

Aus der Clinica Alemana, Córdoba (Argentinien)
(Direktor: Prof. Dr. P. BUSSE GRAWITZ).

Hautentzündung durch Radium.

Von

P. BUSSE GRAWITZ.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 25. Juli 1953.)

Durch Radium lassen sich alle Gradstufen einer experimentellen Entzündung hervorrufen: leichteste Gewebsreaktionen, die nur zur Bildung von Vorstufen leukocyitärer Zellen führen, schwache und starke Entzündungen und solche, die allerschwerste destruktive Veränderungen zur Folge haben.

Das Besondere der durch Radium hervorgerufenen Gewebsreaktionen ist die starke Mitbeteiligung des epithelialen Hautanteils⁹, das Auftreten eines „zweiten Abbaus“, der nach chemischen Schädigungen nur in der Hornhaut⁸, nicht aber in der Haut beobachtet wurde, und das schließliche weitgehende Verschwinden des Chromatins im bestrahlten Gebiet.

Es wurden 4 Versuchsserien gemacht:

1. Wurden die Reaktionen untersucht, die 6 Std nach kurzen Bestrahlungen zu beobachten waren.
2. Wurden die Gewebsveränderungen unmittelbar nach Beendigung von Radiumapplikationen studiert.
3. Wurden die Folgen von schwachen,
4. von starken Radiumschädigungen untersucht.

Als Radiumquelle diente eine Münze von 30 mg Element von 20 mm Durchmesser, für deren großzügige, langdauernde und wiederholte Überlassung ich den Kollegen GUILLERMO V. und BERNARDO STUCKERT, Córdoba, zu großem Dank verpflichtet bin.

Die Radiummünze wurde an enthaarter, markierter Hautstelle der Kaninchenrumpfsseitenfläche filterlos aufgelegt und mit Heftpflaster befestigt. Die den getöteten Tieren sofort entnommenen Hautstücke wurden in Formol fixiert, in sagittaler Richtung geschnitten und mit Hämotoxylin-Eosin gefärbt.

Alle Versuche wurden mindestens an 2 Tieren gleichartig durchgeführt.

I. Befunde 6 Stunden nach kurzer Radiumapplikation.

In früheren Arbeiten¹⁻³ habe ich beschrieben und an Abbildungen erläutert, wie im Beginn der Entzündung in der Subcutis die im ruhenden Gewebe beobachteten Kerne (A-Formen) zunächst eine Chromatinumgruppierung erfahren (B-Formen); erst etwas später werden leukocytoide (C-Formen) und in einem

weiteren Stadium leukocytaire Zellen (D-Formen) gefunden. In der Cutis wird außerdem noch eine weitere Zwischenstufe zwischen C- und D-Formen beobachtet, die ich beschrieben und als (D)-Formen bezeichnet habe⁴.

Ich habe ferner darauf hingewiesen⁴, daß bei allen experimentellen Entzündungen, die durch physikalische Faktoren hervorgerufen werden, die Möglichkeit besteht, den Entzündungsreiz so gering zu gestalten, daß bei der darauf erfolgenden Entzündungsreaktion keine (leukocytaire) D-Formen, sondern ausschließlich B- und C-Formen (= Vorstufen der leukocytaire Entzündungszellen) gebildet werden. Dementsprechend ergibt sich bei Radiumapplikationen, daß sich in der Cutis nur B-, C- und (D)-Formen finden, wenn die Münze weniger als 8 sec auf die Haut gelegt wurde. Hatte die Applikation aber 8 sec gedauert, so werden in etwa der Hälfte der Fälle außerdem auch einige D-Formen gefunden. Diese erscheinen regelmäßig in den Versuchen, bei denen das Radium 10 sec angewandt wurde. Alle Kerne haben scharfe Umrisse. Die B-, C- und (D)-Formen liegen in acidophilen Höfen, die in dieser Arbeit „Kernzonen“ genannt werden.

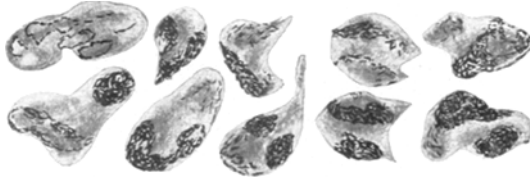


Abb. 1. Kerne des Bindegewebes der Subcutis eines Kaninchens nach 1 Std Radiumapplikation. Die Kerne sind basophil, pseudoeosinophiles Protoplasma fehlt bei den hier gezeichneten leukocytaire Vorstufen, die deutliche Auffassung des Chromatins mit der Tendenz zur Anordnung in leukocytaire Zellen erkennen lassen. Zeichnung bei Objektiv 120, Okular 7.

In der Subcutis werden nach kurzen Bestrahlungen nur B-Formen, nach etwas längeren nur B- und C-Formen gefunden. Erst nach 45 sec langer Applikation liegen in den oberen Schichten nun auch D-Formen. Zwischen ihnen sieht man Bindegewebskerne, die noch nicht diesen Grad der Umbildung erreicht haben und nur zu B- bzw. C-Formen geworden sind. Man kann in solchen Präparaten alle Stufen der Kernbildung studieren.

Nach 8 min langer Bestrahlung erscheinen in der kollagenen Grundsubstanz der Cutis und der Subcutis nun auch basophiler Staub und „Kernbröckel“. Die allmähliche Zunahme der basophilen Substanz ist am besten in der Subcutis zu erkennen, denn in der Cutis erschweren individuelle Schwankungen des Kernreichtums die Beurteilung.

Mit jeder weiteren Verlängerung der Radiumapplikationen ist auch Zunahme der basophilen Substanz im Gewebe festzustellen. Auch neue acidophile und neue B-, C- und D-Formen treten auf. Da letztere das Endergebnis der lokalen Gewebewandlung („zelliger Abbau“, P. GRAWITZ³) darstellen, erfährt die Zahl der im Gewebe anwesenden fertigen leukocytaire Entzündungszellen entsprechend der Zunahme der Dauer der stattgehabten Radiumbestrahlung eine ständige Vermehrung.

II. Gewebeveränderungen, die unmittelbar nach Beendigung von Radiumbestrahlungen von verschieden langer Dauer (5 Minuten bis 48 Stunden) beobachtet werden.

Makroskopische Befunde.

Unter der Radiumapplikation entfärbt sich das bestrahlte Gebiet, in seiner Umgebung entsteht ein roter entzündlicher Hof.

Mikroskopische Befunde.

Im Bindegewebe der Cutis und Subcutis erfolgt zunächst eine Kernumwandlung. Die veränderten Kerne sind in ihren ersten Abbaustadien durch ihre starke Färbung und durch breite unscharfe Umrisse gekennzeichnet. Der Kerninhalt besteht aus verwaschenen Fäserchen. Die Kerne liegen frühzeitig in einer acidophilen Kernzone. Zunächst sind nur B-, dann B- und C-Formen erschienen. Unter länger dauernder Bestrahlung werden in der Cutis die ersten D-Formen nach 7, in der Subcutis nach 35 min Radiumapplikation beobachtet. Die leukocytären Elemente liegen meist in der Nähe von Capillaren. Je tiefer eine Gewebsschicht unter der Epidermis gelegen ist (auch individuelle Verhältnisse, vor allem die Dicke der Cutis spielen hier eine Rolle), desto später bzw. spärlicher werden nach kurzen Bestrahlungen fertige leukocytäre Zellen gefunden. Bei den zuerst beobachteten (bzw. zutiefst gelegenen) D-Formen fällt die unscharfe Begrenzung ihrer Kerne auf.

Bei allen diesen Versuchen ist die frühzeitige Anwesenheit freien Blutes bemerkenswert. Einzelne Erythrocyten können schon vor dem Auftreten der ersten D-Formen in den verschiedenen Schichten des Gewebes gefunden werden.

Nach 1 Std sind in der Cutis und Subcutis nur wenige leukocytäre Zellen gebildet worden. Dagegen enthält die Grundsubstanz in breiten Schichten basophilen Staub und basophile Bröckel, aber keine Kerne. Eine Vermehrung der vorgebildeten Kerne hat nicht stattgefunden.

Nach 6 Std sind an den Kernen der Epidermis unregelmäßige Verdickungen und Lücken ihrer blasigen Umhüllung zu erkennen.

In der Cutis werden jetzt zahlreiche leukocytäre Zellen angetroffen. Viele B- und C-Formen zeigen Chromatinschwund. Daneben findet man kompakte basophile Kugeln, von Kern- bis Unterkokkengröße, die in acidophilen Kernzonen gelegen sind. In den kollagenen Fasern liegt basophiler Staub. Die Zellen der Haarscheiden und Papillen zeigen ähnliche Kernveränderungen wie die Epidermis; andere Kerne sind matt gefärbt; zwischen ihnen liegen basophile Kugeln wie die eben beschriebenen.

In der Subcutis zeigen die Kerne keinen Chromatinschwund. Die Grundsubstanz enthält reichlich basophilen Staub und basophile Bröckel. In vielen Bezirken ist es unverkennbar, daß sich diese basophilen Teilchen jetzt zu neuen Kernformen verdichten. Es besteht starker Blutaustritt. Mitausgetretene Blutleukocyten können von D-Formen nicht unterschieden werden.

Nach 12 Std bietet sich das Bild einer starken Entzündung dar.

Einige Zellen der Epidermis zeigen in der bestrahlten Zone abortiven Abbau (pathologische Formen der Umwandlung zu leukocytären Zellen). Der Kerninhalt ist acidophil, das Chromatin am Rande oder im Inneren der ursprünglichen Kernblase zu Kugelform geballt.

In der Cutis hat stellenweise totaler Abbau stattgefunden. (Von „totalem Abbau“ sprechen wir dann, wenn Gewebeabschnitte, die flächenmäßig wenigstens 6 leukocytären Elementen entsprechen, ohne Überbleibsel normaler Grundsubstanz umgewandelt wurden².) In den total abgebauten Bezirken liegen auf acidophilem Grund basophile Kugeln, kleine basophile Blasen und basophile, längliche Streifen. Außerdem sieht man kleine acidophile (protoplasmatische) Bezirke, mit gleichem oder ohne Kerninhalt, und frei im Gewebe, ohne Kernzonen runde und ovale blasige Kerne und kompakte basophile Kugeln von mittlerer bis kleinster Größe. Leukocytäre Zellen sind dagegen nur in manchen Gebieten zu sehen; ihre Kerne sind dünnwandig, klein und sehr zahlreich. Regelmäßig findet sich freies Blut.

In der Subcutis fehlt totaler Abbau, dagegen sind hier D-Formen zahlreich vorhanden, viele Kerne und kernhaltige oder auch kernfreie protoplasmatische

Bezirke, letztere als unverkennbare Zeichen des Abbaus der Grundsubstanz^{1, 2}. Der abortive Charakter der leukocyitären Zellen und ihrer Vorstufen ist durch unscharfe Konturen meist deutlich gekennzeichnet. Die Grundsubstanz hat proportional zu den gebildeten Elementen abgenommen.

Nach 24 Std hat die Entzündung weiter zugenommen.

Die Hornschicht der Epidermis ist an der bestrahlten Stelle teilweise abgehoben. Unterhalb der abgehobenen Schicht liegen abortive (leukocytäre) Wanderzellen (offenbar epithelialen Ursprungs^{3, 5-7}), von deren Kernen manchmal nur Reste erhalten sind. Die Epidermiskerne in der nicht abgehobenen Schicht sind abortiv abgebaut (leukocyitär umgewandelt) oder ganz bzw. bis auf Reste verschwunden. Die Epidermis hat sich in anderen Abschnitten in zusammenhängendes pseudo-eosinophil granuliertes Protoplasma verwandelt, in dem basophile Splitter und kleine blasige Kerne liegen, letztere zum Teil in leukocyitärer Anordnung; auch hier ist starker Chromatinschwund festzustellen. Die abgebauten Epidermisabschnitte können von dem darunterliegenden total abgebauten Bindegewebe nicht überall abgegrenzt werden, beide abgebauten Gewebeteile gehen oft fließend ineinander über.

In der Cutis besteht im Bereich der bestrahlten Stelle in ausgedehnten Bezirken totaler Abbau. Hier liegen auf (durch basophilen Staub) mischfarbenem Grund acidophile Granula, basophiler, zu polymorphen Figuren verdichteter Staub, sowie dünn- und mitteldickwandige blasige Kerne, vorwiegend mittlerer Größe. In den nicht total abgebauten Zonen ist die Grundsubstanz von acidophilen und basophilen Kugeln und ebensolchen polymorphen Figuren durchsetzt, oder sie ist mischfarben und enthält viele kernartige Gebilde und acidophile und basophile Granula. Außerhalb des bestrahlten Gebietes liegen in der Cutis vorwiegend kleine basophile Kugeln, verhältnismäßig spärliche Kerne, wenige protoplasmatische Flecke, wenige leukocytäre Zellen und geringe Mengen von Blut.

In der Subcutis der Applikationszone finden sich abortive leukocytäre Zellen und acidophile und basophile Bezirke, außerdem viel freies Blut. An der Grenze zum unbestrahlten Gebiet sieht man mischfarbene Zellen vom Bautyp².

Nach 48 Stunden ist im bestrahlten Gebiet die Hornschicht der Epidermis abgehoben. Das unter ihr befindliche Wanderzellengewebe³ hat mischfarbenes „Protoplasma“ und enthält Kernsplitter. In der nicht abgehobenen Epidermisschicht besteht abortiver totaler Abbau, stellenweise mit starkem Chromatinschwund.

Die oberste Schicht der Cutis ist total abgebaut, hier liegen auf mischfarbenem Grund bizarr gestaltete Kerne, basophile Streifen und basophiler Staub. Auch hier gibt es Gebiete mit erheblichem Chromatinschwund. In den nicht total abgebauten (tiefen oder perifokalen) Bezirken ist das Bindegewebe durch basophilen Staub schmutzig acidophil, oder aber sehr hell acidophil. Überall enthält es winzige basophile Brocken, acidophile Abschnitte mit und ohne solche, blasige Kerne und Kernreste in acidophilen Kernhöfen und basophile Kugeln. Dazwischen findet sich etwas Blut. D-Formen sind nur durch Kernreste angedeutet vorhanden. Die epithelialen Anhangsgebilde zeigen Chromatinschwund. Die Kerne sind manchmal nur als acidophile Blasen erhalten geblieben.

In der Subcutis ist starker Blutaustritt wahrnehmbar. Leukocytäre Formen sind in dieser Schicht zahlreicher, sie weisen grotesk abortive Formen auf. Auch die Kerne sind fragmentiert und polymorph. Protoplasma fehlt meist, wenn es aber vorhanden ist, enthält es keine Granulationen. In der nicht zellig abgebauten Grundsubstanz liegen reichlich basophile Körnchen.

Die Muscularis zeigt Kerne mit abortivem Abbau, der selten bis zu D-Formen geht. Die Submuscularis enthält ebenfalls abortive D-Formen, ihre Vorstufen und mattgefärbte, blasige, polymorphe Kerne.

III. Gewebeveränderungen, die nach einstündiger Radiumapplikation auftreten.

Makroskopische Befunde.

Im Anschluß an die Bestrahlung ist eine vorübergehende Hautrötung zu bemerken. Nach 9—18 Tagen kann eine Infiltration mit nachfolgender Krustenbildung eintreten; die Kruste wird dann zwischen dem 16. und 23. Tage abgestoßen. Andernfalls bleibt die Haut weich, dann löst sich zur angegebenen Zeit ein Häutchen ab. In jedem Fall besteht vom 25. Tage an als Endzustand eine haarlose weiche Narbe, deren Mittelpunkt ausnahmsweise noch einige Tage ulceriert sein kann.

Mikroskopische Befunde.

3 Std nach Abnahme der Radiummünze besteht eine leichte Entzündung.

Einige Kerne der Epidermis im bestrahlten Gebiet zeigen große basophile Knoten an der Innenseite ihrer Kernblase.

In der Cutis und Subcutis liegen spärliche leukocytaire Zellen; ihre Kerne haben unscharfe Konturen, ebenso wie die der B- und C-Formen. Die Grundsubstanz ist unverändert. Freies Blut wird nur in einem Teil der Versuche gefunden.

6 Std nach der Radiumapplikation hat die Entzündung zugenommen.

Im bestrahlten Gebiet zeigen viele Kerne der Epidermis und der epithelialen Ausgangsgebilde in ihrem Inneren große polymorphe, stark basophile Figuren. Der restliche Teil der Kernblase ist blaß oder kann fehlen. Das Kerninnere hat manchmal einen leicht acidophilen Ton angenommen.

Im Bindegewebe der Cutis und der Subcutis liegen viele leukocytaire Elemente. Während die peripher gelegenen die Morphologie normaler D-Formen besitzen, werden im bestrahlten Gebiet vorwiegend abortive Formen beobachtet; ihre Kerne sind dünnwandig, meist verbacken oder von ungewöhnlicher Form. Die übrigen Gewebskerne haben ebenfalls abnorme Formen. Man sieht blasige Kerne, die in unregelmäßig geformten, mischfarbenen oder acidophilen Kernzonen gelegen sind, Mikrozellen mit wenigen kleinen kompakten, basophilen Kugeln und schattige, vielgestaltige Gebilde aus basophilem Staub. Einzelne Bezirke der Cutis sind total abgebaut.

Nach 12 Std hat ein Rückgang der Bindegewebsentzündung eingesetzt.

Einige Kerne im bestrahlten Gebiet der Epidermis zeigen abortive Veränderungen. Der Inhalt dieser blasigen Epithelkerne ist mischfarbig, selten acidophil; die basophilen Fäserchen haben im Kerninnern sich auf 1 oder 2 Stellen konzentriert. Zwischen den ausgebildeten Kernen liegen aber auch andere, vorher nicht beobachtete kleine kernartige Gebilde. Sie sind stark gefärbt, oval, kommaförmig oder rundlich. In den epithelialen Anhangsgebilden werden gleichartige Veränderungen beobachtet.

In der Cutis und Subcutis ist dagegen Aufbau eingetreten. Die Morphologie dieser Rückkehr des entzündeten Bindegewebes zur Norm habe ich in einer anderen Arbeit² genau beschrieben. Dementsprechend findet man in der Cutis leukocytaire Zellen mit dünnwandigen Kernen und schwach gefärbtem oder zart basophilem Protoplasma. Auch die übrigen Kerne des Bindegewebes sind zu dünnwandigen Blasen geworden und liegen in einer basophilen manchmal geschwänzten Kernzone. In der Grundsubstanz sind noch einige basophile und acidophile Flecke mit oder ohne basophile Bröckel. Gelegentlich findet man auch Anhäufungen von polymorphen, dünnwandigen Kerngebilden in einer gemeinsamen basophilen Zone als Reste eines totalen Abbaus. Diese Rückbildung habe ich als „totalen Aufbau“ bezeichnet². In der Subcutis liegen D- und Aufbauformen („E-Formen“²), an der Peripherie vorwiegend die letzteren. Freies Blut erscheint überall im Gewebe.

Nach 24 Std ist ein weiterer Rückgang der Bindegewebsentzündung eingetreten.

Die Hornschicht der Epidermis in einem Teil der Versuche etwas abgehoben. Doch liegen — im Gegensatz zu den Versuchen der 2. Serie — niemals leukocytaire Zellen in dem entstandenen Spalt. In der Epidermis und ihren Anhangsgebilden finden sich die soeben beschriebenen Veränderungen, die als abortiver Aufbau gedeutet werden.

In der Cutis liegen spärliche, im Aufbau begriffene leukocytaire Elemente (E-Formen). Die übrigen Bindegewebskerne sind blasig, dünnwandig oder wabig (Aufbau!). Sie liegen frei oder in mischfarbener Umgebung. In der Grundsubstanz liegen gehäuft oder vereinzelt Anhäufungen von acidophilen Körnchen oder basophile Kugeln oder basophile verschwommene polymorphe Gebilde.

In der Subcutis treten abortive, im Aufbau begriffene D-, vor allem aber E-Formen auf. Die übrigen Kerne liegen als unvollkommene (nicht geschlossene) Blasen in mischfarbenen Höfen. In der Grundsubstanz werden nur wenige basophile Staubfiguren oder staubhaltige Fasern angetroffen. In Cutis und Subcutis ist mäßiger Blutaustritt erfolgt.

Nach 48 Std beschränken sich die starken Reaktionen auf die Epidermis, während die Entzündung des Bindegewebes nahezu oder ganz verschwunden ist.

Die Epidermis zeigte im bestrahlten Gebiet starke Veränderungen. Schematisch sind 3 Schichten zu unterscheiden: eine oberste ist mit der Hornschicht an zahlreichen Stellen abgehoben. Sie enthält nur kleine kompakte, und große blasige Kernreste. Die mittlere Schicht kann stellenweise nach oben und nach unten durch je einen Spalt scharf abgegrenzt sein, ist aber doch zumeist mit unmerklichem Übergang mit jenen verbunden. Im 1. Falle liegen in dem unteren Spalt abortive, eckige epitheliale Wanderzellen, die teilweise noch untereinander oder mit der mittleren Schicht zusammenhängen. Die mittlere Schicht besteht aus einer schmutzig acidophil oder hell basophil gefärbten Masse, in der Zellgrenzen fast nirgends zu erkennen sind, und in der kompakte polymorphe Abbaukerne oder unregelmäßige, große dünnwandige Blasenkerne liegen. Die unterste der Epidermis-schicht enthält schmale, ovale Blasenkerne.

In der Cutis finden sich (in einem von 2 Versuchen) entweder wieder einige abortive leukocytaire Zellen, die außer Kernen viele Kernsplitter als Inhalt haben. Außerdem (im 2. Versuch ausschließlich) sieht man aber in der Cutis abortive E-Formen, kompakte und blasige Kerne verschiedener Größe und Form. Die Grundsubstanz ist hell und enthält viele kleine und mittelgroße Figuren aus basophilem Staub. Im 1. Versuch besteht unterhalb des Epithels eine schmale Zone totalen Aufbaues mit polymorphen blasigen Kernen auf mischfarbigem Grund.

In der Subcutis sind beim 1. Versuch abortive E-Formen und Blut, beim 2. Versuch nur blasige Kerne zu sehen.

Nach 4 Tagen gleichen die Befunde dem eben beschriebenen 2. Versuch.

Nach 8 Tagen hat die Entzündung von neuem eingesetzt.

Man erkennt in der obersten Schicht der Epidermis noch äußerst blasse Kerne, basophile Splitter, und Epithelkerne in abortivem Abbau. Die mittlere und untere Schicht ist in ein Gemenge verschwommener Kerne und basophiler Bröckel umgewandelt, die in einer gemeinsamen acidophilen Substanz liegen. Stellenweise geht diese Masse ohne Grenze in einen total abgebauten Abschnitt der Cutis über.

In der Cutis sind in beiden Versuchen wieder leukocytaire Zellen erschienen; ihr Protoplasma enthält basophilen Staub, ihre Kerne sind dickwandig und von polymorpher, oft sehr ungewöhnlicher Form. Außer diesen Zellen finden sich zahlreiche kompakte oder blasige Kerne in mischfarbigen, selten acidophilen, Höfen, die basophilen groben Staub enthalten. Ebenso liegen die für Radiumbestrahlungen so charakteristischen kleinen, kompakten, basophilen Kugeln frei in der Grundsubstanz oder in einem kleinen Hof mit kleiner Kernzone. Die Grundsub-

stanz selbst enthält basophilen Staub und kleine acidophile oder basophile abgebaute Bezirke¹. Die epithelialen Anhangsgebilde zeigen abortiven Kernabbau und körnig zerfallene dünnwandige, manchmal sehr große Kerne.

In der Subcutis findet man keinen Abbau, sondern nur verwaschene oder blasse, zum Teil deutlich defekte, Kernformen. Sie liegen zum Teil in mischfarbiger, selten in acidophiler Kernzone. In allen Schichten besteht mäßiger Blutaustritt.

Nach 12 Tagen besteht mäßige Entzündung der obersten Schichten.

Im bestrahlten Gebiet ist die oberste abortiv abgebaute Epidermisschicht in Ablösung begriffen. Außerhalb der bestrahlten Stelle ist die Epidermis verdickt. In ihrer unteren Schicht werden zahlreiche Mitosen gefunden. Im 2. Versuch beginnt eine neue Epithelschicht die oberste Cutisschicht zu unterwachsen.

Die Cutis zeigt ihre oberste Schicht in totalem Abbau mit polymorphen mittelgroßen Kernen oder Bröckeln auf basophilem oder acidophilem Grund, und abortive Wanderzellen. Die darunter liegende Schicht der Cutis zeigt leukocytaire Zellen mit dünnwandigen Kernen und dunkel acidophilem Protoplasma, das feine basophile Körner enthält. Viele Bindegewebskerne haben eine acidophile Kernzone. Basophile Kugeln zu mehreren oder einzelnen in hell acidophiler Kernzone, werden spärlich gefunden. Die Grundsubstanz enthält basophilen Staub und kleine abgebaute Bezirke. Die epithelialen Anhangsgebilde zeigen Kernverminderung; von manchen Kernen sind nur Reste zu sehen.

In der Subcutis fehlen leukocytaire Zellen. Die Kerne sind an Zahl vermehrt. Viele zeigen im Inneren ein basophiles Gerüst, das reich an Knötchen ist. Nur selten liegen die Kerne hier in acidophil mischfarbigen Kernzonen. Blut wird nirgends beobachtet.

Nach 20 Tagen findet sich aufgebautes (Narben-)gewebe mit lebhaftem sekundärem Abbau (= leukocytaire Umwandlung der Kerne zu „F-Zellen“²).

Das Epithel fehlt im Zentrum des bestrahlten Gebietes in beiden Versuchen, am Rand bedeckt eine dünne Epithelschicht das Bindegewebe. Die epithelialen Anhangsgebilde sind im Zentrum des Applikationsgebietes bis auf wenige Reste verschwunden. Viele ihrer Kerne verblassen oder beteiligen sich am sekundären Abbau.

Im Bindegewebe hat sich in einem Versuch ein demarkierender „Abbauwall“² gebildet. Er besteht an der nach innen gekehrten Seite aus leuchtend acidophilem Protoplasma, in dem blasenförmige, meist längliche Kerne und basophile Bröckel liegen. An der nach außen gekehrten Seite überwiegt vielerorts die basophile Substanz. Besonders bedeutend in der Peripherie befindet sich viel freies und vascularisiertes Blut unter dem Demarkationsstreifen. Das Bindegewebe der Cutis und Subcutis ist aufgebaut. Seine Kerne sind vorwiegend oval oder länglich und viele von ihnen sind in sekundärem Abbau begriffen. (Der „sekundäre Abbau“ ist dadurch gekennzeichnet, daß er sich auf die Kerne eines Narbengewebes beschränkt. Dieses erfährt einen Umbau und durch Abtransport der gebildeten F-Zellen eine Abnahme seiner Masse, was klinisch an dem Kleinerwerden einer Narbe zum Ausdruck kommt.) Die besonders in der unteren Schicht der Subcutis zahlreich zu beobachtenden F-Formen haben abortive Morphologie, ihre Kerne sind dünnwandige meist nicht geschlossene Blasen; es besteht deutlicher Chromatinschwund. Das Protoplasma ist leuchtend acidophil und enthält keine Granulationen, häufig aber basophile Bröckel.

Im 2. Versuch fehlt der Abbauwall, das Bindegewebe ist weniger vascularisiert, zeigt aber mehr Vacuolen. Überall besteht starker sekundärer Kernabbau.

Nach 30 Tagen ist die Epidermis an den Rändern der Applikationszone verdickt und enthält Mitosen, über dem bestrahlten Gebiet ist sie dünn. Drüsen und Haarpapillen sind in der Applikationszone völlig verschwunden. Dementsprechend sind Cutis und Subcutis nicht voneinander abzugrenzen. Das subepitheliale

Bindegewebe enthält zahlreiche blaßige, polymorphe Kerne. Viele sehen wie durchlöchert aus. Sie liegen einzeln oder zu mehreren in unregelmäßigen, schmutzig acidophilen, selten in gekörnten acidophilen Kernzonen. Einige zeigen sekundären abortiven Abbau.

Nach 3 Monaten enthält das Bindegewebe der bestrahlten Stelle außerordentlich wenige Kerne. Sie sind abnorm und polymorph gestaltet. Nur ausnahmsweise liegen sie in einer basophilen Kernzone. Einige zeigen sekundären abortiven Abbau.

Nach 6 Monaten findet man dicht unter der Epidermis wenige Kerne. Sie sind von ungewöhnlicher, wirrer Struktur und bilden meist Blasen. Die tieferen Schichten enthalten blasse polymorphe Kerne von ebenfalls abnormen Formen in noch geringerer Zahl. Sekundärer Kernabbau wird jetzt nicht mehr beobachtet. Das Gewebe der bestrahlten Zone enthält spärliche Capillaren und einige größere Venen, aber keine Arterien.

IV. Gewebeveränderungen, die nach 6stündigen Radiumapplikationen auftreten.

Makroskopische Befunde.

An der bestrahlten Hautstelle tritt eine starke Rötung, dann eine weiche Infiltration auf, die in den nächsten Tagen härter wird. Mitte oder Ende der 2. Woche beginnt die Bildung einer dicken Schorfkruste auf dem bestrahlten Gebiet. Die Kruste löst sich im Laufe der 4. und 5. Woche von den Rändern her langsam ab. Nach ihrer Abstoßung kann eine Ulceration — mit oder ohne Schorf — bis zum 3. Monat zurückbleiben. Meistens ist am Ende des 2. Monats eine epithelierte, harte Narbe gebildet worden, die in der Folgezeit etwas weicher wird.

Mikroskopische Befunde.

3 Std nach beendeter Applikation zeigen viele Epidermiskerne, vor allem in der obersten Schicht des bestrahlten Gebietes, Zerbröckelung ihrer knotig verdickten Wände. Andere Epithelkerne lassen Chromatinumgruppierung in teilweise acidophil getönter Umgebung erkennen (abortiver Abbau).

In der Cutis finden sich überall D-Zellen, Abbau der Grundsubstanz und Blut. Das Protoplasma der leukocyitären Zellen enthält, soweit sie im bestrahlten Gebiet liegen, basophilen Staub; ihre Kerne sind dort dünnwandig, verwaschen oder auch sehr kompakt, zum Teil kuglig. Die Bindegewebskerne haben ebenfalls stark abweichende Formen und sind, mehr oder weniger dicht, in gekörntem Protoplasma oder verwaschenen basophilen Kernzonen gelegen. Abschnittsweise treten besonders zahlreich kompakte basophile Kugeln aller Größen mit oder ohne Kernzone auf. Desgleichen gibt es Kugeln mit Aussparungen und Gebilde von halbmondförmiger Gestalt, die sie als Reste von Kugeln erkennen läßt. Die Befunde der epithelialen Anhangsgebilde entsprechen denen der Epidermis.

Auch die Subcutis zeigt im Applikationsgebiet abortive D-Formen und ihre Vorstufen, Abbau der Grundsubstanz und Blut. Die weniger abgebauten Bindegewebskerne bestehen aus verschwommenen Kernblasen, die in zerzaustem basophilem Staub liegen können. Es fehlen dagegen die in der Cutis erscheinenden Kugeln.

Nach 6 Std bieten die Epidermis und ihre Anhangsgebilde etwa die gleichen Befunde.

In der Cutis haben die leukocyitären Zellen an Zahl abgenommen, und werden im bestrahlten Gebiet fast völlig vermißt. Ihr Protoplasma ist mischfarben und enthält feine basophile, nur ausnahmsweise noch größere acidophile Granulation.

Die Bindegewebskerne liegen, einzeln oder zu mehreren, in hell basophilen verschwommenen Kernzonen. Die größeren Kerne haben unscharfe Konturen. Ihre Wände sind (durch Anlage von Fäserchen?) abschnittsweise verdickt, abschnittsweise können sie aber auch verschwunden sein. Daneben finden sich Mikrozellen und basophile Kugeln und Halbmonde in mischfarbenen Kernzonen. Blut ist kaum zu bemerken.

In der Subcutis sind leukocytaire Zellen reichlich vertreten. Jene die an der Peripherie des bestrahlten Gebietes gelegen sind, haben mischfarbiges oder matt acidophiles Protoplasma und Kerne von leidlichen Formen; je mehr man aber in das Zentrum des Applikationsbezirkes kommt, sieht man, daß die dort gelegenen D-Formen fast niemals Granulationen enthalten, und daß ihre Kerne unscharf sind und abortive Formen haben. Auch die Bindegewebskerne haben im bestrahlten Gebiet polymorphe Gestalt und sehen wie zerstückelt aus. Die Grundsubstanz enthält, vor allem an der Peripherie, etwas Blut, an der bestrahlten Stelle basophilen Staub.

Nach 12 Std bietet das Gewebe an der bestrahlten Stelle und ihrer Umgebung noch das Bild starker Entzündung. Überall ist Blut ausgetreten.

Einige Abschnitte der Epidermis zeigen totalen abortiven Abbau, in denen außer bizarren Blaskernen zahlreiche kompakte basophile Kugeln aller Größen liegen. Andernorts sind die Kerne der Epidermis mehr oder weniger stark abgebaut.

In der Cutis liegen zahlreiche leukocytaire Zellen von stark abortivem Charakter. Ihre Kerne sind Blasen von ganz ungewöhnlicher Form, deren Wände in einzelnen Abschnitten verschieden stark sind; das Protoplasma enthält nur ausnahmsweise matte, pseudoeosinophile Granulation. Die Bindegewebskerne sind verschwommene, polymorphe Blasen. Sie liegen in hellen Höfen oder mischfarbenen bzw. acidophilen Kernzonen. Außerdem werden überall mehr oder weniger zahlreiche basophile Kugeln beobachtet. Die epithelialen Anhangsgebilde zeigen abortiven Kernabbau in allen Stadien.

In der Subcutis weisen die Bindegewebskerne die soeben beschriebenen Eigentümlichkeiten auf, andere sind zu abortiven D-Formen geworden. In allen, besonders den peripheren Abschnitten befinden sich aber auch E-Formen und „Aufbauspindeln“, die, ebenso wie an der bestrahlten Stelle selbst, stark abortive Formen zeigen. Die Grundsubstanz zeigt im Applikationsgebiet Abbau zu acidophiler und basophiler Substanz in geringerem Maße als die der Cutis.

Nach 24 Std ist im Bindegewebe überall Aufbau eingetreten.

Die Epidermis und ihre epithelialen Anhangsgebilde zeigen etwa die gleichen Bilder wie die beschriebenen.

In der Cutis werden leukocytaire Formen an der Peripherie vermißt abgesehen von einzelnen echten Leukocyten in Gebieten starken Blutaustrittes. An der bestrahlten Stelle sind noch einige wenige abortive D-Formen vorhanden. Das Gewebe enthält in allen Zonen kompakte und dünnwandige blasige Kerne mit mischfarbener Kernzone, unter letzteren viele E-Form-artige Gebilde. Überall sieht man die beschriebenen basophilen Kugeln in wechselnder Zahl.

In der Subcutis fehlen leukocytaire Zellen vollständig, trotzdem rote Blutkörperchen in geringer Zahl überall vorhanden sind. Es werden hier ausschließlich mehr oder weniger abortive E-Formen und Aufbauspindeln gefunden.

Nach 48 Std hat wieder in allen Gewebsabschnitten Entzündung eingesetzt.

Die Epidermis im bestrahlten Gebiet ist stark, manchmal total abgebaut. Basophile Bröckel liegen auf acidophilem Grund. Die Hornschicht, die mittlere Schicht oder auch die ganze Epidermis können abschnittsweise abgehoben sein. In den so entstandenen Spalträumen liegen dann stark abortive Wanderzellen oder abortives Wanderzellengewebe.

Die Cutis ist total abortiv abgebaut. Auf mischfarbenem Grund werden hier polymorphe blasige und kompakte Kerne und basophile Kugeln angetroffen. In dem nicht total veränderten Gebiet erkennt man in der Peripherie polymorphe Blasenkerne in mischfarbenen Kernzonen und Aufbauelemente. Im bestrahlten Gebiet liegen Kerne, abortive D-Formen und basophile Kugeln. Es gibt hier aber auch sehr kernarme Stellen, an denen die kollagenen Fasern von basophilen, vorwiegend kokkengroßen Kugeln durchsetzt sind. Die epithelialen Anhangsgebilde lassen Kernabbau und Chromatinschwund erkennen.

In der Subcutis ist überall etwas Blut vorhanden. An der Peripherie überwiegen abortive Aufbauelemente. Perifokal und im bestrahlten Gebiet zeigen sie zunehmend Abbau zu abortiven leukocytären Zellen. Dabei wird die mischfarbene Kernzone acidophil, ist aber deutlich von basophilem Staub durchsetzt (Entmischung). Die ursprünglich solitäre Kernblase bildet sich in mehrere sekundäre große, ovale, bizarre Blasen um, die anfangs noch zusammenhängen. In der Grundsubstanz finden sich acidophile Abbau- und basophile Aufbaubezirke.

Im Zentrum des Bestrahlungsgebietes zeigen auch einige Muskelfasern Abbau in allen Stadien. Das Sarkoplasma enthält kleine basophile Bröckel in acidophiler Umgebung, acidophiles Protoplasma ohne Kerne und Kerne mit oder ohne gekörntem Protoplasma oder sehr abortive leukocytäre Zellen. Manche Muskelgebiete können geradezu durch solche Formen ersetzt sein.

Nach 8 Tagen ist das Epithel am Rand des bestrahlten Gebietes verdickt, zeigt einige Mitosen und beginnt die total abgebaute Schicht der Cutis zu unterwachsen.

Die obere Cutisschicht ist abschnittsweise samt der Epidermis total abgebaut. Die darunter gelegenen Schichten enthalten aber im Bestrahlungsgebiet nur wenige abortive D-Formen, Vorstufen, Kerne und — etwas zahlreicher — basophile Kugeln. Die epithelialen Anhangsgebilde der Haut sind im bestrahlten Gebiet bis auf wenige Reste abgebaute Kerne verschwunden.

In der Subcutis liegen an der Peripherie abortive, sehr langgestreckte Kerne mit verschwommenen basophilen Kernzonen (Aufbau), teilweise auch in acidophiler Umgebung (Abbau). Bei Annäherung an die bestrahlte Stelle zeigen diese Kerne zunehmend leukocytäre Umwandlung. Im Zentrum des bestrahlten Gebietes sind manche Bezirke kernarm, andere aber zeigen total abgebautes Faserabschnitte.

Im bestrahlten Gebiet sind Teile des Muskelgewebes abortiv abgebaut. Man erkennt in einigen COHNHEIMSchen Feldern stark gefärbte basophile Bröckel und Kerne, letztere zum Teil in leukocytärer Anordnung und von gekörntem „Protoplasma“ umgeben.

Nach 14 Tagen besteht nur noch in der Cutis etwas Abbau, sonst Aufbau.

Die epitheliale Unterwachsung der obersten Cutisschichten ist weiter fortgeschritten. Die ursprüngliche Epidermis fehlt.

Cutis und Subcutis fallen im bestrahlten Gebiet durch Bezirke mit großer Armut an Elementen auf. In der Cutis liegen außer abortiven D-Zellen und großen Blasenkernen stellenweise reichlich kleine basophile Kugeln an den Orten im Verschwinden begriffener Haarpapillen in der tiefen Schicht der Subcutis. Es finden sich dafür viele Aufbauformen, zum Teil mit sekundärem Kernabbau. Die Gefäße sind fast nur in der tieferen Schicht der Subcutis erhalten geblieben, das übrige Gewebe ist diffus und in geringem Maße von Blut durchsetzt.

Im Zentrum sind in der Muskulatur einige Muskelfasern mischfarben verfärbt und enthalten amorphe, basophile Fasern oder Bröckel, unvollkommene oder vollkommene Blasenkerne.

Nach 30 Tagen ist die Epithelisierung noch nicht vollendet. Das Epithel wächst nicht immer an der unteren Grenze der total abgebauten Zone der Cutis, sondern manchmal auch tiefer, innerhalb des kernarmen Gebietes. Das Bindegewebe der Cutis und Subcutis geht im bestrahlten Gebiet ohne Grenze ineinander

über. Es enthält nur sehr wenige, blasse Kerne von unregelmäßigen Formen. Viele zeigen sekundären Abbau, Blut wird im bestrahlten Gebiet nicht mehr wahrgenommen. Die Zahl der Gefäße hat nun auch in den tieferen Schichten abgenommen.

Nach 3 Monaten ist die bestrahlte Stelle epithelisiert. Die Epithelschicht zeigt am Rande des Bestrahlungsbezirktes Zapfen und im Zentrum spärliche Mitosen. Unterhalb des Epithels liegt Blut, frei oder in Lacunen, die teilweise eine Endothelauskleidung tragen. Das gemeinsame Bindegewebe der Cutis und Subcutis ist in der oberen Schicht kernreicher. Die Kerne sind mittelgroß, unregelmäßig geformt und zum Teil in abortivem, sekundärem² Abbau begriffen. Die Muscularis scheint stark an das Epithel angenähert. Die Muskelfasern haben im bestrahlten Gebiet eine verschwommene, faserige Struktur und lassen Querstreifung vermissen. Ihre Kerne sind blasig, abortiv, bizarr und stehen oft durch Ausläufer miteinander in Verbindung.

Nach 6 Monaten enthält das Narbengewebe chromatinarme, sehr dünnwandige Kerne von unregelmäßiger, meist länglicher Gestalt und körnigem Inhalt. Nur wenige Elemente zeigen sekundären Abbau, ohne daß jedoch jetzt noch leukocytaire Formen beobachtet würden. Der Blutgehalt des Gewebes hat abgenommen. Die bluthaltigen Lacunen sind nur zu einem kleinen Teil endothelisiert.

Zusammenfassung.

Wenn Radium nur wenige Sekunden auf die Haut von Kaninchen einwirkt, werden die Kerne des Bindegewebes der Cutis nur in leukocytoide Vorstufen umgewandelt. Erst nach länger als 8 sec dauernden Applikationen wird an einigen Elementen auch der Umwandlungsgrad zu leukocyitären Entzündungszellen erreicht. In der Subcutis erscheinen die letztgenannten erst nach Expositionen von mindestens 45 sec. Weitere Verlängerung der Bestrahlungszeit bewirkt in zunehmendem Maße das Auftreten neuer cellulärer und acellulärer acidophiler und besonders basophiler Substanz in der kollagenen Grundsubstanz.

Unter fortschreitend verlängerten Radiumapplikationen spielen sich im Gewebe gleichzeitig 2 Vorgänge mit steigender Intensität ab: Entzündung und Verschwinden der Kernsubstanzen. Die Entzündung führt zunächst zu einer Umbildung der präformierten Kerne des Bindegewebes, bei der das leukocytaire Stadium in der Cutis nach 7, in der Subcutis nach 35 min erreicht wird. Dann wird auch die kollagene Grundsubstanz des Bindegewebes zellig abgebaut, wobei als erstes basophiler Staub und „Kernbröckel“ in den Fasern auftreten. Gewebeabbau verstärkt sich zunehmend und betrifft in den oberen Hautschichten immer größere zusammenhängende Flächen (totaler Abbau). Die schädigende Wirkung des Radiums bewirkt aber von Anfang an einen abortiven Charakter des Abbaus. *Sowohl die umgebildeten Kerne als auch die neugebildeten Zellen und Kerne zeigen typische morphologische Abweichung von den sonst beobachteten Entzündungselementen.* Der zunehmend eintretende Kernzerfall und Chromatinschwund betrifft sowohl die präformierten Gewebeelemente als auch die durch Abbau gebildeten Zellen und Kerne. Besonders leiden unter dieser Schädigung die

epithelialen Zellen. Frühzeitiger, ständig zunehmender Blutaustritt ist ein Ausdruck der starken Gefäßschädigung.

Im Anschluß an Istündige Radiumapplikationen tritt zunächst eine Entzündung („Erster Abbau⁸“) des Bindegewebes auf. Nach 12 Std beginnt dieser Vorgang sich zurückzubilden („Erster Aufbau⁸“). Zwischen dem 4. und 8. Tag setzt in der Cutis eine neue Entzündung („Zweiter Abbau⁸“) ein. Diese bildet sich zwischen dem 12. und 20. Tag zurück („Zweiter Aufbau⁸“). Anschließend erfolgt im Narbengewebe ein so starker „sekundärer Abbau²“, wie er in diesem Maße bei chemisch und bakteriell verursachten Entzündungen niemals zu beobachten ist. *Wenn bei diesem Vorgang leukocytoide Elemente gebildet werden, so zeigt ihre atypische Morphologie, vor allem aber ihre Chromatinarmut, die schwere Schädigung an, die das Gewebe erlitt.* Der fortschreitende Chromatinschwund erreicht sein Endstadium etwa nach 3 Monaten. Die epithelialen Hautanteile gehen im bestrahlten Gebiet nach oder unter gleichzeitig erfolgten abortiven Abbauvorgängen völlig zugrunde. Die Epidermis und die oberste Schicht der Cutis werden durch eine dissezierende Entzündung abgestoßen und durch Epithelschicht vom Rande her überhäutet.

Erfolgten die Radiumapplikationen 6 Std lang, so treten die gleichen Erscheinungen, aber in verstärktem Maße auf. Der erste Abbau dauert länger, der zweite setzt früher ein und klingt erst nach 14 Tagen ab.

Schon bei kurzen Expositionen ist frühzeitig eine Gefäßschädigung feststellbar. Im Bindegewebe bewirkt Radiumapplikation zunächst eine starke Chromatinvermehrung (Erster und Zweiter Abbau), dem erst später eine Chromatinverminderung unter dem Ausgangswert folgt (Sekundärer Abbau). Auch die stark bestrahlte Epidermis scheint im ersten Stadium eine Vermehrung der basophilen Substanz zu erfahren.

Die leukocytären Zellen, die vom bestrahlten Gewebe gebildet werden, sind durch typische Chromatin- und Protoplasmaveränderungen gekennzeichnet. Besonders die chromatinarmen Formen, die in Spätstadien zahlreich im Gewebe erscheinen, können auf Grund dieser Charakteristik nicht als eingewandert betrachtet werden.

Literatur.

- ¹ BUSSE GRAWITZ: Virchows Arch. **321**, 62 (1951). — ² BUSSE GRAWITZ: Virchows Arch. **322**, 381 (1952). — ³ BUSSE GRAWITZ: Grundlagen zu einer modernen Pathologie. Basel 1946. — ⁴ BUSSE GRAWITZ: Virchows Arch. **323**, 622 (1953). — ⁵ BUSSE GRAWITZ: Graefes Arch. **152**, 312 (1951). — ⁶ BUSSE GRAWITZ: Graefes Archiv **153**, 144 (1952). — ⁷ BUSSE GRAWITZ: Klin. Mbl. Augenheilk. (eingereicht). — ⁸ BUSSE GRAWITZ: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 134. — ⁹ LAZARUS: Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde. München 1928.

Prof. Dr. med. P. BUSSE GRAWITZ, Córdoba (Argentinien),
Avenida 24 de Septiembre 1091.