

(Aus der Abteilung für experimentelle Krebsforschung — Vorstand: Prof. G. W. Schorr — des Staatsinstitutes für Röntgenologie und Radiologie — Direktor: Prof. M. J. Nemenow — und aus dem Histologischen Laboratorium des Leningrader Medizinischen Instituts — Vorstand: Prof. W. F. Martynow.)

## Über die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf das Nervengewebe.

### I. Reaktion der Hautnerven bei Röntgen- und Radiumbestrahlung\*.

Von

Dr. M. N. Meißel.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. September 1929.)

Die wissenschaftlichen Angaben über die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf verschiedene Gewebe des Organismus zeichnen sich durch außerordentliche Armut und Unbestimmtheit hinsichtlich des Nervensystems aus. In allen Monographien und Handbüchern springt die Kürze und das Fehlen irgendwie überzeugender morphologischer Untersuchungen auf diesem Gebiet in die Augen. Th. Fahr<sup>2</sup> weist wohlbegründet darauf hin, daß bei der Beschreibung der Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Haut „... die Möglichkeit der Nervenschädigung überall nur mehr nebenbei erwähnt wird“.

Die Ursache dieser Lücken in unseren röntgenbiologischen und -pathologischen Kenntnissen bildet die Schwierigkeit morphologischer Untersuchungen des Nervengewebes, insbesondere seines peripherischen Teils. Diese Untersuchungen erfordern die Beherrschung ziemlich verwickelter und launenhafter Methoden der Neurohistologie und ein großes experimentelles Material, weil beständig eine mißlungene oder unvollständige Färbung möglich ist. Die Forscher, welche in ihren Arbeiten über von ihnen bemerkte Veränderungen in den Hautnerven erwähnen, wandten gewöhnlich keine speziellen Untersuchungsmethoden des Nervengewebes an, und deswegen waren ihrer Untersuchung nur mehr oder minder große Nervenstämmchen zugänglich. Außerdem liefen die Veränderungen in den Nervenstämmen bei diesen Untersuchungsmethoden auf Faserverminderung, perineuritische Verdickungen

---

\* Mitgeteilt mit Vorweisung der Präparate in der Sitzung der Leningrader Abteilung der Russischen pathologischen Gesellschaft am 31. V. 1929.

und Infiltrate, d. h. hauptsächlich auf degenerative Erscheinungen hinaus (*Fahr*<sup>2</sup>, *Rost*<sup>11</sup>, *Petersen* und *Hellmann*).

Außerdem begegneten schon die ersten Untersucher auf diesem Gebiet der hohen Widerstandsfähigkeit des Nervengewebes gegenüber der Strahlenenergie. Es sind sehr große Mengen, die keine praktische Bedeutung haben, notwendig, um wahrnehmbare Veränderungen im Nervengewebe nach sich zu ziehen (*Beaujard et Lhermitte*, *Balli*, *Morowohr* und *Most*). Somit verhinderte die Schwierigkeit der Untersuchungsmethoden und die zutage getretene geringe Empfindlichkeit des Nervengewebes gegen die Strahlenenergie die systematische und mehr vertiefte Erforschung der Strahlenwirkung auf das Nervengewebe.

Noch ein Umstand setzte das Interesse der Forscher zu diesem sehr wichtigen Gebiete herab. Seit der Zeit der ersten Histologen und Embryologen faßte in der Wissenschaft die feste Überzeugung Wurzel, daß das Nervensystem Veränderungen und Umwandlungen nur im Prozeß der Histogenese erleide, und sobald dieser abgeschlossen ist und das Nervengewebe seine hohe und endgültige Differenzierung erfahren hat, in ihm schon keine weiteren morphologischen Veränderungen statthaben könnten. Nur der Degeneration und dem Untergange könne das hoch differenzierte Nervengewebe anheimfallen. *Ramon y Cajal*<sup>10</sup> und seine Schule, *Perroncito*, *Marinesco*, *Harrison*, *Krassin*, *Dustin*, *Vanlair*, *Ranvier* u. a. haben ausführlich die Erscheinungen der Regeneration des Nervengewebes erforscht. Aber auch in diesen hervorragenden Untersuchungen ist verhältnismäßig wenig Aufmerksamkeit den periphersten Abschnitten des Nervensystems zuteil geworden, gerade den Abschnitten, die sich im engsten Zusammenhang mit anderen Geweben befinden und sie innervieren (Bindegewebe, Epithel, Muskelgewebe). Aus diesem Grunde stellte man sich die peripheren Nervenendigungen und Bildungen als ziemlich unbewegliche Strukturen vor, die aus dem Gleichgewichtszustande nur bei groben äußeren Einwirkungen (wie Durchschneidung, Trauma, Ligatur usw.) zu bringen sind. Nur in der letzten Zeit lenkten die Forscher ihre Aufmerksamkeit auf das Verhalten der Nerven und Nervenendigungen bei einer Reihe in verschiedenen Geweben des Organismus verlaufender krankhafter Vorgänge (*Girgola*<sup>3</sup>, *Nasaro*<sup>9</sup>, *Martynow*<sup>8</sup>, *Julius*<sup>5</sup>, *Kustow*<sup>7</sup>, *Itschikawa*<sup>5</sup>, *Tsunoda*, *Hamada* und *Arimoto*<sup>12</sup>, *Herzog*<sup>4</sup>). Die weitere Erforschung der morphologisch erkennbaren Reaktionen des Nervengewebes muß durch neue Methoden und Versuche ergänzt werden. In dieser Hinsicht ist das röntgenbiologische Experiment nicht allein dadurch von Wert, daß es eine Antwort auf eine Reihe rein röntgenologischer Fragen geben kann, es gibt auch ein reiches Material für die Feststellung neuer Faktoren, die die Struktur des Nervensystems und die in ihm möglichen Veränderungen betreffen.

Unsere Untersuchungen werden ein ziemlich breites Gebiet morphologischer und morpho-dynamischer Reaktionen des Nervensystems umfassen, wobei die Röntgen- und Radiumstrahlen für uns den Hauptfaktor abgeben, die Reaktion auf welchen wir auch an der Hand der experimentellen Methode für die Klärung einer Reihe struktureller Bildungen und etwaiger Reaktionen des Nervengewebes zu beschreiben versuchen werden. In dieser Arbeit werden wir die Veränderungen betrachten, die in den periphersten Abschnitten des Nervensystems, in den Nervenendigungen und in den Hautzweigen im Zusammenhang mit einmaliger Bestrahlung mit Röntgen- und Radiumstrahlen zustande kommen.

*Material und Untersuchungsmethoden.*

Als Untersuchungsmaterial dienten uns weiße Mäuse\*, deren Rückenhaut sich als ein sehr bequemes Objekt für unsere Versuche erwies. Für die Röntgenbestrahlung wurden die Mäuse an ein Holzgestell gebunden, mit einem Filter aus Bleigummi bedeckt, in dem ein Fenster sich befand, das dem hinteren Teil des Tierrückens entsprach. In einer anderen Versuchsreihe wurde die Haut der Mäuse durch dies Fensterchen hervorgezogen und das ganze Gestell mit dem angebundenen Tier parallel dem Strahlenverlauf gestellt. Auf diese Weise gelang es, nur die hervorgezogene Hautfalte zu bestrahlen, ohne der Wirkung der Strahlen andere Teile des Organismus der Mäuse zu unterziehen. Die zuletzt genannte Anordnung erwies sich als äußerst bequem, da man große Hautabschnitte (es läßt sich eine ziemlich große Hautfalte herausziehen) sogar mit großen Dosen ohne wahrnehmbaren schädlichen Einfluß auf den Organismus beleuchten kann. Die Bestrahlung geschah mit der *Coolidge*schen Röhre ohne Filter (Apparat *Transverter Koch und Stertz*el). Entfernung 20—23 cm. Stromstärke 4 mA. Spannung 90 Kilovolt maximal\*\*.

Die Radiumemanation wurde in Form des Präparats „Radon“, eines in Glasröhren eingeschlossenen Gases angewendet. Diese Röhren wurden in einer Versuchsserie an die Haut der weißen Mäuse mit Celloidin oder mit Nähten angeheftet und auf diese Weise wirkten die Strahlen von außen auf die Haut ein. In einem anderen Teil der Versuche wurden die Röhren unter die Haut eingeführt und auf diese Weise erreichte man die Wirkung auf die Haut von innen. Die Dosen der Röntgenstrahlen, welche makroskopisch wahrnehmbare Veränderungen der Haut gaben, schwankten zwischen 1000 und 3000 R (bei der Spannung 90 Kilovolt maximal). Die Erythemdosis für weiße Mäuse betrug in meinen Versuchen etwa 1500 R. Größere Gaben erzeugten beträchtlichere Veränderungen bis zu tiefen Nekrosen einschließlic. Die Hautbeleuchtung durch ein Fensterchen im Filter ermöglichte, alle Abstufungen der Veränderungen zu erhalten: im Zentrum schroffere Veränderungen und an der Peripherie schwächere, die allmählich in die normale unveränderte Haut übergingen. Die Radiumemanation wurde in Dosen von 0,4 bis 1,2 mc angewandt (die Länge der Röhren war etwa 20 mm).

Die Bestrahlung mit Röntgen- oder Radiumstrahlen wurde in jedem unserer Versuche einmal ausgeführt und alle Veränderungen spielten sich nach einem längeren oder kürzeren Zeitzwischenraume nach der Beleuchtung ab.

\* Die Untersuchungen wurden an 35 Mäusen ausgeführt.

\*\* Ich ergreife die Gelegenheit, meinen tiefen Dank Herrn Dr. A. I. Markin für die kompetente Mitwirkung in der Röntgenisierung und der Dosimetrie auszusprechen.

*Methoden der histologischen Untersuchung.* Die Haut der Tiere, die der Einwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen unterzogen wurden, fixierten wir nach der von mir und *M. S. Kustow* modifizierten Methode von *Ramon-Cajal* und nach *Golgi* mit *Acidum arsenicosum* (die letztere Methode ist von *A. S. Dogiel* und seiner Schule mit Erfolg für die Feststellung der Nervenendigungen angewandt worden). Die Versilberung geschah in Stückchen. Weiter folgte Einbettung in Celloidin und Schneiden in Schnitte von 25—30  $\mu$  Dicke. Die Schnitte wurden vergoldet und mit *Grenacherschem* Carmin nachgefärbt. Für die allgemeine Orientierung wurden die versilberten Schnitte mit 1proz. KCN entfärbt und mit den üblichen Methoden gefärbt.

Als Vergleichsmaterial diente die Haut normaler weißer Mäuse. Sie wurde ebenso wie das experimentelle Material bearbeitet. Außerdem konnte man an den Rändern der Schnitte des experimentellen Materials immer Abschnitte normaler, unveränderter Haut finden.

Die Nervenversorgung der Haut der Mäuse wie auch der anderen Säugetiere besteht aus drei Geflechten, die in den entsprechenden Hautschichten gelagert sind, und aus den Nervenendverzweigungen und -apparaten.

Das tiefe Nervengeflecht lagert sich unter der Muskelschicht der Haut. Von ihm entspringen ziemlich dicke Stämmchen, welche die Hautmuskelschicht durchbohren. Diese bilden im Stratum reticulare corii das mittlere Nervengeflecht. Von ihm entspringen Zweigchen, die das Stratum papillare, das Epithel und die Hautderivate innervieren. Dieser Teil beschäftigte uns am meisten, da, wie es sich erwies, er gerade eine erhebliche Labilität aufweist. Unter normalen Bedingungen geben die aus dem Nervengeflecht in das Stratum reticulare entspringenden Zweigchen: 1. das subepitheliale Geflecht, 2. die intraepithelialen Netze und Endigungen, und 3. den Nervenapparat des Haares und der Talgdrüsen.

Das subepitheliale Geflecht, das in der Norm nicht stark entwickelt ist, gibt stellenweise Zweigchen, die in das Epithel zwischen den Zellen verlaufen, wo sie in knopfförmige Verdickungen oder feine Fasern auslaufen. Die intraepithelialen Endigungen beginnen somit aus dem subepithelialen Geflecht, oder es tritt, wie es mitunter vorkommt, die Nervenfaser direkt an das Epithel heran, wo es in einzelne Zweigchen zerfällt, von denen jedes in das Epithel eintritt. In der Epidermis der normalen Haut der weißen Maus liegen gewöhnlich 3—4 Schichten der Epithelzellen vor. Die Nervenfasern verlaufen zwischen ihnen mehr oder minder senkrecht. Verwickelter ist der Nervenapparat des Haares gebaut. Das Nervenstämmchen zerfällt, indem es an die Haarwurzelhülsen herantritt, in einzelne Fasern, von denen ein Teil, parallel der Hautachse verlaufend, den sog. Pallisadenapparat mit lanzettförmigen Endigungen bildet. Der andere Teil der Fasern umflieht in spiralförmigen Gängen diesen Pallisadenapparat, indem er den zirkulären Teil des Haarnervenapparates bildet.

Alle von mir genannten Teile der Hautnervenversorgung sind auf der schematischen Abbildung Nr. 7a gezeigt.

### *Experimentelle Ergebnisse.*

Die makroskopische Reaktion von seiten der Haut in Form des Erythems und der Epilation tritt 14—21 Tage nach der Bestrahlung in Abhängigkeit von der Dosisgröße ein. Bei der Gabe 1500 R entsteht die wahrnehmbare Reaktion ziemlich gesetzmäßig zum 14. Tage. Da durch die Röntgenstrahlen erzeugte Veränderungen den Bildern äußerst nahe sind, die bei der Einwirkung der Radiumemanation auf die äußere Hautoberfläche entstehen, so werde ich nachstehend ein gemeinsames Schema dieser Veränderungen darstellen.

Der Kürze halber werde ich nur einen kleinen Teil der Präparate aus den Röntgenserien beschreiben.

*Präparat M. 15 B II* (Abb. 1). 2500 R. 32 Tage nach der Bestrahlung. Eine erhebliche Hyperplasie des Epithels. Epithelzellen groß, saftig, mit großen Kernen. Ausgeprägte Wucherung der subepithelialen und hauptsächlich der intraepithelialen Nervengeflechte. An diesen sind an vielen Fasern Wachstumskolben und variköse Verdickungen wahrnehmbar. In den oberen Epithelschichten ungewöhnlich dicke Nervenfasern. Entlang dem Nervenverlauf an einigen Stellen sich teilende Epithelzellen.

*Präparat M. 15 B I* (Abb. 2). 2500 R. 32 Tage nach der Bestrahlung. Am Präparat sieht man einen Übergangsabschnitt zur normalen, unveränderten Haut. Ziemlich erhebliche Zunahme der Epithelschichten. Prägnante Veränderungen in dem Nervenapparat des Haars, aus dem wuchernde Nervenzweigchen, die mit Wachstumskolben versehen sind, sich in das Epithel richten. Die Wucherung geht aus den zirkulären Fasern des Nervenapparats hervor.

*Präparat M. 8 I* (Abb. 3). 3000 R. 23 Tage nach der Bestrahlung. Völlige Nekrose und Untergang des Epithels und der darunterliegenden Gewebe beinahe bis zur Tiefe der Hautmuskelschicht. Beginn der Durchwucherung der nekrotischen Massen mit jungem Bindegewebe. Ein aus dem tiefen submuskulären Gewebe (von unten) ausgehendes Nervenstämmchen durchbohrt die Hautmuskelschicht und richtet sich durch das Fettgewebe zum Gebiet der sich organisierenden Nekrose, wo es üppige Regenerationserscheinungen aufweist.

*Präparat M. 8 II* (Abb. 4). 3000 R. 23 Tage nach der Bestrahlung. Junges saftiges Epithel, welches auf die deepithelisierte Oberfläche dringt. Aus den unterhalb liegenden Geweben tritt an dasselbe ein Nervenstämmchen heran, das sich fächerförmig unter dem Epithel zerstreut und in dasselbe einzelne Fasern entsendet. Größere intraepitheliale Fasern richten sich nach rechts zur Seite der fort-dauernden Epithelisierung.

*Präparat M. 8 III* (Abb. 5). 3000 R. 23 Tage nach der Bestrahlung. Das Präparat zeigt einen Teil eines geschwellenen Wulsts an der Grenze der stattfindenden Reepithelisation. Erhebliche Zunahme der Schichten der Epithelzellen. Die Zellen sind groß, saftig. Im Epithel atypisch aufgebaute reichlich sich verzweigende Nervengeflechte. Die Fasern sind dick, mit Erweiterungen entlang ihres Verlaufs und mit Wachstumskolben. Der horizontal gerichtete Verlauf einiger lenkt das Augenmerk auf sich. Mitosen hauptsächlich an dem Verlauf der Nervenfasern.

*Präparat M. 15 B III* (Abb. 6). 2500 R. 32 Tage nach der Bestrahlung. Ein regenerierendes Nervenstämmchen, das von allen Seiten mit Epithel umwachsen ist. Die einzelnen aus dem Nervenstämmchen entspringenden Fasern gewinnen den Charakter typischer intraepithelialer Fasern. Mitosen im Epithel hauptsächlich entlang dem Nervenverlauf.

*Reaktion der Nerven bei hyperplastischen Epithelveränderungen.*

Bekanntlich äußert sich die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Haut in Veränderungen der Blutgefäße, des Bindegewebes und des

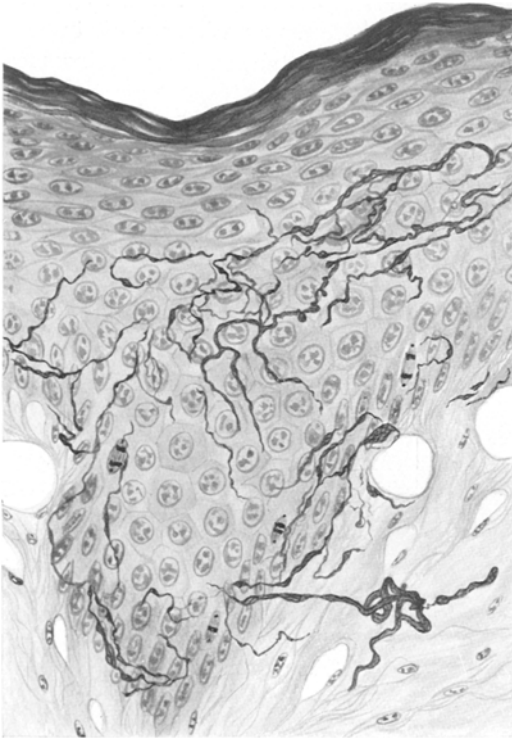


Abb. 1.

Epithels. Im letzteren sind am meisten die Keimschichten, das Epithel der Haarhülsen und der Drüsen strahlenempfindlich. In meinen Versuchen gelang es, bei Anwendung kleiner und mittelgroßer Dosen, stellenweise eine ziemlich prägnante Epithelhyperplasie zu erhalten. Die Anzahl der Epithelzellenschichten vermehrt sich um viele Male. Die Epithelzellen wurden, indem sie sich vergrößerten, saftiger, abgerundeter. Es vergrößerten sich auch die Kerne, die in vielen Fällen ein bläschenförmiges Aussehen erhielten. *Diese Epithelveränderungen verbinden sich stets mit ausgeprägtem Umbau und Wucherung der Nerven.* Be-

trächtlich vergrößert sich das subepitheliale Nervenengeflecht. Seine Fasern verdicken sich stellenweise schroff, an ihnen treten neue Zweigchen auf, die mit Wachstumskolben gekrönt sind und teils ins Epithel sich richten, teils sich unterhalb desselben ausbreiten (vgl. Abb. 1). In den hyperplasierten Epithelschichten beobachtet man zahlreiche intraepitheliale Nervenfasern, die zwischen den Epithelzellen bis zur Hornschicht eindringen und sogar in derselben sich fortsetzen. Da in der normalen Haut die intraepithelialen Nerven 2—3 Schichten der Epithel-

zellen versorgen, so geschieht eine so tiefe Ausbreitung der Nerven im hyperplasierten Epithel zweifellos auf Rechnung der wirklichen Proliferation dieser Nerven. Auf die Wucherung der intraepithelialen Nerven weisen auch reichliche Wachstumskolben an den Enden der einzelnen Nervenzweigchen, sowie variköse Verdickungen entlang dem Verlauf der Fasern hin (Stellen der zeitweiligen Hemmungen des Faserwachstums). Außerdem ist es notwendig zu vermerken, daß auch im Verlauf die intraepithelialen Nervenfasern einige Abweichungen von dem gewöhnlichen normalen aufweisen. So kann man mitunter sehen, daß die Nervenfasern, indem sie sich in den oberen Epithelschichten lagern und parallel der Epitheloberfläche auf ziemlich beträchtlicher Strecke ausbreiten, verlaufen; stellenweise bilden sie ziemlich dichte, manchmal wundersame Verzweigungen. Bisweilen gelingt es zu vermerken, daß in den oberflächlichsten Epithelschichten die Nervenfasern eine erhebliche Dicke gewinnen und zwischen den Zellen mit dicken massiven Wachstumskolben endigen. Feinste, von dickeren Fasern entspringende Nervenzweigchen umflechten bisweilen einzelne Epithelzellen von allen Seiten. Jedoch gelang es mir trotz der sehr vollständigen Färbung der intraepithelialen Nerven und der erheblichen Größe der jungen Epithelzellen, kein einziges Mal

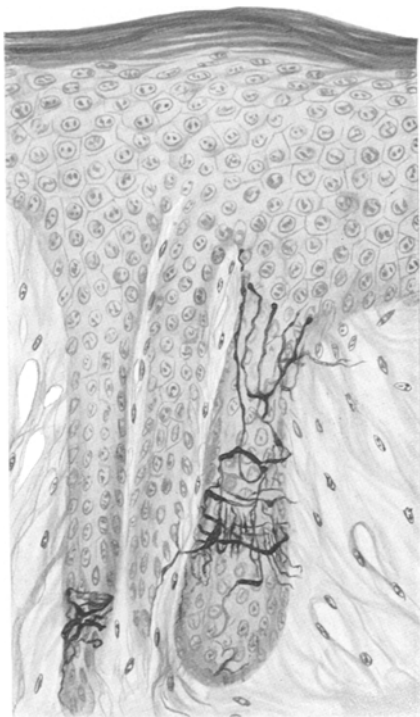


Abb. 2.

das Eintreten der Nervenfaser in die Epithelzelle zu sehen, wie das *Boecke*<sup>1</sup> beschreibt. Alle diese Angaben erlauben den Schluß zu ziehen, daß die Hyperplasie des Hautdeckepithels, die durch Röntgen- und Radiumstrahlen erzeugt wird, stets von einem beträchtlichen Umbau der sub- und intraepithelialen Nervennetze begleitet wird. Dieser Umbau hat den Charakter einer deutlichen Wucherung der Nerven mit stellenweiser Bildung von für das normale Epithel atypischer Strukturen.

Nicht weniger lehrreich sind die Veränderungen des Haarnervenapparates. Die Hyperplasie des Epithels der Haarhülsen wird in der

Regel durch proliferative Reaktion der Nerven begleitet. Zuerst treten neue Zweigchen auf dem ringförmigen Abschnitt des Haarnervenapparates auf. Diese neuen Sprößlinge, die nicht selten Wachstumskolben tragen, richten sich nach oben in das Epithel (vgl. Abb. 2). Außerdem können aus dem Nervenstämmchen selbst, das dem Haarnervenapparat den Ursprung gibt, neue Zweigchen entstehen, die sich gleichfalls in die hyperplasierten Epithelmassen der Haarhülsen richten. Was den Palisadenteil des sensiblen Haarapparates anbelangt, so gelang es mir nicht, irgendwie wahrnehmbare Wucherungserscheinungen an ihm zu finden. Im Gegenteil gelingt es mitunter, an den lanzettförmigen Zacken desselben Degenerationszeichen festzustellen. Sie schwellen auf, gewinnen eine unregelmäßige Form und Konturen, werden mit Silber schlechter imprägniert und zerfallen teilweise. Ich erachte, daß dieser Teil des Haarnervenapparates als ein ziemlich hoch differenzierter eine geringe Fähigkeit zu progressiven Veränderungen im Vergleich mit dem einfacher aufgebauten zirkulären Teil besitzt.

Bei tieferen Veränderungen der Haarhülsen, wenn sie ihre gewöhnlichen Umrisse verlieren und sich in massive epitheliale Zungen verwandeln, verändern die zirkulären Fasern auch gänzlich ihr Aussehen. Von ihnen entspringen zahlreiche wuchernde Nervenzweigchen nach allen Seiten hin und der zirkuläre Verlauf derselben verschwindet gewöhnlich. Der Palisadenteil des Apparates aber degeneriert entweder oder er bleibt in Form einer rudimentären Gabel zurück, die in die gewucherten Epithelschichten eingeschlossen ist (Abb. 7c). Nur an diesen Gabel- oder kammförmigen Resten des Palisadenzaunes kann man bisweilen in der außerordentlich gewucherten und tief in das Bindegewebe versenkten Epithelzunge den Rest der Haarhülsen erkennen. Die tieferen Veränderungen des Epithels bei der Bestrahlung mit Röntgen- und Radiumstrahlen äußern sich gewöhnlich in der Bildung atypischer Epithelwucherungen mit dem Auftreten cysten- und zwiebelförmiger Figuren in ihnen. Auf einer Reihe von Präparaten gelang es, ausführlich das Verhalten der Nerven zu diesen Epithelbildungen zu verfolgen. Sie erwiesen sich alle mit Nerven versorgt, die aus den umgebauten und proliferierenden, früher normalen sub- und intraepithelialen Fasern und zum Teil aus den Resten des Haarnervenapparates entstammten. Die cystenförmigen Epithelbildungen sind mit Nervenfasern versorgt, die die Cyste umflechten; einzelne Zweigchen dringen zwischen den Epithelzellen der Cystenwand und endigen mit knopfförmigen Verdickungen (vgl. Abb. 7e). Auf einigen Präparaten läßt sich eine äußerste reichliche Versorgung der Cystenwänden mit Nervennetzen und -fasern vermerken.

Ähnliche Verhältnisse beobachtet man auch an den zwiebelförmigen Bildungen des atypisch wuchernden Epithels (an sog. Perlen). Die



Nervenfasern dringen zwischen den dicht aufgeschichteten Zellen der Epithelzwiebeln und endigen in den zentralen Abschnitten. In jenen Fällen, in denen im Zentrum der Zwiebel verhornte Zellen vorliegen, erreichen die Nervenfasern dieselben, ohne gewöhnlich tiefer einzudringen. Jedoch müssen wir bemerken, daß für die Entwicklung dieser Veränderungen und für den Umbau der Nervenversorgung eine gewisse Zeitspanne erforderlich ist. Gewöhnlich findet ein ausgesprochener Umbau schon in der 3. bis 4. Woche nach der Bestrahlung statt.

Wenn die angewandte Gabe der Strahlenenergie so groß ist, daß sie das Schmelzen und Verschwinden der empfindlichsten Epithelbildungen (Haarwurzelhülsen, Talgdrüsen usw.) nach sich zieht, so kommen die Nervenapparate nicht dazu, die entsprechenden Veränderungen durchzumachen. In solchen Fällen kann man typische Nervenapparate und -bildungen sehen, die an den für sie ungewöhnlichen Stellen und in nicht entsprechenden Geweben liegen. Wenn unter dem Einfluß der Bestrahlung rasch das Epithel der Haarhülsen schmilzt, so bleibt der Haarnervenapparat im Bindegewebe zurück, ohne in seiner

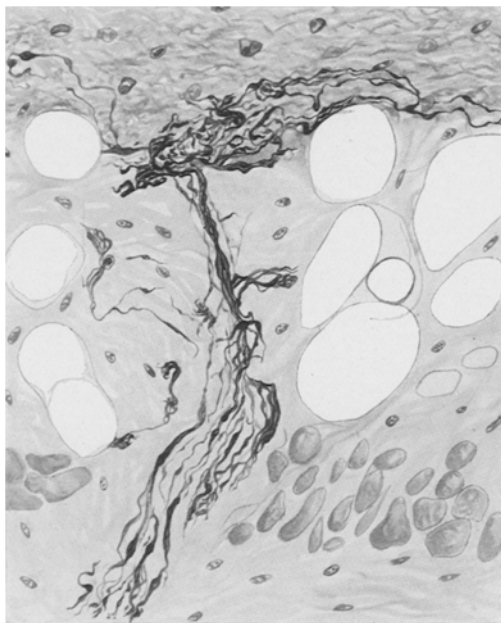


Abb. 3.

Nachbarschaft Epithel zu haben. Im weiteren verändern sich diese Bildungen doch, indem sie zum Teil degenerieren, zum Teil neuen wachsenden Fasern den Ursprung geben. Während dieses Umbaues nehmen sie bisweilen die Form ungewöhnlicher Knäuelchen, Geflechte usw. an.

Die Nervenfasern und -zweigchen, die im Bindegewebe eingeschlossen sind, bleiben auch nicht passiv. Zwischen ihnen kann man deutlich proliferative Veränderungen bemerken: es entstehen neue Faserchen, Abzweigungen usw. Eine besonders schroffe Wucherung äußern die Nerven neben den entzündlichen Abschnitten und in dem jungen Granulationsgewebe.

*Reaktion der Nerven bei nekrotischen Veränderungen der Gewebe und bei Reepithelisierungserscheinungen.*

Beträchtlichere Röntgenstrahlendosen erzeugen nekrotische Veränderungen im Epithel und im darunterliegenden Bindegewebe. Mitunter kann die Nekrose die Hautmuskelschicht erreichen. Dieselben Erscheinungen beobachtet man bei der Einwirkung des Radons in der unmittelbaren Nähe des Röhrchens. Diese nekrotischen Zonen sind an der Peripherie durch einen geschwollenen Epithelwulst abgegrenzt, der den Platten und Zungen aus Epithelzellen den Ursprung gibt, die später auf die geschädigten und epithellosen Abschnitte der Haut aufücken und diese Bezirke epithelisieren. In allen diesen Abschnitten gelang es, Nervenveränderungen zu verfolgen. In den nekrotischen Zonen, in dem reichlichen Gewebeerfall, gelingt es gewöhnlich nicht, irgendwie deutlich erhaltene Nervelemente zu entdecken, aber unter der Nekrose, in seiner unmittelbaren Nachbarschaft, lassen sich Nervenstämmchen und -zweigen wahrnehmen, die mitunter sich gut erhalten haben. Bisweilen kann man jedoch Veränderungen in den Achsenzylindern sehen in Form der Schwellung einzelner Abschnitte und des Vorhandenseins gleichsam zernagter Umrisse. Trotzdem sind viele von diesen Stämmchen zweifellos durchaus lebensfähig, denn sie geben jungen wachsenden Faserchen den Ursprung, die sich zur Nekrose richten. Daneben beginnen die nekrotischen Massen einer Wucherung des jungen Bindegewebes anheimzufallen und zugleich mit ihm dringen in die Nekrosezone (die noch nicht mit Epithel bedeckt ist) Nervenzweigen, die aus den tieferliegenden Nervenstämmchen entspringen. Auf Abb. 3 ist ein solches Nervenstämmchen dargestellt, das aus der Hautmuskelschicht entspringt und sich durch das Gebiet des Fettgewebes zu der sich zu organisieren beginnenden Nekrose richtet, wo die Nerven das Bild üppiger Regeneration darstellen. Daneben äußern einige Faserchen auch Degenerationszeichen. Auf diese Weise haben wir es hier mit einer verhältnismäßig frühen regenerativen Reaktion von seiten der übriggebliebenen Stämmchen zu tun.

Der Epithelrandwulst, der den nekrotischen Hautabschnitt umsäumt, besteht aus jungem, saftigen, in rascher Teilung begriffenen Epithel. Die Anzahl der Epithelschichten ist deutlich vergrößert. Die Epithelzellen selbst sind erheblich größer als gewöhnliche, in der normalen Haut vorkommende. Diese epithelialen Grenzanhäufungen sind mit Nerven reichlich versorgt. Ziemlich große Nervenstämmchen treten an sie aus der Tiefe heran und zerstreuen sich fächerförmig mit zahlreichen Wachstumskolben. Ein Teil der Nervenfasern dringt in das Epithel ein und richtet sich sofort nach jener Seite, wohin sich der Epithelisierungsstrom richtet (Abb. 4).

Abb. 5 zeigt einen anderen Schnitt durch einen ebensolchen Epithelwulst. Man sieht ein äußerst entwickeltes, für das Epithel atypisch aufgebautes Nervennetz. Die Fasern im Epithel haben einen prägnant

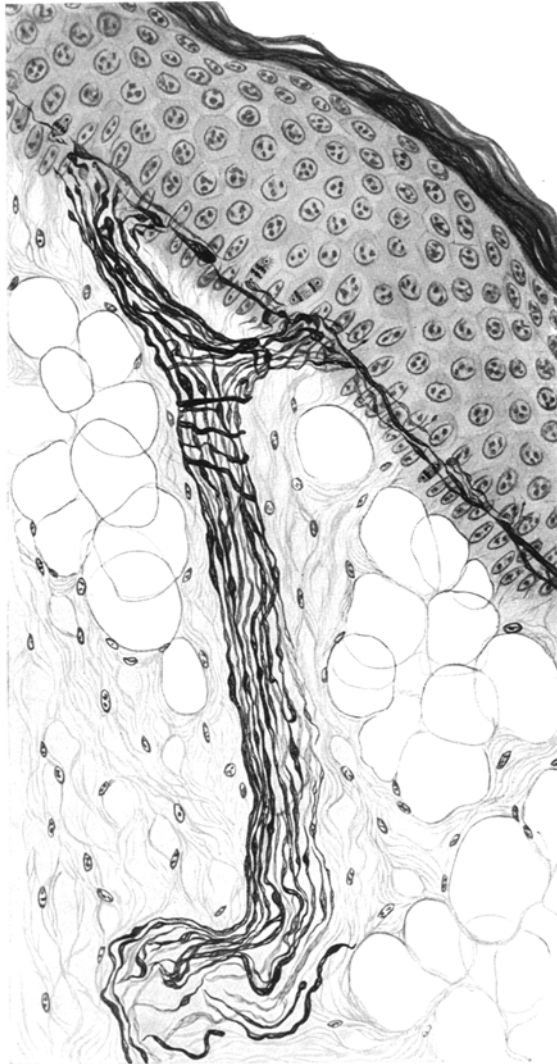


Abb. 4.

ausgesprochenen horizontalen Verlauf, stellenweise sind sie ungewöhnlich dick und weisen Zeichen einer lebhaften Wucherung auf (große Wachstumskolben, massive variköse Aufblähungen und reiche Verzweigungen,

oft mit Bildung dreieckiger Platten in den Zwischenräumen). Der horizontale, sich parallel der Oberfläche der Epithelschichten ausbreitende Verlauf der Fasern richtet sich gleichfalls in der Richtung der aufrückenden Epithelisierung.

Von den eben beschriebenen saftigen Epithelanhäufungen rücken auf das des Epithels beraubte Gebiet neue Epithelplatten, die in ihrem Anfangsteil noch ziemlich dick sind, aus vielen Reihen großer Epithelzellen bestehen und weiter immer mehr sich verdünnen. Die Vorhut der epithelisierenden Platte besteht gewöhnlich aus einer Zellschicht.

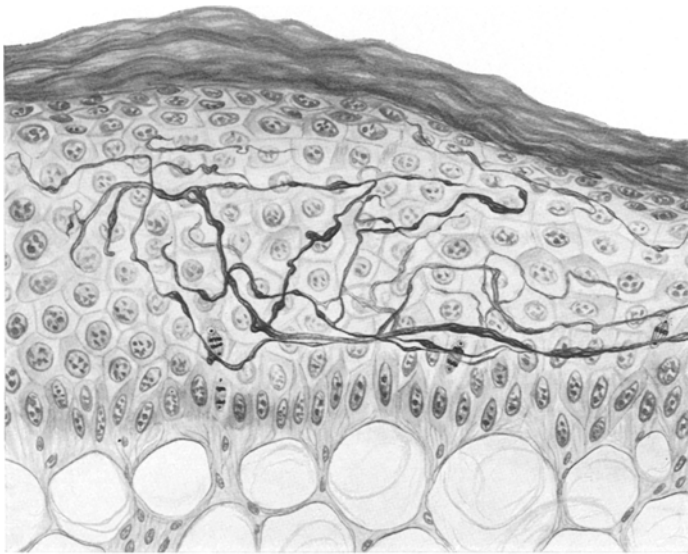


Abb. 5.

Diese gesamte Epithelreaktion wird von Nerven begleitet. Von den Zellenanhäufungen des Epithelwulstes dringen die intraepithelialen Nerven in die epithelisierenden Platten und Zungen ein und verlaufen in ihnen, die ganze Zeit die horizontale Richtung beibehaltend, bis zu den äußersten, dünnsten Stellen. In ihrem Verlauf geben sie dünne Fasern ab, die zwischen den einzelnen Epithelzellen eindringen. Hin und wieder kann man bemerken, daß aus den tiefer gelagerten Geweben an die Epithelzunge ein Nervenstämmchen herantritt und sich mit seinen Zweigen an der Innervation dieser Zunge beteiligt (Abb. 7). Außerdem kann das auf die deepithelisierten Abschnitte aufrückende Epithel auf seinem Wege einem regenerierenden Nervenstämmchen begegnen, das dem auf Abb. 3 abgebildeten ähnlich ist. In diesem Falle umwächst das Epithel dasselbe von allen Seiten und dies regenerierende

Nervenstämmchen erweist sich in die Epithelschichten eingeschlossen (Abb. 6). In diesen Fällen, die bei weitem nicht vereinzelt vorkommen, gelingt es, die Wechselbeziehungen zwischen den Nervenstämmchen in der Periode der Regeneration und dem Epithel im Stadium der Wucherung zu verfolgen. Hier kann man neben gänzlich atypischen Verhältnissen, wie z. B. dem Vorhandensein eines dicken Nervenstammes im Epithel, auch seinen partiellen Umbau nach dem Typus der normalen Innervation sehen. Endlich möchte ich eine bemerkenswerte, mehrmals von mir beobachtete Tatsache betonen: den Karyokinesen der Epithelzellen begegnet man in der Mehrzahl der Fälle entlang dem Verlauf der Nervenfasern oder in unmittelbarer Nähe derselben.

*Veränderungen, die durch Radium bei der Einverleibung des Röhrchens unter die Haut zustande kommen.*

Bei der Einstellung des Röhrchens mit der Radiumemanation unter die Haut der Mäuse erhält man Bilder, die sich etwas von den eben beschriebenen unterscheiden. Es handelt sich hierbei darum, daß unter diesen Bedingungen die Strahlenenergie in das Epithel nicht durch die peripherischen verhornten Schichten desselben, sondern von innen eindringt und unmittelbar auf die empfindlichsten Epithelkeimschichten einwirkt. Außerdem unterliegen der fast unmittelbaren Wirkung sowohl subepitheliale Nerven als auch die Fasern, die im Bindegewebe verlaufen. Unter diesen Bedingungen befindet sich in der Nähe des eingestellten Radonröhrchens eine ziemlich erhebliche Gewebenekrose, an deren Peripherie sich weniger veränderte Gewebe wahrnehmen lassen. Eine sehr rasche und ausgeprägte Schmelzung erleidet das Epithel und seine Derivate. Das Epithel weist Zeichen einer schroffen De-

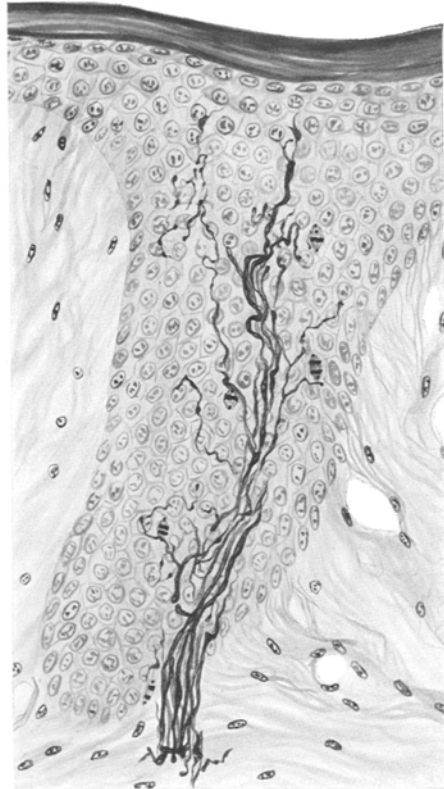


Abb. 6.

generation auf: die Zellen schwellen, zerfallen teilweise, die Kerne tingieren sich schlecht. Die intraepithelialen Nervenfasern degenerieren ebenfalls; sie quellen auf, ihre Umrissse werden uneben und schlechter mit Silber imprägniert. Dasselbe darf man auch über das Gros der subepithelialen Nervenengeflechte sagen. Jedoch kann man schon ziemlich früh daneben einen gewissen Umbau der Nerven und Anregungen zur Proliferation sehen. Dem Verlauf der Nervenfasern entlang kann man neue Sprößlinge mit gut ausgeprägten Wachstumskolben wahrnehmen.

Noch ausgeprägter sind die Veränderungen, die die Haarnerven erleiden. Das Epithel der Wurzelhülsen verschwindet fast gänzlich, der Haarnervenapparat schrumpft zusammen und weist Degenerationszeichen auf. Besonders deutlich läßt sich das an den Endigungen des Pallisadenteils des Nervenapparates beobachten: sie quellen schroff auf, werden gekörnt, ihre Umrissse gewinnen einen zernagten unebenen Charakter und werden fast nicht mit Silber imprägniert. Von Interesse ist zu vermerken, daß am schroffsten in dem vorstehend angeführten Sinn gerade die Endigungsteile des Hautnervensystems sich verändern, während die größeren Nervenfasern und -stämmchen erheblich geringere morphologische Veränderungen aufweisen.

Zum Schluß müssen wir anführen, daß bei der Anwendung der Versilberungsmethoden an den Nervelementen im Epithel es gelingt, besondere mit Fortsätzen versehene sog. *Langerhanssche* Zellen zu imprägnieren. Ihre Natur und Bedeutung bleiben bis zur Gegenwart unaufgeklärt. Bekannt ist nur, daß in einer ganzen Reihe pathologischer Vorgänge ihre Menge beträchtlich zunimmt. In der normalen Haut der weißen Maus gelang es mir nicht, sie zu entdecken. Jedoch lassen sich im hyperplasierten Hautepithel nach der Bestrahlung mit Röntgen- und Radiumstrahlen ihre erheblichen Anhäufungen wahrnehmen. Diese Zellen sind mit ziemlich langen, sich verzweigenden Fortsätzen und verlängert-ovalem Kern ausgestattet (sie sind nur bei der Imprägnation mit Silber oder bei der Färbung *supra vitam* mit Methylenblau nach *Ehrlich-Dogiel* sichtbar); sie lagern sich zwischen den epithelialen Zellen hauptsächlich in den mittleren und oberflächlichen Schichten des Epithels. Ich kann jedoch nicht der Ansicht *Nasaroffs*<sup>9</sup> beistimmen, daß die *Langerhansschen* Zellen in beträchtlicher Menge hauptsächlich im jungen Epithel vorkommen, das noch nervenlos ist. Wie aus meinen Präparaten einleuchtet, ist selbst das jüngste Epithel gewöhnlich mit Nerven versorgt, und außerdem gelang es mir, gleichzeitig im Epithel das Vorhandensein sowohl von *Langerhansschen* Zellen als auch der Nervenzweigen wahrzunehmen. Irgendeinen Zusammenhang zwischen ihnen kann ich aber nicht vermerken.

Jetzt erübrigt es sich, festzustellen, welchen Platz wir in der allgemeinen Reaktion der Haut den beschriebenen Veränderungen und

dem Nervenumbau einräumen müssen. *Julius*<sup>6</sup> hat erwiesen, daß bei einer Reihe akuter und chronischer Einwirkungen auf die Haut man eine Wucherung der Nerven mit Bildung lokaler Hyperinnervation erzielen kann. Die größte Wirkung in dieser Hinsicht übte eine lange dauernde Bepinselung mit Steinkohlenteer aus. Jedoch gibt *Julius* keine irgendwie ausführliche Beschreibungen des Charakters und der Quellen dieser Wucherung. Seine Hauptaufmerksamkeit ist auf die Klärung der Frage gerichtet, welche Rolle die Nerven in der Bildung des Teercarcinoms spielen. In der letzten Frage kommt er zu dem Schluß, dem wir nicht beistimmen können, daß im Gebiet atypischer Epithelwucherungen mit bösartigem Charakter die Nerven verschwinden. Diese Schlußfolgerung, die wohl von den Eigentümlichkeiten seiner Untersuchungsmethode abhängt, wurde in den letzten Jahren von *W. F. Martynow*<sup>8</sup>, *Itschikawa*<sup>5</sup> u. a. verworfen, welche eine Nervenwucherung im Gebiet der Carcinomwucherungen gefunden haben. Im Jahre 1926 bis 1929 hat *M. S. Kustow*<sup>7</sup> eine Reihe von Tierversuchen auf Vorschlag von *W. F. Martynow* mit wissentlich nicht krebserzeugenden Mitteln, wie Tinctura jodi, Säure und Alkali, angestellt. In allen diesen Fällen erhielt er gleichfalls eine prägnante Proliferation der Hautnerven. *Tsunoda*, *Hamada* und *Arimoto*<sup>12</sup> beschreiben die von ihnen beobachteten Erscheinungen der Degeneration der Nerven mit ihrer nachfolgenden Proliferation bei verschiedenen experimentellen Entzündungen und Bildung des Granulations- und Narbengewebes. Sie weisen nach meinem Erachten mit vollem Recht darauf hin, daß „das Nervengewebe sich im gleichen Verhältnis mit der Stärke der Entzündung genau wie andere Gewebe verändert . . .“ Noch früher hat *Nasaroff*<sup>9</sup> die Nervenvermehrung im Narbengewebe beschrieben. Jedoch erlaubte ihm die Eigentümlichkeit der von ihm angewandten Technik nicht, dabei die Reaktion der Nerven im Epithel zu verfolgen.

Somit muß man auf Grund aller dieser Angaben und unserer eigenen Beobachtungen glauben, daß die periphersten Teile des Nervensystems, die in der Haut gelagert sind, sich aktiv an verschiedenen Hautreaktionen beteiligen. Eine besondere Bedeutung in dieser Hinsicht haben die Veränderungen des Hautepithels und seiner Abkömmlinge, sowie die entzündlichen Prozesse in dem bindegewebigen Teil der Haut.

Der Umbau, die Hyperplasie und die entzündliche Wucherung in den Hautgeweben wird immer durch den Umbau und die Proliferation der Nervenbildungen begleitet. Das Nervengewebe ist in dieser Hinsicht nicht vom Epithel und vom Bindegewebe abzutrennen, und seine Mißachtung bei der Erforschung der entzündlichen und hyperbiotischen Prozesse kann durchaus nicht gerechtfertigt werden.

Wir müssen noch einmal betonen, daß die von mir schon vermerkte Tatsache, daß die Nerven sogar an Prozessen, die gänzlich autonom

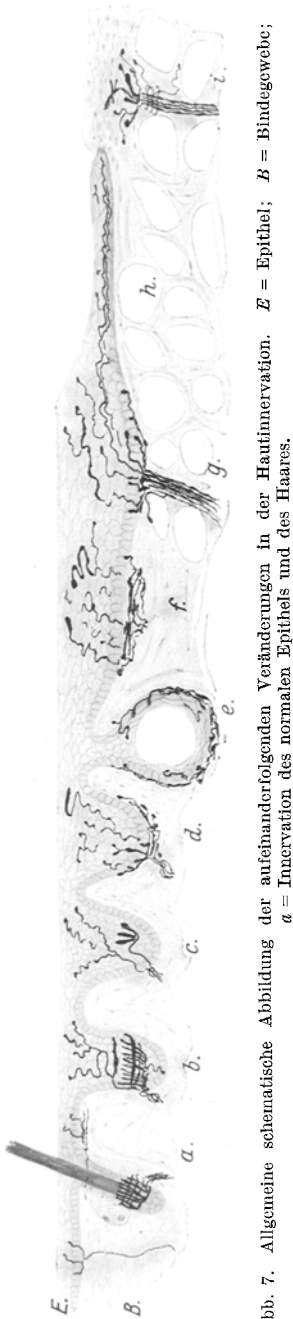


Abb. 7. Allgemeine schematische Abbildung der aufeinanderfolgenden Veränderungen in der Hautinnervation. *a* = Innervation des normalen Epithels und des Haars. E = Epithel; B = Bindegewebe; h. = Haar.

und elementar erscheinen, wie z. B. bei atypischen Epithelwucherungen, sich wahrnehmbar beteiligen.

Die Nerven versorgen sogar dünne Schichten der epithelisierenden Zellen bis zu ihren Ausläufern. Diese Tatsachen können darauf hinweisen, daß unter gewissen Bedingungen, die in unserem Fall durch die Strahlenenergie erzeugt sind, die Nerven imstande sind, ihren morphologischen Bau und ihre Wechselbeziehungen mit den umgebenden Geweben zu verändern. Die reichliche Versorgung der sich umbauenden und atypisch verändernden Gewebe mit Nerven kann auch auf gewisse funktionelle Veränderungen in diesen Abschnitten des Nervensystems hinweisen.

Es entsteht die Frage, ob die von mir beschriebenen Veränderungen in der Hautinnervation bei der Einwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen sich als spezifische, unmittelbar durch Strahlen erzeugte, darstellen. Ich erachte, daß man diesen Umstand nur insoweit bewerten muß, als die Veränderungen in den anderen Hautgeweben unter dem Einfluß der Strahlen spezifisch sind. Wenn irgendein äußeres physikalisches, chemisches oder endogenes Agens ähnliche Erscheinungen im Epithel und im Bindegewebe der Haut erzeugen sollte, so sind wir berechtigt, auch entsprechende Veränderungen in der Hautinnervation zu erwarten.

#### *Zusammenfassung.*

1. Bei der Einwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Haut weißer Mäuse gelang es, in einer Reihe der Fälle eine ziemlich erhebliche Hyperplasie des Epithels und die parallel damit verlaufende Wucherung der subepithelialen und intraepithelialen Nerven zu erhalten (Abb. 7f.).

2. Die Veränderungen der Haarhülsen verbinden sich mit beträchtlichen Verän-



derungen des Haarnervenapparates. Die ersten Zeichen der Wucherung beobachtet man an den Ringfasern dieses Apparates. Weiter nimmt diese Wucherung zu und die neugebildeten Fasern dringen in das Epithel ein (Abb. 7b). Endlich werden mit der vollständigen Differenzierung der Haarepithelhülsen die wuchernden Teile des Nervenapparates gänzlich umgebaut. Am längsten verändert sich nicht der Palisadenteil des Apparates. In unseren Versuchen beobachtete man an diesem Teil Veränderungen nur vom degenerativen Charakter (Abb. 7c und d).

3. Atypische Epithelwucherungen (zwiebel-, cystenförmige usw.) sind alle mit Nerven versorgt, die zwischen den einzelnen Epithelzellen eindringen. Die cystenförmigen Bildungen werden dicht von Nerven umflochten, deren Teil zwischen den die Cystenwand bildenden Zellen eindringt (Abb. 7e).

4. Im gewucherten Epithel beobachtet man oft eine große Menge *Langerhansscher* Zellen.

5. In entzündlich veränderten Abschnitten des Bindegewebes beobachtet man auch eine deutliche Wucherung und einen Umbau der Nerven. Das führt bisweilen dazu, daß im Bindegewebe atypische Nervenknäuelchen und Pseudoapparate auftreten.

6. Bei der Einführung des Röhrchens mit der Radiumemanation unter die Haut beobachtet man ausgesprochene Veränderungen aller Gewebe, hierin auch die Nerven eingeschlossen. An der Peripherie des Röhrchens wiegen lange Zeit degenerative Veränderungen vor.

7. Große Dosen wirken, indem sie eine Gewebsnekrose nach sich ziehen, auf die Nerven wie eine künstliche Durchschneidung. Bald darauf beginnt eine Regeneration, die ziemlich rasch in die sich zu organisieren beginnende Nekrose eindringt (Abb. 7i).

8. Die Epithelschichten, die auf die verletzten Bezirke aufrücken und dieselben epithelisieren, sind mit Nerven versorgt, die nach der Seite der Epithelisierungsbewegung sich richten und bis zum Ende der aufrückenden Epithelzunge verlaufen (Abb. 7h).

9. In dem neugebildeten Epithel beobachtet man gewöhnlich eine deutliche Überinnervation, wobei die Nervengeflechte und -zweige nicht selten ein für die intraepithelialen Nerven atypisches Aussehen darstellen (Abb. 7g).

10. Im sich neubildenden und vermehrten Epithel begegnet man Karyokinesen am häufigsten entlang oder in der Nähe der Nervenfasern.

11. Die im Bezirk der Nekrose sich regenerierenden Nervenstämme wachsen, indem sie dem aufrückenden Epithel begegnen, in dasselbe hinein und entsenden eine Menge oft atypischer Zweigchen und Stämmchen.

12. Die peripherischen Nervenbildungen muß man als Strukturen auffassen, die sich im Zustand eines labilen Gleichgewichtes befinden, sich im Zusammenhang mit den Veränderungen der umgebenden Gewebe (z. B. des Bindegewebes und des Epithels) verändern und umbauen.

*Zusatz bei der Korrektur:* Vor kurzem ist eine Mitteilung von *M. Lauterstein* und *A. Rachmanow*: „Über die Veränderungen der Nervenendigungen in der röntgenbestrahlten Haut in der Zeitschrift „Physiotherapija“, Bd. 4, 2, 1929 erschienen (russisch, kurze deutsche Zusammenfassung).“

### Schrifttum.

- <sup>1</sup> *Bocke, J.*, Die intercellulare Lage der Nervenendigungen im Epithelgewebe und ihre Beziehungen zum Zellkern. Z. mikrosk.-anat. Forschg **2** (1925). — <sup>2</sup> *Fahr, Th.*, Die Haut unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen. Virchows Arch. **254** (1925). — <sup>3</sup> *Girgolaß, Arch.* mikrosk. Anat. **97** (1923). — <sup>4</sup> *Herzog, E.*, Beitrag zur Frage der Innervation der Geschwülste. Virchows Arch. **268** (1928). — <sup>5</sup> *Itschikawa, Bull. Assoc. franc. Etude Canc.* **17** (1928). — <sup>6</sup> *Julius, H.*, Neurotactische reacties op uitwendige prikkels. Inaug.-Diss. Leiden 1926. — <sup>7</sup> *Kustov, M.*, The reaction of cutaneous nerfes to the external chemical stimuli (tinctura jodi). Proceedings of the III. Congress of the Russian Zoologist, Anatomists and Histologists. **1927**. — <sup>8</sup> *Martynow, W.*, The reaction of cutaneous nerfes to the external chemical stimuli. Ebenda; ref. im Zbl. Path. **40** (1927). — <sup>9</sup> *Nasaroff, Über die Regeneration der Nervenendapparate in den Hautnarben des Menschen.* Virchows Arch. **257** (1925). — <sup>10</sup> *Cajal, R. Y.*, Degeneration and Regeneration of the nervous System. Oxford 1928. — <sup>11</sup> *Rost, Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirkung von Röntgenstrahlen verschiedener Qualität auf die Haut von Mensch und Tier.* Strahlenther. **6** (1915). — <sup>12</sup> *Tsunoda, Hamada und Arimoto, Experimentelle Studien über die Veränderung der Nervenendigungen bei Entzündungen, sowie über die Regeneration der Nerven im Narbengewebe.* Virchows Arch. **268** (1928).