

REGENERATIONSVORGÄNGE IN THYMUS, MILZ UND KNOCHENMARK DER RATTE NACH RÖNTGEN-GANZKÖRPERBESTRAHLUNG MIT UNTERSCHIEDLICHEN STRAHLENDOSEN

FRIEDRICH BOEGLER

Radiobiologische Abteilung des Heiligenberg-Institutes, 7799 Heiligenberg BRD

und HEINZ KRIEDEL

Gesellschaft für Strahlenforschung, 8042 Neuherberg BRD

Zusammenfassung—Um die reaktiven, reparativen und regenerativen Vorgänge in Thymus, Milz und Knochenmark nach einem Strahleninsult näher zu untersuchen, wurden Ratten mit Strahlendosen zwischen 65 R und 1000 R ganzkörperbestrahlt. Zunächst stündlich, dann in täglichen Abständen bis zu 12 Tagen und mehr nach dem Strahleninsult wurden die Tiere getötet und histologisch untersucht. Blut- und Knochenmarksausstriche wurden angefertigt und von Thymus und Milz Ausstrichpräparate hergestellt unter Anwendung erweiterter Färbemethoden. Außerdem wurden histologische Schnitte von Thymus und Milz gefertigt und über 800 mikrophotographische Bilder von Ausstrichpräparaten aus allen Untersuchungsphasen hergestellt.

Während die bisher bekannten Befunde zu Regenerationsproblemen weitgehend bestätigt werden konnten, führte die Methode der Ausstrichpräparation zur Erkennung weiterer Einzelheiten über die geweblichen Prozesse nach Strahlenbelastung. Dabei zeigte sich, daß nach den dosis- und zeitabhängig auftretenden cytologischen Anomalien gleichzeitig bestimmte Veränderungen der Stützung gefäßgewebbildenden Funktionseinheiten sowie in den faserbildenden Substanzen der extrazellulären Räume festzustellen sind. Diese Veränderungen sind als direkte Folge der Strahlenschädigung aufzufassen und sind mitbestimmend für den Grad des weiteren Zelluntergangs.

Auch für die Vorgänge der Reparatur und Regeneration ist der Schädigungsgrad in den extrazellulären Räumen von Bedeutung. So war es möglich, aus der fortlaufenden Beurteilung der Organausstrichpräparate innerhalb der verschiedenen Dosierungen diese Vorgänge in ihrer morphologischen Vielfalt und ihrem zeitlichen Ablauf zu erkennen. Diese Ergebnisse weisen auf eine übergeordnete Reaktionseinheit hin, die nach allgemein-pathologischen Gesichtspunkten beurteilt, sich als ein typisches Entzündungsphänomen darstellt. Damit ergeben sich wichtige Diskussionspunkte, die für weitere Untersuchungen von Bedeutung sind.

Die Schädigung des Organismus durch ionisierende Strahlen kann letztlich auf zelluläre und biochemische Vorgänge zurückgeführt werden. Untersuchungen über die Strahlenwirkung auf die Zelle liegen bereits in großem Umfange vor.⁽¹⁻¹⁴⁾ Jedoch erscheinen uns die Beschreibungen der zellulären Veränderungen post radiationem, sei es im peripheren Blut, im Knochenmark oder im Gewebe nicht ausreichend, um z.B. Fragen über die Möglichkeiten der Reparatur oder Regeneration des Strahlenschadens⁽¹⁵⁻²⁰⁾ zufriedenstellend zu klären.

So sind beispielsweise nicht allein die Degenerationen und die Nekrosen für die Ereignisse der Destruktionsphase kennzeichnend, sondern in weit größerem Ausmaß auch die Vorgänge, die sich neben und zwischen⁽²⁰⁾ diesen regressiven Strukturanomalien abspielen.

Aus diesem Grunde haben wir in den vorliegenden Experimenten den Versuch unternommen, die extra- und intrazellulären Vorgänge im Gewebe nach Strahlenbelastung mit unterschiedlichen Dosen über die verschiedenen Stufen der Strukturveränderungen in Richtung

Regeneration fortlaufend zu beobachten und in ihrer Vielgestaltigkeit sowie in ihren übergeordneten Zusammenhängen⁽³¹⁾ zu erfassen. Als hierfür besonders geeignet erwies sich uns das Organ-Ausstrichpräparat,⁽³²⁾ das besser überschaubar die verschiedenen Organisationsstufen der Grundsubstanz,⁽³³⁻³⁴⁾ der Faserstrukturen⁽³⁵⁻³⁶⁾ und der strahlenresistenteren, mesenchymalen Zellverbände,⁽³⁷⁾ erkennen läßt.

MATERIAL UND METHODE

Die Untersuchungen wurden an *ca.* 180 g schweren weiblichen Ratten eines institutseigenen Auszuchtstammes vorgenommen. Die Ganzkörperbestrahlung der Versuchstiere erfolgte in Gruppen von je 20 Tieren mit unterschiedlichen Dosen von 65 R, 150 R, 3 × 150 R, 250 R, 500 R, 750 R und 1000 R unter folgenden Bedingungen: 200 kV, 15 mA; 0,52 Cu-Filter; FHA 30 cm; Dosisleistung 160 R/min. In Abständen von 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60 Stunden, sowie 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 Tagen nach Bestrahlungsende wurden die Tiere in Äthernarkose getötet, Blutausrichtriche angefertigt und Thymus, Milz sowie Knochenmark aus den Femora entnommen. Von Thymus und Milz wurden kleine Gewebstücke unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung zerquetscht und wie bei Knochenmarkspräparaten Ausstriche hergestellt. Nach Lufttrocknung erfolgten Färbungen mit Methylblau-Eosin nach Mann, mit Hämalalaun nach Mayer, kombinierte May-Grünwald und Giemsa-Färbung nach Pappenheim, Azanfärbung, Sudanfärbung und Feulgens- sowie PAS-Reaktion.

Außerdem wurden in Ergänzung hierzu histologische Schnitte von Thymus und Milz nach Fixierung mit Bouin angefertigt und mit Eisenhämatoxylin gefärbt. Zur Dokumentation und weiteren Beurteilung erwiesen sich die aufgrund charakteristischer histo- und cytologischer Befunde angefertigten 800 Mikrophotographien als sehr wertvoll. Die Auswertung des Versuchsmaterials bei der Durchsicht der histologischen Schnitte und Ausstrichpräparate von Thymus, Milz und Knochenmark erfolgte mit Hilfe eines zur Erfassung der morphologischen Einzelfaktoren besonders gestalteten Schemas. Dieses Schema, das den Ablauf der Veränderungen im Gewebe nach Irritation bis zur Regeneration

umfaßt, enthält neben den ergänzenden Einzelfaktoren, die später zur Erläuterung kommen werden, die folgenden Gruppen:

1. Kapillarwand-Permeabilitätsstörungen
2. Grundsubstanz-Entmischung
3. Veränderungen der Faser- und Zellstrukturen
4. Mastzellendegranulierung
5. Fortsetzung der Grundsubstanzveränderungen
6. Proliferationsvorgänge
7. Regenerationsvorgänge

ERGEBNISSE

Wenn wir hier von Regeneration sprechen, so sind nicht die entsprechenden physiologischen Vorgänge innerhalb der verschiedenen Zelltypen der untersuchten Organe für sich allein gemeint. Bei unseren Versuchen handelt es sich vielmehr um das Prinzip der akzidentellen oder reparativen Regeneration⁽³⁸⁾ nach Strahlenbelastung, das von vornherein in übergeordnetem Zusammenhang die Ereignisse im gesamten Schädigungsbereich der alterierten Gewebe des Gesamtorganismus zum Gegenstand der Betrachtung hat. Demzufolge bleiben die Regenerationsabläufe durch die Phasen Blastembildung, Wachstum und Differenzierung⁽³⁹⁾ charakterisiert, auch wenn hier die Darstellung auf Thymus, Milz und Knochenmark beschränkt bleiben.

Die Serien von Organ-Ausstrichpräparaten der speziell untersuchten Mausegewebe ergaben in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Strahlenbelastungen im gesamten zeitlichen Ablauf recht übereinstimmende, untereinander vergleichbare, geradezu typische Reaktionsphasen, wenn man dabei besonders die Vorgänge in den extrazellulären Räumen der Grundsubstanz zur Beurteilung heranzieht.

Neben Störungen der Permeabilität und des intra- und extra-zellulären Flüssigkeitsaustausches, verbunden mit katabolen Vorgängen des Stoffwechsels aller zelligen und nichtzelligen Strukturen im Schädigungsbereich, neben Grundsubstanzentmischung mit ihren verschiedenen Graden strukturell fassbarer Anomalien, die zusammengefaßt als primäre Acidose angesprochen werden kann, finden sich weiterhin noch Faseraufquellungen, Enzymaktivierung

ortsständiger Bindegewebszellen, RNS-Synthese, Mastzelldegranulierung und Fermenthemmung, als die wesentlichsten Kriterien einer Strahlenschädigung des Gewebes innerhalb der ersten Stunden.

Nach diesem Stand der geweblichen Veränderungen kommt es in den Experimenten nach geringer Strahlenbelastung rasch zum Einsetzen der regenerativen Vorgänge mit Ausbildung von überwiegend Proliferations- und Zellausreifungs-Phasen, während in den Tiergruppen

In Fällen nach letaler Strahlenbelastung kann diese Phase, wie sich übereinstimmend in den Versuchen dieser Tiergruppe gezeigt hat, zum Ausgangspunkt für die kritischen Vorgänge aller irreversiblen Störungen werden.

Erst nach Überwindung dieses wichtigen katabolen Reaktionsabschnittes bei allen mittleren und hohen, aber nicht ausgesprochen letalen Strahlenbelastungen, können auch wieder anabole Teilvorgänge wie Grundsubstanzsynthese, allgemeine Zellproliferation und mesenchymale

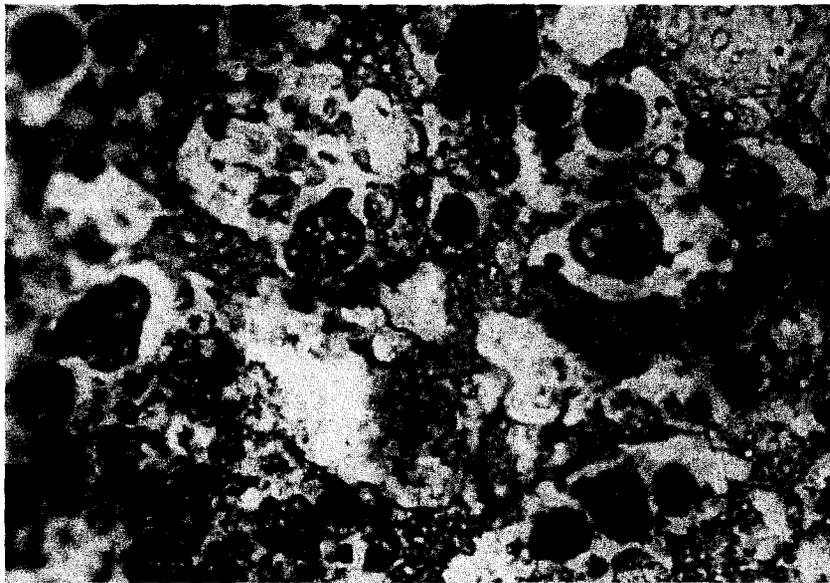


ABB. 1. Ratten-Thymus 6 Stunden nach Ganzkörperbestrahlung mit 500 R. Das Quetschpräparat zeigt Grundsubstanzentmischung, Zerfall zelliger und zwischenzelliger Bindegewebsbestandteile sowie Thymuszelldebris.

nach mittleren und höheren Dosisbelastungen unter Fortdauer kataboler Erscheinungen im Gewebe die Grundsubstanz-Veränderungen in ihrem Ausmaß noch zunehmen.

Als kennzeichnendes Beispiel hierfür kann ein Thymus-Ausstrichpräparat (Abb. 1) herangezogen werden, das 6 Stunden nach Strahlenbelastung mit 500 R gewonnen wurde. Es finden sich erhebliche Entmischungen der Grundsubstanz mit Zunahme von Quellung und Entquellungsvorgängen, sowie Zerfall zelliger und zwischenzelliger Bindegewebsbestandteile, sowie reichliches Material aus den untergegangenen Thymuszellen.

Reaktionen, sowie Zellreifungsprozesse als erste echte Regenerationsvorgänge beginnen.

Ein Beispiel dieser Einzelphase stellt ein Thymus-Ausstrichpräparat von der 12. Stunde nach einer Belastung mit 500 R dar (Abb. 2). Kennzeichnend sind hier die Vorgänge der Rückbildung von Grundsubstanz-Entmischungen, sowie mesenchymale Reaktionen mit ersten differenzierten Zellproliferationen und extramedullären Zellneu- sowie Fehlbildungen. Nach Abschluß der Proliferation tritt die eigentliche Regeneration als Regenerationsblastem mit Reifungs- und Rekapillarisationvorgängen (Abb. 3) in den Organ-Ausstrichpräparaten der nächsten

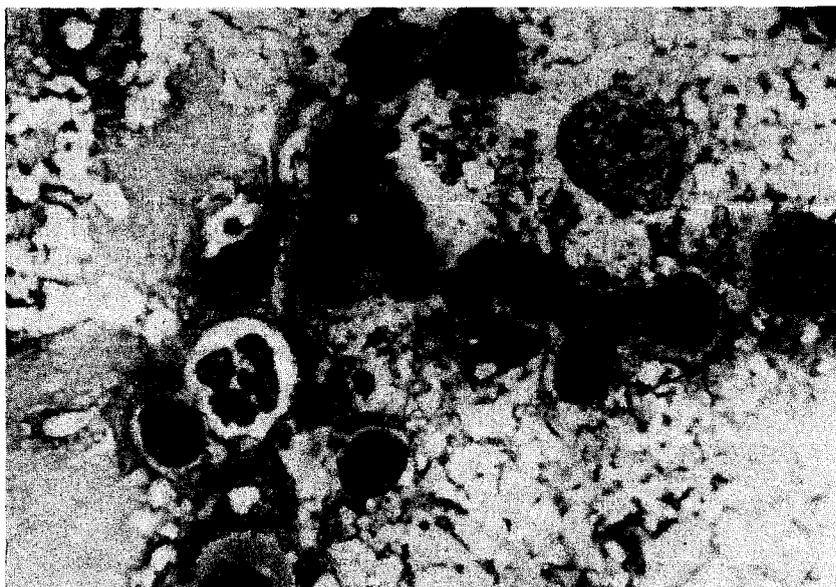


ABB. 2. Ratten-Thymus (Quetschpräparat) 12 Stunden nach Ganzkörperbestrahlung mit 500 R. Kennzeichnend sind Beginn von Grundsubstanzsynthese, mesenchymale Reaktion, Zellproliferationsbeginn und Metaplasie.

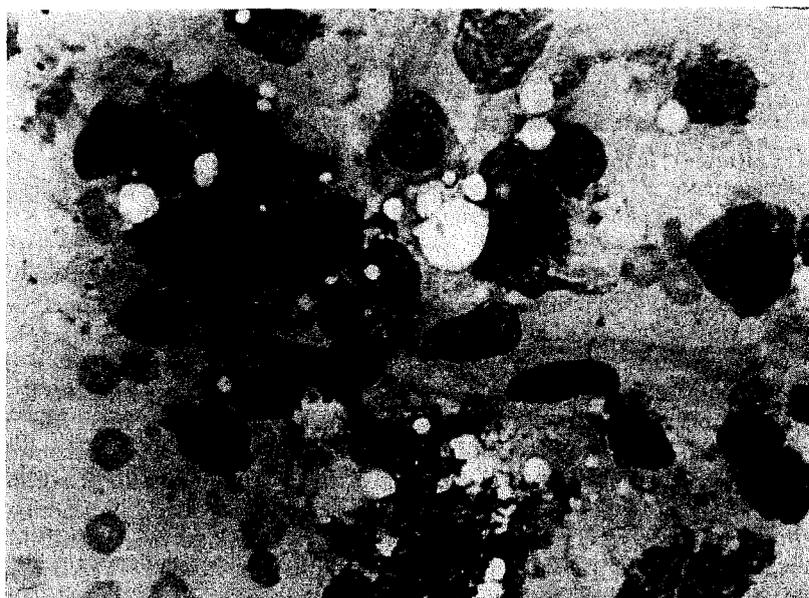


ABB. 3. Ratten-Femurmark 5 Tage nach Ganzkörperbestrahlung mit 750 R. Das Bild läßt deutlich Zellreifungs- und Rekapillarisierungsvorgänge erkennen.

Stunden und Tage deutlich abgegrenzt hervor.

In unseren Versuchen hat sich gezeigt, daß bei Belastungen mit 65 R, 150 R und 250 R die Regenerationsprozesse mit dem 5. Tag im wesentlichen bereits wieder als abgeschlossen betrachtet werden können. Bei 500 R und 750 R dauern die Regenerationsvorgänge noch an oder beginnen erst und bei 1000 R treten sie überhaupt nicht in Erscheinung. Aus diesem

Reaktionen mit Abbauerscheinungen bei den Erythrozyten, die als gegenläufige Reaktion überschüssiger Proliferation gedeutet werden müssen. Ein ähnlicher Verlauf konnte bei den Versuchsgruppen mit 250 R beobachtet werden, nur mit dem Unterschied, daß hier in der Milz eine mesenchymale Reaktion noch fortbesteht. Insgesamt laufen in den niederen Dosisbereichen die Regenerationsvorgänge bereits in Richtung einer völligen Wiederherstellung ab. So gesehen

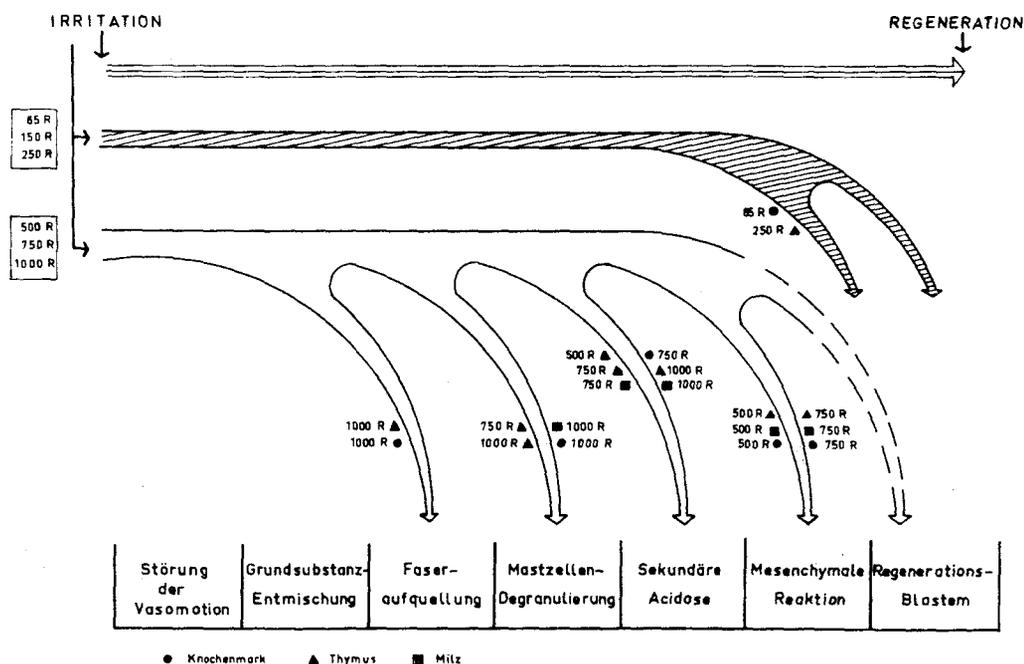


ABB. 4. Schema der Regenerationsvorgänge in Thymus, Milz und Knochenmark am 5. Tage nach Strahlenbelastung mit verschiedenen Dosen.

Grunde haben wir in einem schematischen Übersichtsbild (Abb. 4) versucht, die Regenerationsvorgänge in Thymus, Milz und Knochenmark nach Strahlenbelastung mit verschiedenen Dosen am 5. Tag vergleichend darzustellen.

Wie Abb. 4 zeigt, werden bei den Strahlendosen von 65 R, 150 R und 250 R die verschiedenen Einzelphasen der Regenerationstendenz schrittweise und ohne Retardierung durchlaufen. Lediglich im Knochenmark bestehen bei einer Dosis von 65 R am 5. Tag post radiationem noch mäßig ausgeprägte mesenchymale

kann die Regeneration am 5. Tag nach Bestrahlung mit 65 R und 150 R als nahezu abgeschlossen gelten, während bei der mit 250 R bestrahlten Gruppe die Regenerationsvorgänge noch andauern, zumindest in der Milz.

Ganz anders verhalten sich demgegenüber die histologischen Veränderungen nach den mittleren und höheren Strahlendosen. Nach der Manifestation des Strahlenschadens in den beobachteten Organen werden dabei die verschiedenen Reaktionsphasen, die zur Regeneration der Gewebe führen, nicht in allen Teilen

nacheinander durchschritten. In Abhängigkeit von der Strahlendosis wird offenbar das Ingangkommen der Proliferation durch noch fort-dauernde Alterationen im Grund- und Zwischengewebe gehemmt, sodaß gleichzeitig die verschiedensten Reaktionsstufen im Gewebe vorhanden sind. Im einzelnen zeigt sich, daß zum Untersuchungszeitpunkt 5.Tag p.r. (siehe Abb. 4) die mit 500 R bestrahlte Tiergruppe den Beginn echter Regenerationsvorgänge erkennen läßt, wohingegen die 750 R-Gruppe noch in der mesenchymalen Reaktionsphase steht. Erwähnenswert bei der 500 R-Gruppe ist das Vorhandensein von geringen mesenchymalen Reaktionen in Milz und Knochenmark und von Veränderungen in der Milz, die der Phase der sekundären Azidose noch zugehören. Bei der 750 R-Gruppe bestehen zum genannten Zeitpunkt neben den mesenchymalen Reaktionen noch Gewebs- und Zellveränderungen, die als Retardierung den vorangehenden Phasen der sekundären Acidose und Mastzellendegranulierung entsprechen. Dieses Erhaltenbleiben von früheren Reaktionsstufen wird besonders deutlich am Beispiel der 1000 R-Gruppe am 5.Tag nach Strahlenbelastung, indem weder die Phase der mesenchymalen Reaktion noch die der Regeneration erreicht wird. Lediglich im Thymus lassen sich bereits Anzeichen einer Grundsubstanzsynthese erkennen, während in Milz und Knochenmark Faseraufquellung, Mastzelldegranulierung und Grundsubstanzentmischung vorherrschend bleiben. Daraus läßt sich entnehmen, daß bei hoher Strahlenbelastung des Organismus die diversen Prozesse, die zum Abbau und zur Regeneration der Gewebe führen, in den einzelnen Organen unterschiedlich ablaufen.

Sieht man von der Vielfalt der Befunde, die sich speziell aus den mikroskopischen Beobachtungen zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Bestrahlung mit unterschiedlichen Dosen ergeben haben und die aus Platzgründen hier nicht zur Darstellung kommen können, ab, so lassen sich zusammenfassend folgende Schlüsse ziehen:

1. Die Abhängigkeit der Gewebsveränderungen von der applizierten Strahlendosis zeigt sich an dem zeitlich unterschiedlichen Verlauf der einzelnen Reaktionsphasen.
2. Der Verlauf der Reaktionsprozesse im

Gewebe nach Strahlenbelastung ist organspezifisch.

3. Die strahleninduzierten Gewebsveränderungen in den untersuchten Organen und Geweben weisen in ihrem Ablauf Ähnlichkeiten mit den bei Entzündungsprozessen beobachteten Vorgängen auf.

DISKUSSION

Wenn wir aufgrund der zuvor geschilderten Art der fortlaufenden morphologischen Differenzierung einen Überblick über die Gesamtvorgänge in den strahlenbelasteten Organen von Thymus, Milz und Knochenmark geben wollen, so kommen wir zu dem Schluß, daß den verschiedenartigen, aber im Grunde immer gleichen Reaktionsabläufen in unseren Versuchen ein allgemein pathologisches Phänomen zugrunde liegt, nämlich die Entzündung. Nach Rohr⁽⁴⁰⁾ kann die Entzündung in ihrer biologischen Bedeutung als "die Fähigkeit des Organismus zur Abwehr gegen Schädlichkeiten und Einleitung der Regeneration umschrieben werden". Nach Masshoff⁽⁴¹⁾ ist die Entzündung durch ein Zusammenwirken von Faktoren auf einer höheren als der zellulären Ebene gekennzeichnet. Im einzelnen finden wir als physiopathologische Kriterien typische Blutzellwanderungsvorgänge in den eigentlichen Blutzellbildungssystemen sowie Plasmozytose, Mastozytose, gesteigerte Makrophagozytose, Epitheloidzellbildung und Fettzellenwucherung als spezifisch retikulohistiozytäre Reaktion, die zusammen das zelluläre Abwehrsystem des Organismus darstellen.

So ergibt sich aus dem Gesamtbild der morphologischen Reaktionsabläufe in unseren Versuchen eine nahezu völlige Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersucher, wonach es sich bei den Vorgängen in den Geweben nach Strahlenbelastung um den Ablauf eines Entzündungsprozesses handelt.⁽⁴²⁾ Entsprechend den früher dargestellten physiopathologischen Einzelabläufen des Entzündungsphänomens treten auch bei unseren Untersuchungen die nachfolgenden Gewebsveränderungen deutlich hervor (Abb. 5):

1. Störungen der Vasomotion mit Änderungen der Kapillarfunktion, Vorgänge der Stase bis zur Diapedese von Serum, Plasma, Leuko- und Erythrozyten;

2. Gewebsveränderungen verschiedenen Grades, wie Aufquellung der Faser- und Membranstrukturen, Aufquellung mesenchymaler Strukturen, Depolymerisierung der MPS-Protein-Komplexe, Hyperosmose und primäre Acidose;
3. Mit den Zellen verbundene Änderungen wie Faseraufquellung, Enzymaktivierung ortsständiger Bindegewebszellen, RNS-Synthese, Zelldemaskierung, Zellreizung, Zellaufquellung, Pino- und Phagozytose;

fiziert. Diese beschriebenen Alterationen können nacheinander, gleich- oder wechselseitig, aber auch einseitig erfolgen. Es zeigt sich, daß geringe gewebliche und cytologische Störungen nach einer kurzzeitigen Noxe innerhalb des 1. Reaktionsstadiums sich schnell ausgleichen und so zu einer raschen restitutio ad integrum oder Ausheilung per primam kommen können.

Anders, wenn die Irritation so groß war, daß das 1. Reaktionsstadium gleichsam nur durchschritten wird, um das 2. Reaktionsstadium zu

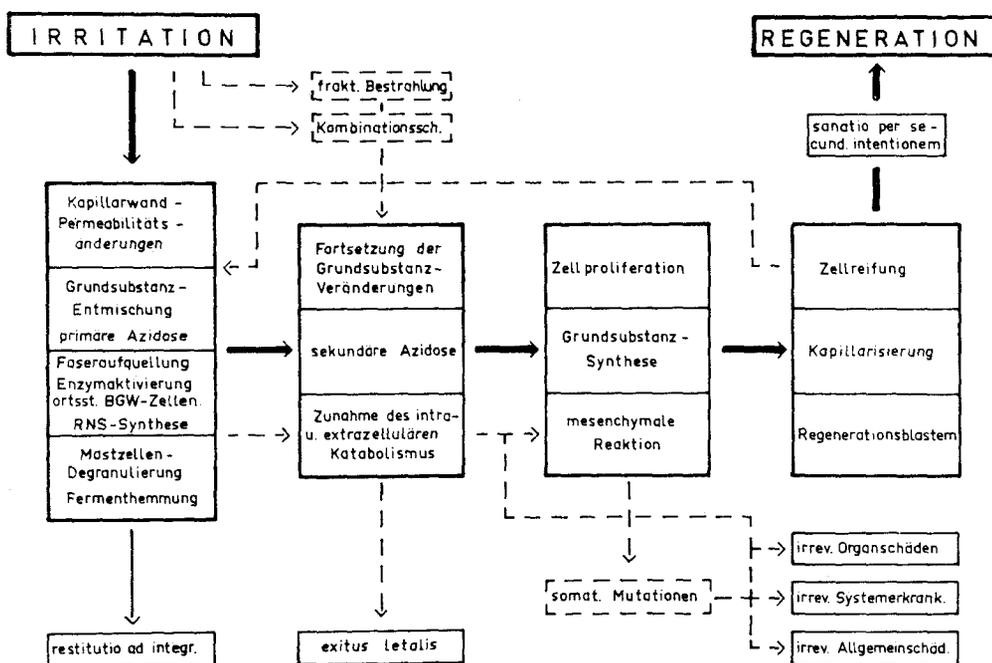


ABB. 5. Schema des Ablaufes entzündlicher Reaktionen nach Strahlenbelastung.

4. Weiterhin Vorgänge, die an die Mastzelldegranulierung und die Freisetzung von Heparin sowie Histamin gebunden sind mit möglichen Änderungen der Thrombozytenbildung und der Gerinnungsvorgänge der Hyaluronsäurewirkung und Fermenthemmung.

Diese verschiedenen Einzelvorgänge, die eng miteinander verknüpft sind und deshalb hier unter dem Begriff des 1. Reaktionsstadiums zusammengefaßt werden sollen, werden durch das Ausmaß einer Strahlenbelastung bestimmt und durch den jeweiligen Gewebsaufbau modi-

erreichen, das als Fortsetzung der Grundsubstanzveränderungen weitere gewebliche und zelluläre, sowie interstitielle Zerfallerscheinungen zeigt. Abbau saurer Mucopolysaccharide, Zunahme gefäßaktiver Abbauprodukte, Denaturierungs- und Degenerationserscheinungen des Kollagens mit Abbau durch unspezifische Proteasen, aber auch Glykolyse, Proteolyse, Lipolyse und Mucolyse sind für das 2. Reaktionsstadium kennzeichnend.

Es ist verständlich, daß nach Eintritt dieses pathologischen Grades von katabolen Gewebs- und Zellzustandsfolgen ein Rücklauf in das 1.

Reaktionsstadium mit dem Ziel eines anabolen Ausgleiches nicht mehr möglich ist. Vielmehr bedingen die gegebenen Gewebsverhältnisse des 2. Reaktionsstadiums weitere progressive und ausgleichende Vorgänge, um über eine mesenchymale Reaktion, über Grundsubstanzsynthese und Zellproliferation noch andere mögliche anabole und damit regenerative Vorgänge in Gang zu setzen, die das 3. Reaktionsstadium bilden. Die Einzelfaktoren dieser Gruppe sind durch Primärfibrillen- und Fibroblastenbildung, Fasersynthese, homogene, galertige Grundsubstanzentstehung, Sprossung von Gefäßwandzellen sowie lymphozytäre und plasmazelluläre Reaktionen gekennzeichnet.

Das 4. Reaktionsstadium der fortlaufenden Gewebsprozesse, das die eigentlichen regenerativen Vorgänge umschließt, wird durch die Ausbildung des Regenerationsblastems, durch Repopulation und Zellreifung aller Systeme sowie Neukapillarisation markiert. Auch die Mastzellneubildung tritt zu diesem Zeitpunkt wieder hervor. Im Normalfall ist nach Auffüllung der differenzierten und funktionstüchtigen Organzellen, nach Rückbildung der Makro- und Mikrophagentätigkeit, nach abgeschlossener Kapillarisation, nach Abnahme des entzündlichen Ödems und Zunahme der Eukolloidalität der Grundsubstanz die Wiederherstellung innerhalb physiologischer Grenzen erreicht. Der Entzündungsprozess, der eben diese Regeneration bewirken sollte, darf damit als abgeschlossen gelten.

Nur zum Zwecke der Vervollständigung des Schemas über die Regenerationsvorgänge in ihren positiven und negativen Auswirkungsmöglichkeiten sollen auch die folgenden Möglichkeiten noch erörtert werden:

Der Vorgang einer katabol wirksamen negativen Induktion des 1. Reaktionsstadiums ist dann gegeben und von vornherein anzunehmen, wenn die Strahlenbelastung als protrahierte Dosis verabfolgt oder durch einen Kombinationsschaden⁽⁴³⁾ groß genug war, um einen längeren Fortbestand der sekundären Azidose mit all ihren Nebenerscheinungen zu bewirken. In diesem Falle akzentuieren und potenzieren sich die verschiedenen Einzelfaktoren des Entzündungsprozesses sowohl im 1. als auch im 2. Reaktionsstadium. Die daraus resultierenden verstärkten Grundsubstanzveränderungen und

die länger fortdauernde Azidose sind Faktoren, die einerseits die Regeneration verhindern und andererseits zum Ausgangspunkt des partiellen Gewebsoder Organzusammenbruchs werden können.

Wenn nach geringer fraktionierter Strahlenbelastung oder leichter Kombinationsschädigung⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ sich die Stoffwechselanomalien nicht im 2. Reaktionsstadium erschöpfen, sondern Zellproliferationsvorgänge, Grundsubstanzsynthese und mesenchymale Reaktionen, wenn auch nur verzögert und als erste Wiederherstellungsprozesse in Richtung Regeneration, wieder auftreten, so entspricht der Gesamtverlauf dem der chronischen Strahlenbelastung. Anabole und katabole Vorgänge lösen sich in Abhängigkeit der weiteren pathologischen Reizsetzung ab, wobei fortgesetzt die verschiedenen Reaktionsstadien des Entzündungsprozesses durchlaufen werden. Aus Erschöpfungs-, Hypertrophie- sowie Mutationsvorgängen heraus, wobei letztere nur in Proliferationszentren entstehen können, sind alsdann jene krankhaften Zustandsänderungen erklärbar, die sich später als irreversible Organ-, System- und Allgemeinkrankheiten manifestieren.

Die Folgerungen, die wir auf Grund unserer Untersuchungen über Regenerationsvorgänge nach Röntgen-Ganzkörperbestrahlung mit unterschiedlichen Strahlendosen ziehen können, sind folgende:

1. Die Vorgänge, die sich nach Strahlenbelastung in den extrazellulären- und zwischenzelligen Räumen, in den mesenchymalen Zellabschnitten sowie in den Reifungszentren der differenzierten Parenchymzellen von Thymus, Milz und Knochenmark abspielen, entsprechen dem Modell eines quasi Entzündungsablaufes.
2. Die Einzelphasen, die jeweils nach einer Actio irritans in Richtung Regeneration durchlaufen werden, sind in ihren Details folgerichtig und konstant; sie werden nur durch die Faktoren einer organspezifischen Reaktionsmöglichkeit und der Dosisabhängigkeit in ihrem zeitlichen Ablauf modifiziert.
3. Die verschiedenen Reaktionsstadien sind durch spezifische histologische Veränderungen charakterisiert und erlauben so Aussagen über Strahlendosis und Zeitpunkt

nach dem Strahleninsult sowie über den jeweiligen Stand der Regenerationssituation.

4. Aus der vergleichenden Beurteilung der histologischen und Organausstrichbefunde unter dem Gesichtspunkt des Entzündungsphänomens, ergeben sich wichtige Diskussionspunkte, die für weitere Untersuchungen von Bedeutung sind.

REFERENZEN

1. W. LORENZ. *Strahlentherapie* **88**, 190 (1952).
2. U. FEINE und O. HUG. Allgemeine Zytologie der Strahlenwirkung. In B. Rajewsky, *Wiss. Grundl. d. Strahlenschutzes*, 84–88, G. Braun, Karlsruhe (1957).
3. G. FAILLA und K. SUGIURA. *Science* **89**, 438 (1939).
4. K. ROHR. *Das menschliche Knochenmark*, 381. G. Thieme, Stuttgart (1960).
5. G. BARTH und W. FRICK. Strahlenschutzprobleme in ärztlicher Sicht. In *Med. Grundl. Forsch.*, Bd. III, 208–209. G. Thieme, Stuttgart (1960).
6. T. M. FLIEDNER, E. P. CRONKITE und V. P. BOND. *Radiat. Res.* **9**, 114 (1958).
7. K. MIYOSHI und T. KUMATORI. *Acta Haem. Jap.* **18**, 3794–3806 (1955).
8. H. L. BELEBORODOV und Y. F. BARANOV. In: *The Toxicology of Radioactive Substances*, Vol. I, pp. 185–191. Pergamon Press (1962).
9. Y. MIKAMO u. Mitarb. *Clinical and Haematological Studies on Bikini Patients*. Tokyo (1956).
10. A. P. YEGOROV und V. V. BOCHKAREV. *Haemopoiesis and Ionizing Radiation*. Moskau (1954).
11. N. L. BURYKIN. In *The Toxicology of Radioactive Substances*, Vol. I, 83–102. Pergamon Press (1962).
12. E. E. REIMER. *Wien. med. Wschr.* **108**, 888 (1958).
13. U. HAGEN. *Die med. Welt* **18**, 1009–1014 (1962).
14. F. BOEGLER. Diskussionsbeitrag. In *Strahlenschutz in Forschung und Praxis*, Bd. 4, 146. Rombach, Freiburg (1963).
15. R. BAUER. *Strahlentherapie* **67**, 424 (1940).
16. F. BOEGLER und H. KRIEGEL. Leukämioide Reaktion nach 90-Strontium-Inkorporation bei Ratten (im Druck).
17. H. BRAUN. *Strahlentherapie* **122**, 248–257 (1963).
18. H. BRAUN. *Strahlentherapie* **126**, 236–245 (1965).
19. J. COMSA. *Strahlentherapie* **126**, 382 (1965).
20. K. E. FICHTELIUS. On the destination of thymus lymphocytes. In *Haemopoiesis, cell production and its regulation*. Churchill, London, 1960.
21. T. M. FLIEDNER, E. P. CRONKITE und V. P. BOND. *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 1061 (1959).
22. E. FRENKEL et al. *Radiat. Res.* **19**, 701–716 (1963).
23. U. HAGEN. *Med. Welt*, Nr. 18, 1009–1014 (1962).
24. H. HARTWEG. *Strahlentherapie* **100**, 21 (1956).
25. F. HESS. *Strahlentherapie* **119**, 161 (1962).
26. H. LANGENDORFF und W. HAGEN. *Strahlentherapie* **117**, 321 (1962).
27. R. PAPE und A. PIRNINGER-KUCHINKA. *Strahlentherapie* **101**, 523 (1956).
28. H. J. MELCHING und O. MESSERSCHMIDT. *Med. Klinik* **55**, 1831 (1960).
29. G. RUHENSTROTH-BAUER, und J. G. GOSTOMZYK. *Strahlentherapie* **122**, 64–66 (1963).
30. K. F. BAUER und E. MÜLLER. Die Zellenlehre. In *Medizinische Grundlagenforschung*. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1959).
31. E. LETTERER. Die allergisch-hyperergische Entzündung. *Hdb. allg. Path.* **VII**, 1, 497 (1956).
32. L. DIETHELM und W. LORENZ. *Strahlentherapie* **122**, 222–247 (1963).
33. Th. HUZELLA. *Die zwischenzellige Organisation auf der Grundlage der Interzellulartheorie und der Interzellularpathologie*. Jena, 1941.
34. K. F. STUDNICKA. *Zschr. mikr.-anat. Forsch.* **52**, 612–657 (1940).
35. D. P. MERTZ. *Die extracelluläre Flüssigkeit* 12–17. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1962).
36. F. BÜCHNER. Entwicklungslinien und Grenzen der Cellularpathologie. Ref. 98, *Verh. dtsh. Naturforscher u. Ärzte*. Springer Verlag (1955).
37. H. HARTWEG. Strahlenwirkung auf Zellen wichtiger Organe. In *Strahlenpathologie der Zelle*, 144. G. Thieme Verlag Stuttgart (1963).
38. W. MASSHOFF. Die physiologische Regeneration. In *Hdb. allg. Path.* **VI**, 1, 441. Springer Verlag (1955).
39. M. LÜSCHER. Die Regeneration in der Zoologie. In *Hdb. allg. Path.* **VI**, 1, 406. Springer Verlag (1955).
40. K. ROHR. *Das menschliche Knochenmark* 27. G. Thieme Verlag (1960).
41. W. MASSHOFF. *Dtsch. med. Wschr.* **90**, 592 (1965).
42. J. LINDNER und E. WILHELMI. Intern. Symposium Grächen, Wallis, 15–17, 1/1965, S. Karger Verlag, Basel.
43. H. LANGENDORFF, O. MESSERSCHMIDT und H. J. MELCHING. *Strahlentherapie* **125**, 332–340 (1964).
44. H. LANGENDORFF, O. MESSERSCHMIDT und H. J. MELCHING. *Strahlentherapie* **126**, 247–252 (1965).
45. O. MESSERSCHMIDT, K. PETERSEN und H. J. MELCHING. *Strahlentherapie* **129**, 104–111 (1966).

DISCUSSION

J. Booz (*Euratom*):

I have a question about the measurement of path lengths in a cavity. I would like to know what distance has been used between the parallel lines of measurement shown in Fig. 5. Does the evaluated distribution depend on the choice of this distance?

F. W. SPIERS:

Measurements were made along parallel lines across the bone section at intervals of 50 microns. Since we required a statistical distribution of path lengths, at random through the trabecular bone, the distribution should not depend too critically on choice of distance between the lines of measurement as a sufficient sampling of the bone is made. There are not many "cavities" below 100 microns and hence 50 microns should be quite adequate; indeed it may be possible to measure at greater intervals.

R. L. KATHREN (*U.S.A.*):

On this subject, on the outer flat curve for the dog you should not include the point between 60 and 120 days and attach it to the deepest portion of your slope. I am not sure that this is the bimodal type of distribution. Could you comment, please?

L. J. CASARETT:

The comment is a valid one and we have discussed this point briefly in the full text of the paper. The lack of data between 60 and 120 days after inhalation is regrettable but it is due to a change in the experimental procedure from animal sacrifice to an external detection method in following lung loads in this series of dogs. Thus, we didn't have tissues to work with for these intermediate time periods. We do have some points which do not appear in the figure. They are recent values and have not been included because they have been estimated manually and have not been subjected to our computer program analysis. With many thousands of numbers, we felt we should omit them for the present. It appears, however, that they

will fall on this curve although the decrease in count median diameter will be more gradual than indicated in the figure. In addition, as I indicated, a collaborative study is planned with Dr. Bair and his colleagues at Battelle Northwest to obtain additional points. In any event, the significance of the curve lies in its documentation of a changing size of the distribution of microscopic radiation sources with time after inhalation, and, with additional data, the shape of the curve can be expected to change somewhat.

G. TORI (*Italy*):

Desidero far notare l'interesse della presentazione dei dati clinici offerti dall'oratrice. Il radiologo si trova spesso in difficoltà non indifferenti per la cura delle radiolesioni; perciò ogni acquisizione a tale riguardo ha grande interesse pratico. Chiedo alla relatrice di aggiungere qualche informazione supplementare a quelle già fornite, soprattutto in merito alla posologia della sostanza curativa usata, in particolare modo nei casi di radionecrosi di cancri del collo uterino.

S. SIMON:

Le produit que nous utilisons est commercialisé sous le nom de Padutine-dépôt (Bayer), ou kallikréine en France. En présence d'une radio-nécrose, j'appliqué d'abord pendant un mois les traitements classiques (pommades vitaminées, cortisone, infrarouge, etc.). En cas d'échec, je prescris la padutine à raison de 3 injections intra-musculaires par semaine. Le traitement est poursuivi à ce rythme aussi longtemps que nécessaire, d'après l'évolution de la lésion. Lorsque la cicatrisation est obtenue, d'après l'aspect des tissus, j'arrête ou je poursuis à raison de 2 ou d'une injection par semaine. Le traitement doit être individualisé à la demande des lésions: le patient me guide généralement et fort souvent réclame la dose d'entretien, spécialement dans les cas de myosite. En cas de reprise de troubles, j'augmente à nouveau la dose; mais je ne dépasse jamais 3 injections par semaine.