlenbedingten Gefäßschäden zu prüfen.

II. 10—20 kr. Nach 10—20 kr traten eindeutige, auf eine Strahlenschädigung zurückzuführende morphologische Veränderungen erst 2—3 Std nach der Bestrahlung in Erscheinung, dabei war das Ausmaß der Veränderungen mit zunehmender Strahlendosis stärker ausgeprägt. Ähnlich wie in der Gruppe der mit 40—60 kr bestrahlten Tiere fanden sich in der *Molekularschicht* eine Schwellung von Nervenzellkernen sowie auch vereinzelt Kernpyknosen. Wie bei der höheren Dosierung bestand eine Cytoplasmaschwellung mit seitlicher Verdrängung des Faserfilzes der Molekularschicht. An einzelnen Zellen war es bereits zur Karyolyse gekommen. Die bei der höheren Dosierung so auffällige Vacuolisierung des Faserfilzes der Molekularschicht war nur verhältnismäßig gering ausgeprägt. An den *Purkinje-Zellen* war eine ausgesprochene Schwellung der Kerne nicht nachweisbar, dagegen bestand oft eine leichte Schwellung des Cytoplasmas bei gleichzeitiger Chromatolyse. Weiterhin ließ sich im bestrahlten Bereich eine Erweiterung der Blutgefäße nachweisen, jedoch war es nicht zur Ausbildung perivaskulärer Spalträume gekommen. Die *Makrogliazellen* in der unmittelbaren Umgebung der *Purkinje-Zellen* wiesen zu diesem Zeitpunkt keine eindeutigen Veränderungen auf. In der *Körnerzellschicht* fanden sich disseminiert verstreut sowohl Schwellungen wie auch Pyknosen der Körnerzellkerne neben unverändert erscheinenden Körnerzellkernen. Dabei war etwa die Hälfte der Körnerzellkerne pyknotisch, der Rest der Zellkerne teils geschwollen und teils unverändert.

4—5 Std nach 10—20 kr war die Vacuolisierung der *Molekularschicht* stärker ausgeprägt. An einzelnen *Purkinje-Zellen* war nach 20 kr eine deutliche Schwellung von Kern und Cytoplasma festzustellen, während nach 10 kr nur gelegentlich eine leichte Kernschwellung beobachtet werden konnte. Auch kamen manchmal Chromatinverklumpungen sowie eine Vergrößerung der Kernkörperchen vor. In der *Körnerschicht* waren nun disseminiert verteilt vorwiegend Kernpyknosen vorhanden, während nur noch wenige Kerne geschwollen erschienen.

Die Glomerula cerebellaria waren geringfügig aufgelockert. Die Blutgefäße der Körnerschicht waren nun etwas erweitert und wiesen teilweise perivaskuläre Spalträume auf.

12—14 Std nach Bestrahlung mit 20 kr waren in der *Molekularschicht* ausgeprägte Kernpyknoten sowie eine Vacuolisation festzustellen. Im bestrahlten Bereich waren aber besonders auffällig die Schäden an den *Purkinje-Zellen* insofern, als Lücken in der Zeile der Purkinje-Zellen anzeigten, daß derartige Zellelemente untergegangen waren. Auch fanden sich ausgesprochene regressive Veränderungen an den restlichen Purkinje-Zellen wie akute Schwellung, Chromatolyse oder akute Schrumpfung. Auch Kernzerfall und Auflösung des Protoplasmas waren zu beobachten. Vereinzelt kamen Neuronophagien vor. Im bestrahlten Bereich waren fast alle Kerne der *Körnerzellen* pyknotisch. Die Körnerzellschicht war aufgelockert mit deutlicher Auflockerung der Glomerula cerebellaria. Im *Marklager* der betroffenen Hirnwindungen bestand eine wabige Auflockerung des Gewebes. Im bestrahlten Bereich waren manchmal in den *weichen Hirnhäuten* kleine perivaskuläre, aus Rundzellen und einzelnen Leukozyten bestehende Zellinfiltrate zu sehen, ebenso gelegentlich auch an den Blutgefäßen des Kleinhirngewebes selbst. Weiterhin fand sich in einem Präparat eine Kugelblutung in einer bestrahlten Körnerzellschicht.

24 Std nach der Bestrahlung mit 20 kr waren die Veränderungen weiter fortgeschritten. In der *Molekularschicht* hatte die Vacuolisation zugenommen. Auch in den tiefsten Windungen des bestrahlten Bereiches waren in der Molekularschicht die Kerne der Nervenzellen zumeist pyknotisch. In den tiefsten Windungen kamen gelegentlich daneben auch noch Kernschwellungen vor. An den *Purkinje-Zellen* waren die regressiven Veränderungen in verstärktem Umfange nachweisbar. An den erhaltenen Purkinje-Zellen bestand dabei oft staubförmiger Zerfall der Nissl-Schollen sowie nicht selten eine Vergrößerung des Nukleolus. Weiterhin konnten alle Übergänge von solchen relativ wenig geschädigten Zellen bis zu Zellschatten gesehen werden. Auch hier Blutungen sowie eine Auflockerung und Verbreiterung besonders an den der Strahlenquelle nächstgelegenen Windungen. Perivaskuläre Zellinfiltrate sowie Erweiterung der perivaskulären Spalträume waren sehr deutlich.

48 Std nach der Bestrahlung mit 20 kr war im Bereich des strahlengeschädigten Kleinhirnanteiltes bereits ein Schwund von *Körnerzellen* festzustellen, die noch vorhandenen Körnerzellen waren pyknotisch. In der Körnerschicht fanden sich nicht selten Kerntrümmer sowie Gitterzellen als Ausdruck der schon in Gang gekommenen Abräumvorgänge. Im Bereich der bestrahlten Kleinhirnwindungen waren teilweise die *Purkinje-Zellen* aufgelöst. Die noch erhaltenen Purkinje-Zellen waren deutlich geschwollen oder zeigten alle Formen der Zell- und



Abb. 11. Kernpyknose bei einem Teil der Körnerzellen neben einzelnen geschwollenen sowie auch unveränderten Körnerzellkernen 4 Std nach Einwirkung von 10 kr. H.-E.-Färbung. Vergr. 700mal

Kernauflösung. Besonders an der Stelle untergegangener Purkinje-Zellen fanden sich ausgeprägte Gliazellwucherungen. Im *Marklager* ließ sich zu diesem Zeitpunkt eine ausgesprochene Vacuolisation mit Auseinanderdrängung der Markfasern erkennen. Auch bestand eine deutliche Schwellung der Capillarendothelien. An den Blutgefäßen sowohl der weichen Hirnhäute, als auch des Kleinhirnes selbst nicht selten perivaskuläre Zellinfiltrate, an denen des Kleinhirngewebes deutliche Erweiterung der perivaskulären Spalträume.

5 Tage nach einer Bestrahlung mit 16 kr war in dem stärkst geschädigten Bereich der Kleinhirnhemisphäre der ursprüngliche Windungsaufbau kaum noch erkennbar. Nur die *Körnerzellschichten* waren gelegentlich noch angedeutet durch pyknotische Zellkerne markiert. Das zerstörte Gewebe war in ausgedehntem Umfange von Gitterzellen durchsetzt. In den

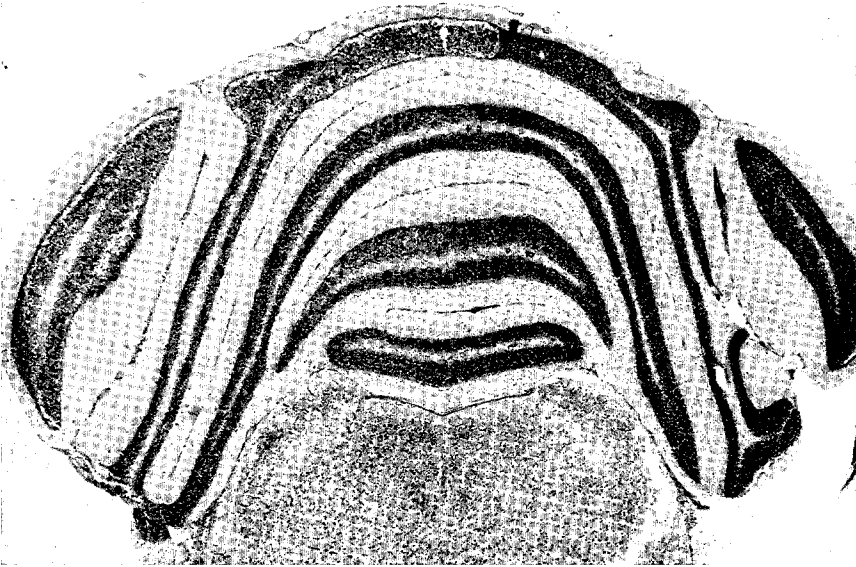


Abb. 12. Strahlenschaden am Kleinhirn 24 Std nach Einwirkung von 20 kr. Galloxyanin-Chromalaun-Färbung. Vergr. etwa 20mal

weniger stark geschädigten Anteilen der *Molekularschicht* bestand eine starke Gliazellproliferation. Auch erschien in den besser erhaltenen Anteilen die Trabantglia der Purkinje-Zellen deutlich gewuchert. Erhaltene *Purkinje-Zellen* waren nur in den Randanteilen des Strahlenschadens zu finden. Sie zeigten die bereits bei höheren Dosierungen beschriebenen regressiven Veränderungen. In den weichen Hirnhäuten sowie auch innerhalb der Hirnsubstanz fanden sich gelegentlich perivaskuläre zellige Infiltrate. Die *Marklager* der einzelnen im Strahlenbereich gelegenen Kleinhirnwindungen wiesen gleiche Abbauerscheinungen auf, wie sie für die Körner- und Molekularschicht genannt wurden. Auffällig waren in den untersuchten Präparaten ziemlich ausgedehnte, frische Blutungen. Auch konnten perivaskuläre Plasmaaustritte festgestellt werden. An den Gefäßwandungen, besonders denen der weichen Hirnhaut, ließ sich eine Verquellung und auch Hyalinose der Grundmembranen nachweisen. Gelegentlich fand sich eine Proliferation von Endothel- und Adventitialzellen mit Einengung der Gefäßlichtung.

7 Tage nach einer Bestrahlung mit 20 kr waren die am stärksten betroffenen Hirnwindungen nekrotisch. In den weniger stark geschädigten Windungen fand sich in der *Molekularschicht* eine Vacuolisation der Grundsubstanz. Die Ganglienzellkerne waren geschwollen, die Glia war vermehrt. An verschiedenen Stellen war es bereits zur Blutgefäßneubildung gekommen. Im Bereich der *Purkinje-Zellschicht* bestand eine ausgesprochene Gliazellproliferation, welche dieses Gebiet deutlich markierte. Zahlreiche Purkinje-Zellen waren untergegangen, die noch vorhandenen wiesen alle Übergangsstadien des Zellunterganges bis zu Zellschatten auf oder waren zumindest in Kern und Cytoplasma geschwollen. In der *Körnerschicht* waren die pyknotischen Kerne weitgehend abgeräumt und durch Gitterzellen ersetzt. Dabei war es in den zerstörten Körnerschichten zu Kugelblutungen gekommen. In manchen

Gitterzellen Hämosiderinablagerung als Zeichen alter Blutungsreste. Nur am Rande der tieferen Körnerschichten, angrenzend an die Zone der Purkinje-Zellen waren die Körnerzellen gut erhalten. Sie wiesen hier nicht einmal Kernpyknosen auf. Das Gewebe der *Marklager* war aufgelockert und von Gitterzellen durchsetzt. Im bestrahlten Bereich waren die Blutgefäße stark erweitert.

10—11 Tage nach Bestrahlung mit 20 kr war der bestrahlte Bereich völlig nekrotisch und scharf von dem unbestrahlten Kleinhirngewebe abgegrenzt. Von den *Purkinje-Zellen* erkannte man nur noch vereinzelt Zellschatten, von den *Körnerzellen* gelegentlich Kernreste und einzelne pyknotische Kerne. Am Rand des erhaltenen Kleinhirngewebes geringe Gliamobilisation mit Demarkation der nekrotischen Hirngewebsanteile. Vereinzelt kamen Leukocyten vor, in

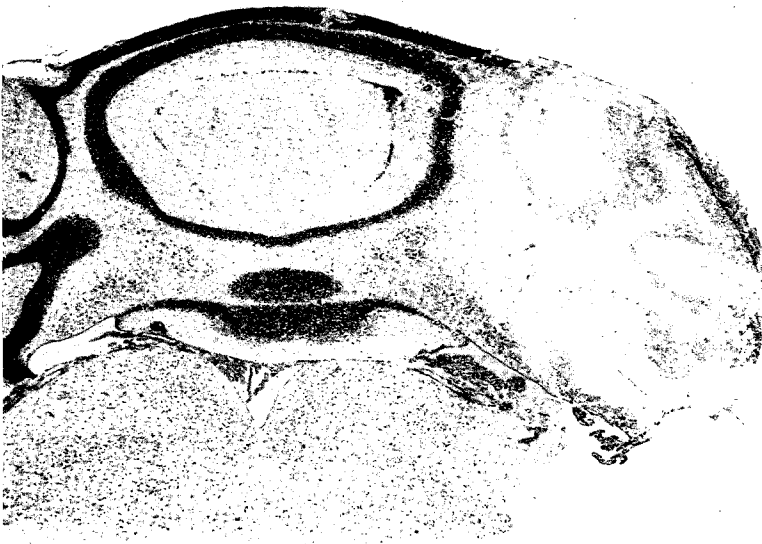


Abb. 13. Totalnekrose des bestrahlten Kleinhirngewebes 10 Tage nach Einwirkung von 20 kr. Gallocyanin-Chromalaun-Färbung. Vergr. etwa 20mal

etwas reichlicherem Ausmaß Gitterzellen, die teilweise mit Hämosiderin beladen waren. In den tiefen Schichten des bestrahlten Kleinhirngewebes, also denen, die sicher mit einer geringeren Dosis getroffen wurden, kamen „homogenisierende Ganglienzellnekrosen“ an den hier noch teilweise vorhandenen Purkinje-Zellen gelegentlich vor. In der Hirngewebsnekrose selbst und in den weichen Hirnhäuten über der Nekrose waren auch die Blutgefäßwände nekrotisch. Diese Blutgefäße waren zumeist thrombosiert. An manchen Blutgefäßen war außerdem eine Hyalinose der Gefäßwand festzustellen.

14 Tage nach einer Bestrahlung mit 16 kr waren die *Körnerzellen* bereits weitgehend abgebaut und ersetzt durch Gitterzellen sowie proliferierte Gliazellen. Auch war es zur Gefäßwucherung im Bereich der Strahlennekrose gekommen. In der Körnerzellschicht waren nur noch vereinzelt pyknotische Körnerzellkerne sowie Kernreste nachweisbar. In den Randanteilen des Strahlenschadens waren die einzelnen Schichten der Windungen besser erhalten. Auch hier waren aber die Körnerzellkerne pyknotisch. Auffällig waren Blutungen sowie an manchen Stellen, insbesondere in der Purkinje-Zellschicht, ein ausgeprägtes Ödem. Bemerkenswert war die Tatsache, daß unterhalb des einen Strahlenschadens aufweisenden Parenchyms in sonst unveränderten Körnerschichten auf das Mark übergreifende Kugelblutungen vorkamen.

20 Tage nach einer Bestrahlung mit 16 kr war es innerhalb des bestrahlten Bereiches zum völligen Untergang des Gewebes mit ausgedehnten Blutungen gekommen. Es war eine cystenartige Bildung entstanden, die mit nekrotischem Detritus des Hirngewebes sowie Blutungsresten angefüllt war. Im Bereich der Strahlennekrose waren fast nur noch die Blutgefäße erhalten, zwischen denen Gitterzellen lagen. Begrenzt wurde die Cyste von einer Zone mit massenhaft Gitterzellen und proliferierten Gliazellelementen. Die *Molekularschichten* waren noch eine kurze Strecke bis in die Nekrose hinein besser erhalten als die Körnerschichten. Sie

wiesen keine Vacuolisation auf, wie sie bei höherer Dosierung gesehen wurde. Entzündliche Infiltrate waren an den Gefäßen der weichen Hirnhaut, aber auch an denen des Kleinhirngewebes nachzuweisen. An der Grenze des Strahlenschadens ließ sich an den Gefäßwänden oft eine Hyalinose nachweisen. Über der Hirngewebsnekrose war auch die weiche Hirnhaut nekrotisch.

Zum gleichen Zeitpunkt war es nach Bestrahlung mit 10 kr nur in der stärkst betroffenen Windung zur völligen Nekrose gekommen. In den weniger stark geschädigten Windungen dagegen waren nur die *Körnerschicht* sowie die *Purkinje-Zellen* weitgehend zerstört und ersetzt durch proliferierte Glia- und Gitterzellen. Die in ihrer groben Form besser erhaltenen *Molekularschichten* wurden von reichlich gewucherten Gliazellen durchsetzt und waren nicht selten geschrumpft. An den weniger stark betroffenen Windungen fand sich demnach ein Bild, das dem der sogenannten elektiven Parenchymnekrose in gewissem Umfange ähnelt.

Die Befunde der zweiten Versuchsreihe mit Anwendung einer Strahlendosis von 10—20 kr zusammenfassend ist festzustellen, daß die strahlenbedingten morphologischen Veränderungen am Kleinhirngewebe, verglichen mit den bei der höheren Dosis von 40—60 kr erhobenen Befunden, zeitlich verzögert eintraten und erst nach längerer Latenzzeit zur Hirngewebsnekrose führten. Zunächst war auch das Ausmaß des morphologisch erkennbaren Schadens geringer als nach Anwendung der höheren Strahlenmengen. Die schließlich entstandene strahlenbedingte Nekrose betraf aber auch hier das gesamte, von der vollen Strahlendosis getroffene Kleinhirngewebe. Wenn man von den Unterschieden in Ausmaß sowie zeitlichem Eintritt und Verlauf des Strahlenschadens absieht, dann waren die beobachteten strahlenbedingten, morphologischen Veränderungen an den einzelnen Komponenten des Kleinhirngewebes im gesamten untersuchten Dosisbereich im Prinzip gleichartig. Allerdings konnte bei der geringeren Dosierung von 10—20 kr im Gegensatz zur höheren Strahlendosis das weitere Schicksal der Hirngewebsnekrose verfolgt werden.

Betrachtet man die in den ersten Stunden nach Anwendung einer Strahlendosis von 10—20 kr auftretenden Veränderungen an den einzelnen Schichten des Kleinhirngewebes genauer und vergleicht sie mit denen nach Applikation von 40—60 kr, dann ist festzustellen, daß an der *Molekularschicht* der Befund mit Kern- und Cytoplasmaschwellung an Nervenzellen und einer Vacuolisierung des Faserfilzes gleichartig war wie bei der höheren Dosierung, wenn auch an Ausmaß geringer. In der *Körnerschicht* dagegen trat der Phasenablauf des Strahlenschadens mit einem Nacheinander der Veränderungen am Zellkern, d. h. zunächst Schwellung und nachfolgend Pyknose nicht so deutlich in Erscheinung, da neben unveränderten Kernen sowohl Kernschwellungen wie auch Pyknosen zu beobachten waren. An den *Purkinje-Zellen* war zunächst das Ausmaß der morphologischen Veränderungen gering, doch traten innerhalb von 12—14 Std auch hier regressive Ganglienzellveränderungen ganz in den Vordergrund. Am *Marklager* trat 12—14 Std nach der Bestrahlung mit 10—20 kr eine wabige Auflockerung in Erscheinung.

Dieser Strahlenschaden nahm im weiteren Verlauf der Zeit an Ausmaß zu. Etwa 24 Std nach der Bestrahlung traten im bestrahlten Kleinhirngewebe Blutungen als Zeichen einer Gefäßschädigung auf sowie ein Ödem mit Verbreiterung der Windungen und einer Erweiterung der perivaskulären Spalträume. Auch war zu diesem Zeitpunkt eine geringe entzündliche Reaktion mit Auftreten perivaskulärer Zellinfiltrate festzustellen. 48 Std nach der Bestrahlung waren bereits Abraumvorgänge mit Entwicklung von Gitterzellen in Gang gekommen. Auch waren bereits Gliazellwucherungen zu beobachten. Fünf Tage nach der Be-

strahlung war nach 20 kr die Hirngewebsnekrose soweit fortgeschritten, daß der ursprüngliche Windungsaufbau des Kleinhirngewebes kaum noch erkannt werden konnte. Das zerstörte Gewebe war in ausgedehntem Umfange von Gitterzellen durchsetzt und es war zur ausgesprochenen Gliazellproliferation gekommen. Blutungen sowie morphologische Veränderungen an den Gefäßwänden machten die Strahlenschädigung der Blutgefäße deutlich. An dieser Hirngewebsnekrose hatten die resorptiven und reparativen Vorgänge dann schließlich 20 Tage nach der Bestrahlung mit 16 kr zur weitgehenden Verflüssigung mit Ausbildung einer cystenartigen Bildung geführt, wie sie auch bei anderen, zur völligen Nekrose des betroffenen Hirngewebes führenden Schädigungen beobachtet werden kann. Nach 10 kr war diese völlige Nekrose des Hirngewebes nur in der stärkst geschädigten Windung eingetreten. An den übrigen Teilen des strahlengeschädigten Kleinhirngewebes, die von einer abgeschwächten Strahlendosis getroffen waren, konnte dagegen lediglich eine partielle Nekrose mit Untergang der Körner- und Purkinje-Zellschicht sowie der Nervenzellen in der Molekularschicht mit entsprechender Gliazellproliferation festgestellt werden.

Diskussion der Ergebnisse

Die eigenen Untersuchungen zeigen, daß es bei isolierter Bestrahlung von Teilen des Kleinhirnes der Maus mit weichen Röntgenstrahlen (50 kV) nach einzeitiger Einwirkung ausreichend hoher Strahlenmengen (10—60 kr) hoher Dosisrate (3 kr/min) bereits innerhalb von Stunden zu morphologischen Veränderungen an verschiedenen Anteilen des Kleinhirngewebes kommt, die in Abhängigkeit von der gegebenen Strahlendosis nach verschieden langer Latenzzeit (1—20 Tage) zur völligen Nekrose des bestrahlten Hirngewebes führen. Diese Nekrose unterscheidet sich dabei in wesentlichen Punkten von derjenigen, die bei Strahlenspätchäden am menschlichen [FISCHER u. HOHLFELDER (1930), SCHOLZ u. HSÜ (1938), KALBFLEISCH (1946), PENNYBAKER u. RUSSEL (1948), ZEMAN (1949—1955), KINDT (1953), ZÜLCH (1956, 1960) u. a.] und tierischen Gehirn [SCHOLZ (1934), RUSSEL WILSON u. TANSLEY (1949), BERG u. LINDGREN (1958) u. a.] gesehen wird.

Daß es nach ausreichend hoch dosierter einzeitiger Bestrahlung innerhalb kurzer Zeit zur Nekrose des bestrahlten Hirngewebes kommen kann, hatten bereits HICKS u. Mitarb. (1956) an Mäusen und Ratten bei Verwendung von Röntgen- und Kathodenstrahlen hoher Intensität und Energie sowie ARNOLD, BAILEY u. LAUGHLIN (1957) an Affen bei Anwendung der von einem Betatrongerät gelieferten Röntgenstrahlen höchster Energie gezeigt. Eine ähnliche Hirngewebsnekrose sahen TÖNNIS, MÜLLER, WILCKE u. MAURER (1959) 20 Tage nach Einwirkung einer intensiven γ -Strahlung am Kaninchenhirn. Der Verlauf des zur Frühnekrose führenden Strahlenschadens am Gehirn ist allerdings, bisher nicht eingehender untersucht worden. Die dargestellten Ergebnisse der eigenen Versuchsreihen ermöglichen es unseres Erachtens aber, die zeitliche Reihenfolge der strahlenbedingten Veränderungen am Hirngewebe und damit auch wenigstens einen Teil der zur Frühnekrose führenden pathogenetischen Mechanismen herauszuarbeiten.

Im Beginn des Strahlenschadens steht eine Kern- und Cytoplasmaschwellung an den Nervenzellen der verschiedenen Schichten der Kleinhirnrinde. Derartige Zellschwellungen werden als primäre Folge einer Strahleneinwirkung auch an anderen Organen sowie an isolierten Zellen oft gesehen (BLOOM 1948). Auffällig

ist dabei, daß an dieser auf Wassereinstrom zurückzuführenden Schwellung der Zellen häufig der Zellkern in besonders starkem Umfange beteiligt ist.

Wenn auch kaum ein Zweifel darüber besteht, daß die Zellschwellung morphologisch sichtbarer Ausdruck einer primären Strahlenschädigung der Zelle ist, so ist aber bisher nicht eindeutig geklärt, welches der erste Schritt in der zur Zellschwellung führenden Reaktionskette ist. Verschiedene Mechanismen erscheinen dabei möglich; es seien hier nur Störungen des Zellstoffwechsels und der Zellpermeabilität genannt. Der Stoffwechsel erfährt durch genügend hohe Bestrahlung zahlreiche Veränderungen. So sind in bestrahlten Geweben Änderungen der Fermentaktivität (sowohl Hemmungen wie Steigerungen) zu finden (vgl. u. a. ERRERA 1957; BACQ u. ALEXANDER 1958); es kommt zu Schädigungen des Kohlenhydratstoffwechsels (MAASS u. RATHGEN 1957, 1958 u. a.), ohne daß bisher eindeutig angegeben werden kann, welche Stufe des Kohlenhydratabbaues zuerst betroffen wird; man findet Störungen des Nucleinsäurestoffwechsels, des Energiestoffwechsels u. a. (vgl. HAGEN 1956, 1957). Die Befunde verschiedener Autoren sind aber keineswegs einheitlich, so daß man sich keine klare Vorstellung darüber, welche Moleküle oder Reaktionsstufen im Stoffwechsel als primäre Angriffspunkte der Strahlen für den Zelluntergang in Frage kommen, bilden kann. Bezüglich dieser Frage werden heute vornehmlich die Befunde über Störungen im Nucleinsäurestoffwechsel beachtet. Viele der in bestrahlten Geweben nachweisbaren, biochemischen Veränderungen müssen aber zweifellos als Sekundärreaktionen angesehen werden.

Bei den frühzeitig auftretenden Zellschwellungen muß weiterhin an Störungen der Zellpermeabilität gedacht werden. Es ist bekannt, daß bestrahlte Zellen nicht mehr in der Lage sind, die hohen Ionenkonzentrationsunterschiede gegenüber ihrer Umgebung aufrechtzuerhalten. Die Zellen verlieren Kaliumionen, Natriumionen strömen in sie ein. Gleichzeitig ist ein Absinken des Membranpotentials nachgewiesen worden. Mit der Verringerung des Membranpotentials und des Kaliumgehaltes kommt es am bestrahlten Muskel zu einem Anstieg des Sauerstoffverbrauches und des Umsatzes an energiereichen Phosphaten bei absinkender Gesamtkonzentration dieser Verbindungen (BERGEDER u. HOCKWIN 1960). Das spricht dafür, daß nicht eine primäre Hemmung der an der Aufrechterhaltung der Ionenkonzentrationsgradienten beteiligten Stoffwechselprozesse für die Ionenverschiebungen verantwortlich ist, sondern eher Störungen der Zellpermeabilität. Veränderungen des Wassergehaltes sind dabei verständlich, vor allem in Zusammenhang mit den Elektrolytverschiebungen. Wieweit die sich aus solchen Befunden ergebenden Folgerungen auch auf die in vivo bestrahlten Gehirne zutreffen, muß vorerst offen gelassen werden. Immerhin läßt sich an hochbestrahlten Mäusegehirnen ebenfalls eine frühzeitige Verringerung des Kaliumgehaltes feststellen (BERGEDER 1959).

Es darf nicht übersehen werden, daß die hier genannten Möglichkeiten einer Störung des Zellstoffwechsels und der Zellpermeabilität sich gegenseitig beeinflussen können. Auch dadurch ist die Erfassung der Primärvorgänge bei der Strahlenabsorption in der Zelle sehr erschwert. Welches die vitale, strahleninduzierte Änderung in der Zelle ist, die alle die biologischen Prozesse einleitet, die schließlich zum Strahlenschaden führen, läßt sich heute trotz des umfangreichen Befundmaterials noch nicht sicher sagen (vgl. BACQ u. ALEXANDER 1958).

Der Schwellung der Nervenzellen folgt eine zweite Phase des Strahlenschadens am Hirngewebe, in der zwei verschiedene Vorgänge das Bild beherrschen. Einerseits tritt nun ein interstitielles Ödem in Erscheinung und zum anderen kommt es zunehmend zur Kernpyknose in den strahlengeschädigten Nervenzellen der Molekular- und Körnerschicht.

Das Ödem dürfte Folge eines gesteigerten Austrittes von Flüssigkeit aus der Gefäßbahn darstellen, als dessen Ursache sowohl eine strahlenbedingte Permeabilitätssteigerung in Frage kommt, als auch eine Erhöhung des osmotischen Druckes der Gewebsflüssigkeit, die auch ohne Vorhandensein einer gesteigerten Gefäßpermeabilität zum erhöhten Flüssigkeitsaustritt aus der Gefäßbahn führen könnte¹.

¹ Zusatz bei der Korrektur: Nach uns inzwischen bekannt gewordenen elektronenmikroskopischen Arbeiten von H. M. GERSCHENFELD, F. WALD, J. A. ZADUNAISKY u. E. D. P. DE ROBERTIS [*Function of astroglia in the water-ion metabolism of the central nervous system*, *Neurology* 9, 412–425 (1959)] sowie K. NIESSING u. W. VOGELL [*Elektronenmikroskopische*

Die beobachtete *Kernpyknose* ist ebenso wie die bereits genannte Kernschwellung wahrscheinlich eine unmittelbare Folge der Strahleneinwirkung auf die Zelle und nicht etwa durch das Ödem bedingt. Sie ist ausschließlich auf den bestrahlten Hirngewebsbereich beschränkt, und zwar auch dann, wenn das Ödem die Grenze zum unbestrahlten Hirngewebe überschreitet. Zum anderen ist eine derartige Kernpyknose eine auch an explantierten Geweben und an Einzelzellen häufig beobachtete Strahlenfolge. Es sei hier nur an die Versuche von TROWELL (1953) mit isoliertem und in vitro gezüchtetem Lymphknotengewebe erinnert, in dem es nach Bestrahlung wie am lebenden Tier zur Kernpyknose der Lymphocyten kam. Über den zur strahlenbedingten Kernpyknose führenden Reaktionsablauf können nur Vermutungen geäußert werden. Man könnte z. B. an eine strahlenbedingte Änderung der molekularen Struktur der Nukleoproteide denken. Es ist aber auch möglich, daß die Kernpyknose lediglich Folge eines gesteigerten osmotischen oder onkotischen Druckes im Cytoplasmaleib der Zelle ist, der dann zur Entwässerung des Kernes führen könnte.

Überblickt man die in den eigenen Versuchen nach hochdosierter Röntgenbestrahlung aufgetretenen Schäden am Hirngewebe, dann muß betont werden, daß die beobachteten morphologischen Veränderungen in ihren Einzelheiten keine Merkmale erkennen lassen, die ausschließlich einem Strahlenschaden zugeordnet werden müßten und nicht auch bei andersartigen Hirngewebsschädigungen zu beobachten wären. So sind die von uns festgestellten Strahlenschäden z. B. sehr ähnlich den Veränderungen, die PETERS (1949) nach Anwendung von Ultraschall gesehen hat. Auch bestehen in manchen Zügen Ähnlichkeiten zu Folgen traumatischer oder hypoxämischer Schädigung des Zentralnervensystems, insbesondere des Kleinhirns.

Unsere Versuchsergebnisse stehen in scheinbarem Gegensatz zu manchen Befunden des über strahlenbedingte Schäden am Zentralnervensystem vorliegenden Schrifttums. So waren bei den ersten eingehenden tierexperimentellen Untersuchungen zur Strahlenschädigung des Zentralnervensystems, die von SCHOLZ (1934) durchgeführt wurden, als Frühschäden lediglich vorübergehende entzündliche Reaktionen an den Blutgefäßen der weichen Hirnhäute aufgefallen. Monate nach der Bestrahlung kam es dann zu den von SCHOLZ als „Spätschäden“ bezeichneten Veränderungen, bei denen eine Infiltration der Gefäßwände und des Hirngewebes mit einer eigenartigen, an Amyloid erinnernden Eiweißsubstanz und die Entwicklung einer Koagulationsnekrose im Vordergrund stand.

Diese Versuche von SCHOLZ wurden mit relativ geringer Dosierung an Hunden durchgeführt. Ähnliche Ergebnisse erhielten KOIDUMI (1937), RUSSEL u. Mitarb. (1949) sowie BERG u. LINDGREN (1958) bei entsprechenden Versuchen an Kaninchen. Diese morphologischen Befunde der Strahlenspätschäden sind also ganz anders als die bei hochdosierter einseitiger Bestrahlung eintretenden akuten Hirngewebsveränderungen, wie sie von uns bei Versuchen am Kleinhirn der Maus

Untersuchungen über Strukturveränderungen in der Hirnrinde beim Ödem und ihre Bedeutung für das Problem der Grundsubstanz. Z. Zellforsch. **52**, 216—237 (1960)] handelt es sich bei dem Hirnödem um eine *intracelluläre* Flüssigkeitsansammlung ohne Beteiligung extracellulärer Räume. Dieses „Zellödem“ betrifft die Astrocytenfortsätze und führt infolge hydropischer Schwellung dieser Fortsätze im Lichtmikroskop zu Bildern des Status spongiosus usw. Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung der im Hirngewebe selbst gelegenen Faktoren für die Entstehung des Ödems.

gesehen wurden. Bei diesen Frühschäden wurden zunächst an den Blutgefäßen des Hirngewebes außer einer Hyperämie mit Weiterstellung der Gefäße und stärkerer Blutfüllung keine Veränderungen sichtbar. Erst bei Ausbildung der eigentlichen Hirngewebsnekrose waren auf Gefäßschäden zurückzuführende Blutungen und Plasmaaustritte sowie auch Gefäßveränderungen selbst nachweisbar.

Die abweichenden Ergebnisse der eigenen Versuche zu denen von SCHOLZ, KOIDUMI, RUSSEL u. Mitarb., BERG u. LINDGREN u. a. lassen sich zwanglos aus den benutzten verschiedenartigen Bestrahlungsbedingungen erklären. Wir haben Teile des Kleinhirnes einzeitig bestrahlt mit Dosen von 10—60 kr bei der sehr hohen Dosisrate von 3 kr/min an der Hirnoberfläche. Bei den Untersuchungen über Strahlenspätschäden am Hirngewebe wurden wesentlich geringere Einzeldosen oder aber fraktionierte Bestrahlungen angewandt. So haben z. B. BERG u. LINDGREN in ihren Versuchen am Kaninchenhirn Einzeldosen von 2—3 kr oder über 12—30 Tage fraktionierte Strahlenmengen von 5—10 kr bei einer Dosisrate von 117 r/min benutzt.

Wenn somit auch die verschiedenen experimentellen Untersuchungen zur Frage der Strahlenwirkung am Zentralnervensystem nur schwer miteinander verglichen werden können, da einerseits verschiedene Tierarten benutzt wurden und andererseits die Bestrahlung unter sehr unterschiedlichen Bedingungen hinsichtlich Art der verwendeten Strahlen, Dosierung, zeitlicher Verteilung der fraktioniert oder nicht fraktioniert gegebenen Strahlen durchgeführt wurden, so können doch unter Verwendung einiger aus der Strahlenbiologie und der allgemeinen Pathologie der Strahlenschäden bekannter Tatsachen Überlegungen zur Pathogenese der unterschiedlichen Strahlenschäden am Zentralnervensystem angestellt werden. Ganz allgemein kann gesagt werden, daß heute in der Pathologie der Strahlenschäden eines Gewebes zumindest 2 Angriffspunkte der Strahlenwirkung berücksichtigt werden müssen. Einerseits ist mit einer unmittelbaren Strahlenschädigung der Zellen (vgl. u. a. BLOOM 1948; ERRERA 1957; BACQ u. ALEXANDER 1958) zu rechnen und andererseits mit einer primären Reaktion der Blutgefäße (vgl. u. a. RICKER u. Mitarb. 1914, 1915; NEUMAYR u. THURNHER 1951), die sekundär zu geweblichen Veränderungen führen kann. Die unmittelbare Strahlenschädigung der Zellen — sowohl der Parenchym- wie auch der Gefäßwandzellen — scheint bei der Entwicklung geweblicher Veränderungen insbesondere dann im Vordergrund zu stehen, wenn die Schädigung kurzfristig durch einzeitige, hochdosierte Bestrahlung bewirkt wurde. Auf der anderen Seite besteht kein Zweifel, daß es insbesondere bei relativ geringer und dazu noch fraktioniert gegebener Strahlendosis nach längerer Latenzzeit zu Gefäßschäden in Form von Gefäßwandverquellung, Hyalinose und Proliferation von Gefäßwandzellen kommt, die zu Durchblutungsstörungen Anlaß geben und hierdurch sekundär das Parenchym in Mitleidenschaft ziehen können.

Zusammenfassung

Nach hochdosierter, einzeitiger Röntgenbestrahlung (10—60 kr bei einer Dosisrate von 3 kr/min) von Teilen des Kleinhirnes der Maus treten bereits innerhalb der ersten Stunden Strahlenschäden an den verschiedenen Elementen der Kleinhirnrinde in Erscheinung. Im Beginn des Strahlenschadens steht dabei eine Kern- und Cytoplasmaschwellung an den Nervenzellen sowie bei genügend hoher Strahlendosis (40—60 kr) eine Vacuolisation des Faserfilzes der Molekularschicht. Der Schwellung der Nervenzellen folgt eine zweite Phase des Strahlenschadens mit

Auftreten eines interstitiellen Ödems und einer zunehmenden Kernpyknose in den strahlengeschädigten Nervenzellen der Molekular- und Körnerschicht. In einer dritten Phase kommt es dann nach einer von der benutzten Strahlendosis abhängigen Latenzzeit zur Nekrose des bestrahlten Hirngewebes, deren weiteres Schicksal bei Anwendung einer geringeren Strahlendosis (10—20 kr) verfolgt werden konnte.

Summary

Following the administration of a single high dose of X-rays to parts of the cerebellum of mice (10—60 kr at a rate of 3 kr/min to the surface of the cerebellum) within the first hours morphological signs of an irradiation damage in the cerebellar cortex were observed; these were limited strictly to the irradiated field (3×3 mm). The first pathological finding observed was a nuclear and cytoplasmic swelling in the nerve cells of the molecular and granular layers. In addition to these changes, at a sufficiently high X-ray level (40—60 kr) a vacuolization of the interstitial material was present within the molecular layer. The swelling of the nerve cells was followed by a second phase of the irradiation damage which revealed an interstitial edema and increasing nuclear pyknosis of the irradiated nerve cells of the molecular and granular layers. In a subsequent third phase of the irradiation damage necrosis of the irradiated cerebellar tissue occurred. Severity and appearance as well as the development of this acute radionecrosis were related to the applied X-ray dose. Sequence and destination of this necrosis could be followed only by using lower X-ray doses (10—20 kr).

Literatur

- ANDREWS, H. L.: Thresholds for pain and convulsions in the guinea pig following massive whole-body irradiation. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **96**, 345—348 (1957).
 —, and K. C. BRACE: Terminal phenomena associated with massive doses of X-rays. *Amer. J. Physiol.* **175**, 138—140 (1953).
 — — Modification of early radiation death in guinea pigs. *Amer. J. Physiol.* **187**, 378—380 (1957).
 ARNOLD, H., P. BAILEY and J. S. LAUGHLIN: Effects of betatron radiations on the brain of primates. *Neurology* **4**, 165—178 (1954).
 BACQ, Z. M., u. P. ALEXANDER: Grundlagen der Strahlenbiologie. Stuttgart: Georg Thieme 1958.
 BERG, N. O., and M. LINDGREN: Time-dose relationship and morphology of delayed radiation lesions of the brain in rabbits. *Acta radiol. (Stockh.) Suppl.* **167** (1958).
 BERGEDER, H. D.: Strahlenbiologische Untersuchungen an erregbaren Geweben. *Habil.-Schr. Bonn* 1959.
 — Untersuchungen zum Einfluß ionisierender Strahlen auf Zellmembranen. II. Änderungen von Membranpotential und Kaliumgehalt des Muskels unter Einwirkung von Röntgenstrahlen. *Strahlentherapie (im Druck)*.
 BERGEDER, H. D. u. O. HOCKWIN: Änderung des Sauerstoffverbrauches isolierter Froschmuskeln nach Röntgenbestrahlung. *Naturwissenschaften* **47**, 161 (1960).
 — — Beeinflussung des Phosphatstoffwechsels isolierter Muskeln durch Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **113**, 207—216 (1960).
 BLOOM, W.: The Cell. In: *Histopathology of Irradiation from External and Internal Sources*. New York-Toronto-London: McGraw-Hill Book Comp. 1948.
 BRACE, K. C., H. L. ANDREWS and E. C. THOMPSON: Early radiation death in guinea pigs. *Amer. J. Physiol.* **179**, 386—389 (1954).
 BRUNNER, H.: Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf das Gehirn. I. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **114**, 332—372 (1920).
 — Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf das Gehirn. II. Der Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Regenerationsvorgänge im Gehirn mit besonderer Berücksichtigung der Neuroglia. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **116**, 489—509 (1921).

- EINARSON, L.: A method for progressive selective staining of NISSL and nuclear substance in nerve cells. *Amer. J. Path.* **8**, 295—307 (1932).
- Notes on the morphology of the chromophil material of nerve cells and its relation to nuclear substances. *Amer. J. Anat.* **53**, 141—175 (1933).
- Histological analysis of the Nissl-pattern and substances of nerve cells. *J. comp. Neurol.* **61**, 101—127 (1935).
- On the theory of gallocyanin-chromalum staining and its application for quantitative estimation of basophilia. A selective staining of exquisite progressivity. *Acta path. microbiol. scand.* **28**, 82—102 (1951).
- ERRERA, M.: *Effets Biologiques des Radiations. Aspects Biochimiques. Protoplasmatologia, Handbuch der Protoplasmaforsch.*, Bd. X, S. 3, Wien: Springer 1957.
- FISCHER, A. W., u. H. HOHLFELDER: Lokales Amyloid im Gehirn. Eine Spätfolge von Röntgenbestrahlungen. *Dtsch. Z. Chir.* **227**, 475—483 (1930).
- GERSTNER, H. B., and S. P. KENT: Early effects of head x-irradiation in rabbits. *Radiat. Res.* **6**, 626—644 (1957).
- J. E. PICKERING and A. J. DUGI: Sequelae after application of high-intensity x-radiation to the head of rabbits. *Radiat. Res.* **2**, 219—226 (1955).
- HAGEN, U.: Neuere Ergebnisse über die Biochemie der Strahlenwirkung. *Fortschr. Röntgenstr.* **84**, 767—770 (1956).
- Neuere Ergebnisse über die Biochemie der Strahlenwirkung. II. *Fortschr. Röntgenstr.* **86**, 669—672 (1957).
- Neuere Ergebnisse in der Biochemie der Strahlenwirkung. III. *Fortschr. Röntgenstr.* **87**, 789—793 (1957).
- HEINECKE, H.: Über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Tiere. *Münch. med. Wschr.* **1903**, 2090—2092.
- HICKS, S. P., K. A. WRIGHT and K. E. LEIGH: Time-intensity factors in radiation response. *A.M.A. Arch. Path.* **61**, 226—238 (1956).
- HUG, O.: Die akuten Allgemeinreaktionen bei Ganz- und Teilkörperbestrahlung. In: *Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuclearmedizin und Krebsforschung. Ergebnisse 1952—1958.* Herausgeg. von H. R. SCHINZ, W. HOLTHUSEN, H. LANGENDORFF, B. RAJEWSKY u. G. SCHUBERT. S. 581—662. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- KALBFLEISCH, H.: Spätveränderungen im menschlichen Gehirn nach intensiver Röntgenbestrahlung des Kopfes. *Strahlentherapie* **76**, 584—595 (1946).
- KINDT, P. H.: Röntgenschäden nach Bestrahlung medianer Hirngewächse. *Arch. Psychiatr.* **191**, 55—72 (1953).
- KLÜVER, H., and E. BARRERA: A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **12**, 400—403 (1953).
- KOIDUMI, R.: Die histologischen Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf das Zentralnervensystem des Kaninchens. *Psychiat. Neurol. jap.* **41**, 23—35 (1935). *Ref. Zbl. ges. Radiol.* **24**, 661 (1937).
- KROGH, E., and H. D. BERGEDER: Experimental irradiation damage of the cerebellum demonstrated by Einarson's gallocyanin-chromalum staining method. III. *Int. Congr. Neuropath.*, Brüssel, 1957. *Rapports et discussions*, p. 287—294.
- LENDREUM, A. C.: The phloxin-tartrazin method as general histological stain for the demonstration of inclusion bodies. *J. Path. Bact.* **59**, 399—404 (1947).
- LYMAN, R. S., P. S. KUPALOV and W. SCHOLZ: Effect of roentgen rays on the central nervous system. Results of large doses on brains of adult dogs. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) **29**, 56—87 (1933).
- MAASS, H., u. G. H. RATHGEN: Untersuchungen über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf den Kohlenhydratstoffwechsel in Tumorzellen. *Strahlentherapie* **103**, 668—694 (1957).
- — H. A. KÜNKEL u. G. SCHUBERT: Versuche zur Deutung der strahleninduzierten Glykolysehemmung in Yoshida-Ascites-Tumorzellen. *Z. Naturforsch.* **13b**, 735—740 (1958).
- NEUMAYR, A., u. P. THURNHER: Über den Einfluß lokaler Röntgenbestrahlung auf die Permeabilität menschlicher Kapillaren. *Strahlentherapie* **84**, 297—305 (1951).
- PENNYBAKER, J., and D. S. RUSSEL: Necrosis of the brain due to radiation therapy. Clinical and pathological observations. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiat.* **11**, 183—198 (1948).

- PETERS, G.: Morphologische Untersuchungen über die Wirkung von Ultraschallwellen auf das Zentralnervensystem. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **17**, 85—94 (1949).
- Die Wirkung der Ultraschallwellen auf das Zentralnervensystem. *Strahlentherapie* **79**, 653—658 (1949).
- RAJEWSKY, B., O. HEUSE u. K. AURAND: Bestrahlung von weißen Mäusen mit hohen Dosen von Röntgenstrahlen. *Strahlentherapie* **95**, 513—522 (1954).
- RICKER, G.: Mesothorium und Gefäßnervensystem nach Beobachtungen am Kaninchenohr. *Strahlentherapie* **5**, 679—741 (1915).
- , u. R. FOELSCH: Eine Theorie der Mesothoriumwirkung auf Grund von Versuchen an Kaninchennieren. *Z. ges. exp. Med.* **3**, 71 (1914).
- RUSSEL, D. S., C. W. WILSON and K. TANSLEY: Experimental radio-necrosis of the brain in rabbits. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiat.* **12**, 187—195 (1949).
- SCHOLZ, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf das reife Gehirn. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **150**, 765—785 (1934).
- Die morphologischen Veränderungen des Hirngewebes unter dem Einfluß von Röntgen- und Radiumstrahlen. *Atti. I. Congr. Int. Elettro-radio-biologia* **2**, 1051—1059 (1935).
- Über die Empfindlichkeit des Gehirnes für die Röntgen- und Radiumstrahlen. *Klin. Wschr.* **1935**, 189—193.
- La pathologie des radiations ionique. Discussion des rapports sur le système nerveux central. III. Int. Congr. Neuropath., Brüssel 1957. *Rapports et discussion*, p. 272—277.
- , and Y. K. HSÜ: Late damage from roentgen irradiation of the human brain. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) **40**, 928—936 (1938).
- SCHÜMMELFEDER, N.: Fluoreszenzmikroskopische und cytochemische Untersuchungen über Frühschäden am Kleinhirn der Maus nach Röntgenbestrahlung. III. Int. Congr. Neuropath., Brüssel 1957. *Rapports et discussions*, p. 295—308.
- Experimental irradiation damage of the brain. *Proc. II. U.N. Int. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy. Vol. 22: Biological Effects of Radiation.* Genf 1958, p. 287—291.
- Der Verlauf der experimentellen Strahlenschädigung des Hirngewebes. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **42**, 244—250 (1959).
- E. KROGH u. H. D. BERGEDER: Morphologische und histochemische Untersuchungen zur experimentellen Strahlenschädigung des Hirngewebes. *Tagg Nord- u. Westdtsch. Pathologen*, Bad Pyrmont, 5.—7. 10. 1956. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **96**, 409 (1957).
- , u. K. J. EBSCHNER: Färbungsanalysen zur Acridinorange-Fluorochromierung. Vergleichende histochemische und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen am Kleinhirn der Maus mit Acridinorange- und Gallocyanin-Chromalaun-Färbungen. *Histochemie* **1**, 1—18 (1958).
- TÖNNIS, W., W. MÜLLER, O. WILCKE u. W. MAURER: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Co⁶⁰-Gammastrahlung auf das Hirn bei verschiedenen Dosen und Überlebenszeiten. *Strahlentherapie* **108**, 23—33 (1959).
- TROWELL, O. A.: The effect of environmental factors on the radiosensitivity of lymph nodes cultured in vitro. *Brit. J. Radiol.* **26**, 302—309 (1953).
- ZEMAN, W.: Veränderungen durch ionisierende Strahlen. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 13, Teil 3, S. 340—362. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- Zur Frage der Röntgenstrahlenwirkung am tumorkranken Gehirn. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **182**, 713—730 (1949).
- Die Toleranzdosis des Hirngewebes bei der Röntgentiefenbestrahlung. *Strahlentherapie* **81**, 549—556 (1950).
- ZÜLCH, K. J.: Veränderungen durch Röntgenstrahlen. Im Abschnitt: *Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. Handbuch der Neurochirurgie*, Bd. 3, S. 93—101. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- Über die Strahlensensibilität der Hirngeschwülste und die sogenannte Strahlen-Spätnekrose des Hirns. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 293—298, 309—310 (1960).