

Übersichtsreferat—Review Article

Altersbestimmung von Verletzungen innerer Organe*

GÜNTHER BENEKE

Abteilung Pathologie II des Zentrums für Biologie und Theoretische Medizin
der Universität Ulm (BRD)

Eingegangen am 13. Dezember 1971

Age-Determination of Injuries of Internal Organs

Summary. Age-determination of injuries of internal organs is of great practical importance in forensic medicine. In most instances these investigations are performed on cadaver material. Environmental conditions for the cadavers and the post mortem interval are different from one case to another. The use of modern morphological methods, such as histochemical enzyme methods or autoradiography are therefore impossible for the determination of age of a tissue injury. Light microscopy must consequently be used for age-determination of injuries. The various stages of the reparative process must be recognized for this method of evaluation. Three general reactions are significant in this process: 1. the degenerative changes of the injured cells, 2. the local reaction of the blood circulation and 3. the reactions of non-injured parenchyma and connective tissue cells in proximity of the injury. The time relationship of these reactions can only be studied in experimental animals. The results of such experiments indicate that time relationship of cellular reactions vary with many conditions. For instance, delay of cellular repair is observed in animals which are injured before or during starvation or hemorrhagic shock. The cellular reaction is also diminished in older animals. Results obtained from animal experiments may only be applied to humans with extreme caution. The histological parameter of injury to adipose tissue, liver and kidney is demonstrated. The following parameters are of importance. The presence of necrosis or fatty degeneration of the damaged cells, the appearance of polymorphnucleated leucocytes, the appearance of iron-pigment, changes in the size of nuclei and mitoses in the parenchymatous and connective tissue cells in proximity of the injury indicating proliferation, the appearance of new-formed mucopolysaccharides, collagen and elastic fibers. Cellular repair reaction is especially dependent on the extent of the injury.

It is impossible to use only one of these histological criteria. As many as possible of these criteria must be compared and correlated with the conditions under which the injury was inflicted.

Zusammenfassung. Für die Altersbestimmung der Verletzungen von inneren Organen stehen, im Gegensatz zu den ausgedehnt untersuchten Hautverletzungen, heute immer noch im wesentlichen nur lichtmikroskopisch nachweisbare Parameter zur Verfügung, da sich eine Reihe moderner zellbiologischer Methoden für den Einsatz am menschlichen Leichenmaterial nicht eignen. Um eine Altersbestimmung von Verletzungen vornehmen zu können, ist die genaue Kenntnis des zeitlichen Ablaufs der Reparationsvorgänge notwendig, der nur in tierexperimentellen Serienuntersuchungen zu ermitteln ist. Es ist jeweils die Prüfung notwendig, inwieweit dieser experimentell ermittelte Reparationsablauf mit jenen Reparationsvorgängen zeitlich korrelierbar ist, die durch Untersuchungen von Verletzungen der inneren Organe des Menschen bekannt geworden sind. Keinesfalls können die tierexperimentell ermittelten zeit-

* Referat auf der 50. Jahrestagung der Gesellschaft für Rechtsmedizin, 3.—7. 10. 1971 in Köln.

lichen Beziehungen des Reparationsvorganges direkt auf die Heilung von Wunden des Menschen übertragen werden. Am Beispiel der Reparation von Verletzungen des Fettgewebes, der Leber und der Niere wird erläutert, daß durch die Erfassung mehrerer histologischer Kriterien eine annähernde Altersbestimmung von Verletzungen innerer Organe möglich wird. Die Sicherheit der Aussage über das Alter einer Verletzung wird um so größer sein, je mehr einzelne histologische Merkmale gewonnen werden konnten.

Key words: Traumatologie, Altersbestimmung von Verletzungen — Verletzungen, Altersbestimmung.

Der zeitliche Ablauf der Heilung von Hautverletzungen oder von Verletzungen der Knochen ist auch am menschlichen Material intensiv untersucht worden. Dies ist nicht in gleicher Weise für Verletzungen innerer Organe der Fall. Deshalb ergeben sich aus diesen und anderen Gründen für die Altersbestimmung von Verletzungen innerer Organe größere methodische Schwierigkeiten.

A. Methodische Schwierigkeiten bei der Altersbestimmung von Verletzungen innerer Organe

Die Schwierigkeiten entstehen einmal vom Material her, zum anderen durch die begrenzte Anwendungsmöglichkeit der Methoden.

I. Besonderheiten des Materials

Von Verletzungen innerer Organe des Menschen sind meist nur einzelne kasuistische Beschreibungen vorhanden. Nimmt man einmal alle diese Fälle zusammen, dann handelt es sich um ein uneinheitliches Kollektiv. Daraus ist nur unter größten Schwierigkeiten ein chronologischer Ablauf der Reparationsvorgänge zu rekonstruieren, der so verlässlich ist, daß er eine Altersbestimmung der Verletzungen ermöglicht. Nach Einführung der intravitalen Punktionstechniken verschiedener innerer Organe sind größere Serien über die Reparationsvorgänge nach Punktion in Abhängigkeit von der Zeit publiziert worden. Naturgemäß handelt es sich dabei aber um Reaktionsweisen vorher pathologisch veränderter Organe.

II. Anwendbarkeit verschiedener Methoden

An Verletzungen innerer Organe sind systematische, zeitabhängige Untersuchungen zur Gewinnung *biochemischer Parameter*, wie sie von Fazekas u. Virágos-Kis (1965) sowie von Berg u. Mitarb. (1968) durch den Nachweis der 5-Hydroxytryptaminkonzentration in frühen Phasen der Hautwundheilung ermittelt wurden, noch nicht durchgeführt worden. Auch die von Verzár u. Willenegger (1961, 1962) durch nachweisbare Veränderungen von neugebildetem Kollagen möglich gewordene Hautwundenaltersbestimmung ist für Verletzungen innerer Organe noch nicht angewandt worden. Diese an Hautwunden verschiedenen Alters ermittelten Kurven über die Veränderungen der Eigenschaften des Kollagens würden allerdings auch erst in einem Zeitraum von $\frac{1}{2}$ bis zu 2 Jahren verwertbare, zeitabhängige Ergebnisse erwarten lassen. Die Methode ist aber relativ einfach durchführbar und auch an Leichenmaterial anwendbar.

Auch histochemische, besonders enzymhistochemische Untersuchungen, wie sie von Raekallio (1965a, 1965b), Pioch (1966) and Wagner (1968) zur Altersbestimmung von Hautwunden herangezogen wurden, sind in dieser Systematik bisher bei Ver-

letzungen innerer Organe weder angewandt worden (vgl. Kettler u. Mitarb., 1958; Ditscherlein u. Kunde, 1970), noch haben sie zu einer verlässlichen Methode zur Altersbestimmung von Verletzungen innerer Organe geführt. Diese Methoden sind natürlich auch nur in wenigen Fällen am menschlichen Leichenmaterial anwendbar.

Dies gilt in noch stärkerem Maße für die heute bei experimentellen Untersuchungen einsetzbaren *autoradiographischen Methoden* zur Bestimmung der Zellneubildungsrate, wie sie auch für experimentelle Verletzungen innerer Organe bereits angewandt wurden (Kranz u. Mitarb., 1968; Ditscherlein u. Kranz, 1969; Helpap u. Cremer, 1970; Krempien, 1971). Sie liefern recht gute, auch in der Zeitabhängigkeit reproduzierbare Werte, sind aber am Leichenmaterial nicht anwendbar. Für die Altersbestimmung von Verletzungen innerer Organe stehen somit auch heute noch im wesentlichen nur *lichtmikroskopische Untersuchungsverfahren* zur Verfügung. Im folgenden soll nun der Versuch unternommen werden, den Reparationsvorgang nach Verletzungen einiger innerer Organe in einem zeitlichen Ablauf darzustellen und zu versuchen, einige Parameter hervorzuheben, die eine Altersbestimmung zulassen könnten. Dabei wird im wesentlichen von tierexperimentellen Verlaufsuntersuchungen auszugehen sein, und es wird zu prüfen sein, inwieweit die vom Menschen mitgeteilten Befunde in diesen zeitlichen Ablauf hineinpassen.

B. Versuch einer Altersbestimmung von Verletzungen innerer Organe

Auf jede Verletzung innerer Organe reagiert der Organismus, wie zum Beispiel auch auf eine Hautverletzung, mit einer Art „Basisreaktion“, die im wesentlichen vom Gefäßbindegewebe getragen wird. Diese „Basisreaktion“ erfährt durch die organspezifischen Zellen eine Variation. Um eine Analyse des Gesamtprozesses möglich zu machen, ist dieses komplexe Gesamtgeschehen zunächst in Einzelvorgänge aufzulösen und dann zu versuchen, Kriterien zu ermitteln, die in ein Schema für eine Altersbestimmung aufgenommen werden können. Solche Einzelvorgänge sind:

1. Kreislaufbedingte Veränderungen
 - a) Blut- bzw. Fibringerinnsel im Verletzungsspalt
 - b) Blutungen in der Umgebung
 - c) Hyperämie im Randgebiet
2. Degenerative Veränderungen der organspezifischen Zellen im Randgebiet einer Verletzung
3. Celluläre Reaktionen von Zellen aus der Blutbahn
4. Celluläre Reaktionen von Zellen aus der Umgebung der Verletzung
 - a) Reaktion der organspezifischen Zellen
 - b) Reaktion der Bindegewebszellen

An Hand dieses Schemas sollen nun Verletzungen von inneren Organen und ihr zeitabhängiger Wandel betrachtet werden. Dabei wurden verschiedene innere Organe und Gewebe ausgewählt, um somit unterschiedlich strukturiertes Gewebsrepräsentanten betrachten zu können.

I. Die Organisation nach Verletzungen von Fettgewebe

Die reparativen Vorgänge nach traumatischer Schädigung des Fettgewebes wurden am epididymalen Fettgewebe der Maus nach Quetschung untersucht. Das charakteristische morphologische Substrat für die Schädigung des Fettgewebes sind die sogenannten Fettcysten, die bereits am 1. Tag nach der Schädigung entstehen, deren Begrenzung aber einem ständigen zeitabhängigen Wandel unterliegt.

1. Blutungen und geronnenes Blut im Wall der Fettcysten

In einer ersten Phase finden sich im Wall der Fettcysten hauptsächlich Bestandteile des Blutes. So sind gut erkennbare Erythrocyten vom 1.—3. Tag nach der Quetschung um die Fettcysten sichtbar. Fibrin mit nekrotischem Material findet sich dagegen vom 2.—5. Tag im Wall um die Fettcysten (Abb. 1).

2. Granulocyten im Wall der Fettcysten

In einem zweiten zeitlichen Stadium sind vornehmlich Granulocyten, die teilweise schon zerfallen sind, zu finden. Sie sind im Wall der kleinen und mittleren Fettcysten im wesentlichen vom 2.—6. Tag, im Wall größerer Cysten dagegen bis zum 14. Tag nachweisbar.

3. Bindegewebszellen im Wall der Fettcysten

In einer dritten Phase wird der Wall der Cysten von Bindegewebszellen gebildet. Erste lichtmikroskopisch sichtbare Zeichen einer Bindegewebsproliferation finden sich am 3. Tag nach der Verletzung. Vom 3. Tag an (bis zum 14. Tag) werden viele der Fettcysten von einer Art Endothel ausgekleidet (Abb. 2), wobei diese Zellen zunächst sehr flach sind, später kubisch werden. Vom 5.—14. Tag finden sich in der Umgebung der Fettcysten hauptsächlich neugebildete Bindegewebszellen, zwischen denen auch bereits zarte Bindegewebsfasern sichtbar werden. Vom 7. bis

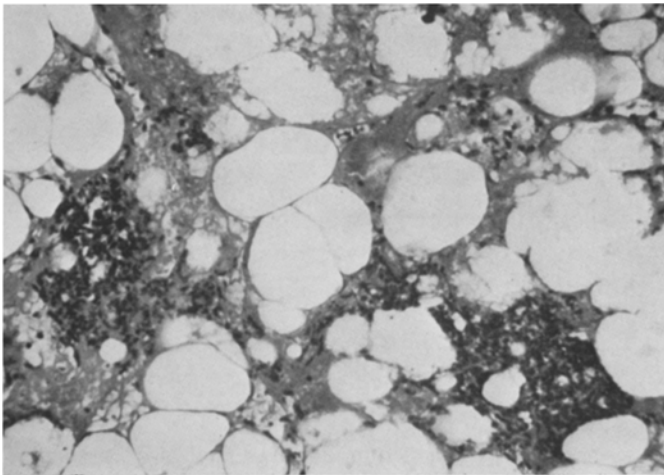


Abb. 1. Fettgewebe der Maus, 2 Tage nach Quetschung. In der Umgebung der Fettcysten nekrotische Zellen, Granulocyten und vorwiegend Fibrin. Färbung: H.-E. Aufnahme-Nr.: B 77/9. Vergrößerung: 215 ×

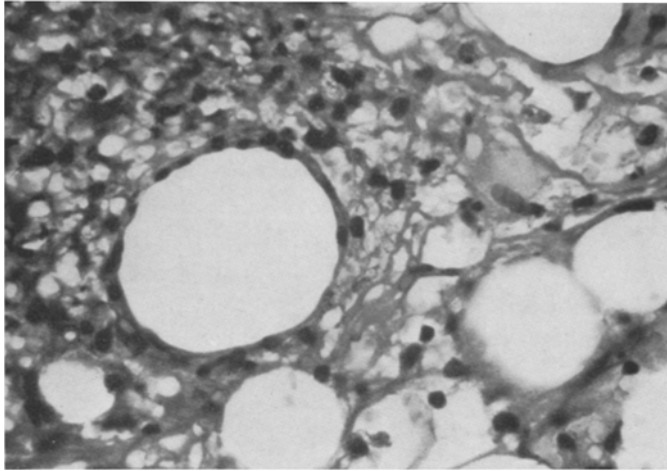


Abb. 2. Fettgewebe der Maus, 3 Tage nach Quetschung. Fettcysten, die von endothelähnlichen Zellen begrenzt werden. Färbung: H.-E. Aufnahme-Nr.: B 77/19. Vergrößerung: 545 ×

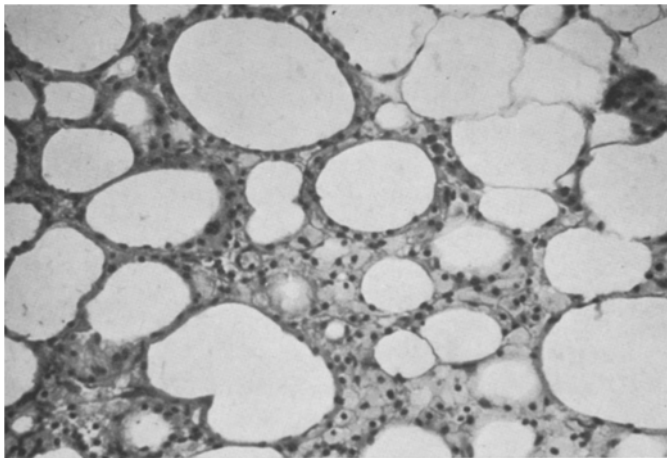


Abb. 3. Fettgewebe der Maus, 11 Tage nach Quetschung. Fettcysten, in deren Umgebung sich Schwammzellen finden, die vereinzelt auch mehrkernig sind. Färbung: H.-E. Aufnahme-Nr.: B 77/59. Vergrößerung: 215 ×

14. Tag nach der Verletzung besteht der Wall vornehmlich um die kleineren Fettcysten aus Schwammzellen mit vacuolisiertem Cytoplasma (Abb. 3). Vereinzelt sind erste Schwammzellen bereits am 5. Tag nachweisbar, später sieht man auch mehrkernige Toutonsche Riesenzellen. Vom 8.—14. Tag finden sich auch mehrkernige Riesenzellen vom Typ der Fremdkörperriesenzellen, die offensichtlich um Cholesterinkristalle lokalisiert sind.

II. Die Organisation nach Verletzungen der Leber

Die Organisationsvorgänge von Leberverletzungen wurden nach der Literatur im Tierexperiment im wesentlichen nach Schnitt- und Stichverletzungen der Leber,

Excisionen keilförmiger Stücke und nach Punctionen untersucht. Vom Menschen sind Literaturberichte vor allem nach Leberrißen und Leberpunctionen vorhanden.

1. Kreislaufbedingte Veränderungen

Durch die Verletzung werden sehr schnell lokale Störungen der Blutzirkulation hervorgerufen und der Verletzungsspalt oder -kanal durch geronnenes Blut verschlossen.

a) Blut- bzw. Fibringerinnsel im Verletzungsspalt

Bereits kurze Zeit nach einer Leberverletzung (Hess, 1890) ist der Verletzungsspalt mit geronnenem Blut ausgefüllt. Auch noch 15 bzw. 17 Tage ist bei tiefen Rissen im Zentrum des Verletzungsspaltes geronnenes Blut nachweisbar, wobei die Erythrocyten noch gut erhalten sein können (Hess, 1890; Muir, 1908).

b) Hyperämie im Randgebiet

10—15 Std nach der Verletzung sind (Ratten, Katzen) die Sinusoide um die Verletzung herum erweitert und stark mit Blut gefüllt. Die Ausdehnung dieser Hyperämiezone hängt von der Größe der Verletzung ab (Podwyssozki, 1886). Dies entspricht auch den Erfahrungen beim Menschen, wo wenige Stunden nach dem Entstehen von Leberrißen im Randgebiet stark erweiterte Sinusoide gefunden wurden, die mit Blut, aber auch besonders mit Granulocysten gefüllt waren (Hess, 1890).

2. Degenerative Veränderungen der organspezifischen Zellen im Randgebiet der Verletzung

Degenerative Veränderungen der Leberzellen im Randgebiet einer Verletzung treten bei Meerschweinchen und Kaninchen stärker hervor als bei Ratten und Katzen (Podwyssozki, 1886). Sie sind 10—15 Std nach der Verletzung nachweisbar und können in Form von trüber Schwellung, hydropischer Schwellung (besonders beim Kaninchen), hyalintropfiger Entartung, Verfettung und Nekrose von Leberzellen (Podwyssozki, 1886) auftreten. Dies läßt sich auch von Leberverletzungen des Menschen bestätigen. So findet man z. B. 4 Tage nach der Verletzung in der Umgebung des Verletzungsspaltes mehrere Zonen (Abb. 4): nekrotisches Lebergewebe, nekrotisches Lebergewebe, das von Granulocysten durchsetzt ist, und eine Zone verfetteter Leberzellen.

3. Celluläre Reaktion von Zellen aus der Umgebung

Für die celluläre Reaktion von Zellen aus der Umgebung kann man eine Art Reaktionsskala angeben, die von der Größe der Verletzung abhängt. Bei sehr kleinen Verletzungen (Nadelstiche) reagieren nur die Leberzellen mit einer verstärkten Zellneubildung. Ist die Verletzung sehr groß (Leberriß), proliferieren zwar auch die Leberzellen verstärkt, besonders stark proliferieren aber die Gallengangs- und die Bindegewebszellen.

a) Reaktion der organspezifischen Zellen

Die Reaktion der organspezifischen Zellen besteht in einer Zellneubildung. Daran sind in der Leber zwei Zellsysteme beteiligt: die Leberzellen und die Gallengangszellen. Von welcher der beiden Zellarten hauptsächlich die Zellerneuerung getragen wird, ist nicht nur von der Größe der Verletzung abhängig, sondern auch bei verschiedenen Species unterschiedlich. Bei Ratte und Katze sind es hauptsäch-

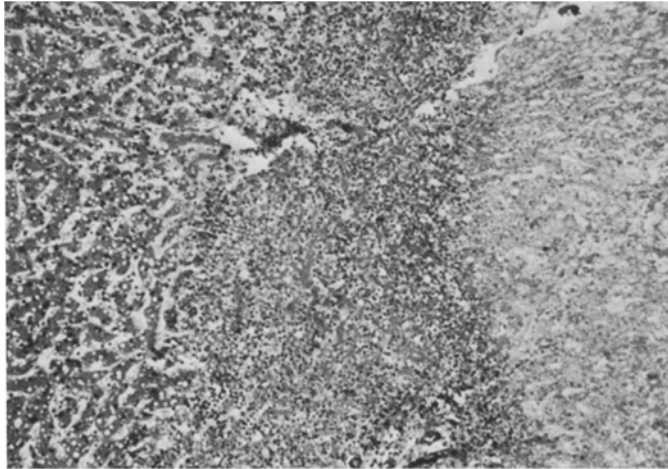


Abb. 4. Lebergewebe des Menschen (S 297/71). Umgebung eines Punktionskanals (die Leberpunktion wurde 4 Tage vorher durchgeführt). Rechts: zellfreie Nekrosezone; Mitte: Nekrosezone, die von Granulocyten infiltriert ist; links: erhaltenes Lebergewebe mit feintropfiger Verfettung. Färbung: H.-E. Aufnahme-Nr.: B 78/4. Vergrößerung: 85 \times

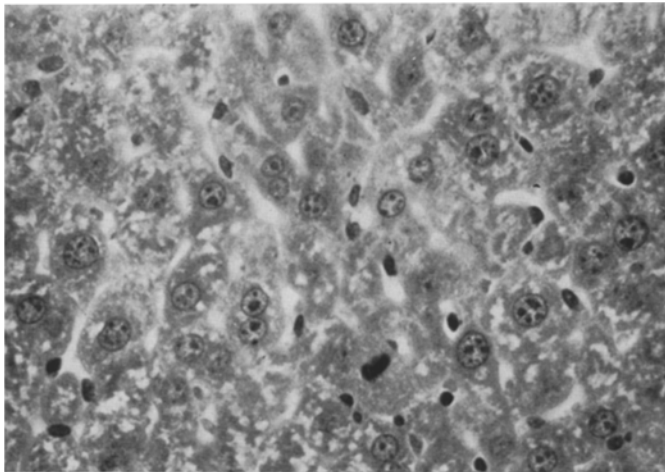


Abb. 5. Lebergewebe der Maus, 4 Tage nach einer Punction. Leberzellen in der Umgebung des Punktionskanals enthalten vergrößerte Zellkerne mit zum Teil mehreren, vergrößerten Nucleolen. Am unteren Bildrand eine Kernteilungsfigur. Färbung: H.-E. Aufnahme Nr.: B 78/28. Vergrößerung: 545 \times

lich die Leberzellen, bei Kaninchen und Meerschweinchen hauptsächlich die Gallengangsepithelien (Podwysozki, 1886). Dieser Zellerneuerungsprozeß läßt sich zeitlich sehr gut erfassen und ist durch verschiedene Parameter zu objektivieren.

α . *Zellerneuerung der Leberzellen.* Die Zellerneuerung der Leberzellen läßt sich an der Vergrößerung der Zellkerne, der Mitoserate und der ^3H -Thymidin-Markierungsrate erkennen. Bereits 15—20 Std nach einer Verletzung nehmen in den Leberzellen um die Verletzung die *Zellkerne an Größe* (Abb. 5) zu (bei Ratte und

Katze) und enthalten nun 2—3 Nucleolen (Podwysozki, 1886). Auf diese Erscheinung wird auch an Hand von Untersuchungen menschlicher Fälle hingewiesen: Sowohl 2 Tage, aber auch noch 15 Tage nach einer Leberverletzung sind die Zellkerne im erhaltenen Lebergewebe um den Verletzungsspalt besonders groß und größer als im übrigen Lebergewebe (Hess, 1890). *Erste Mitosefiguren* sind 20 bis 48 Std nach der Verletzung zu beobachten (Ratte 20—24 Std, Katze 25—35 Std, Meerschweinchen 24—36 Std, Kaninchen 48 Std). Das *Maximum der Mitoserate* liegt zwischen 40 und 72 Std (Ratte 40—48 Std, Katze 60—72 Std). Die Nachweisbarkeit von Mitosen hält einen Zeitraum bis zu 15 Tagen (Katze 7—15 Tage, Meerschweinchen 8—15 Tage) an (Podwysozki, 1886).

Die Ausdehnung, in der Mitosen nachzuweisen sind, ist abhängig von der Größe der Verletzung. Bei kleineren Verletzungen finden sie sich nur im Randgebiet, bei größeren können sie in der gesamten Leber nachweisbar werden (Podwysozki, 1886). Für die Beurteilung ist es weiterhin wichtig zu wissen, daß eine Reihe von Faktoren auf das Ausmaß und das zeitliche Auftreten der Mitosewelle Einfluß nehmen (Podwysozki, 1886): Bei alten Tieren ist die Zahl der Mitosen vermindert, und sie können sogar vollständig fehlen. Bestand vorher ein Hungerzustand, kommt die Mitosewelle 1—2 Tage später. War vorher eine größere Blutung aufgetreten, kann die Mitosewelle bis zu 5 Tagen verzögert auftreten.

Ob dieser tierexperimentell gewonnene und recht sicher erscheinende Parameter allerdings für die Altersbestimmung von Verletzungen der menschlichen Leber herangezogen werden kann, ist noch ungewiß. Bei menschlichen Leberverletzungen, die 2—17 Tage nach der Verletzung untersucht wurden, konnten keine Mitosen von Leberzellen im Randgebiet der Verletzung gefunden werden (Hess, 1890; Muir, 1908). Es wird lediglich auf das häufige Auftreten von zweikernigen Leberzellen (15 Tage nach der Verletzung) hingewiesen (Hess, 1890).

Wie *autoradiographische Untersuchungen* (Helpap u. Cremer, 1970) zeigten, ist bei der Maus nach kleineren Verletzungen von der 12. Std nach der Verletzung an bis zu 10 Tagen in der Umgebung der Verletzung mit einer Erhöhung der ^3H -

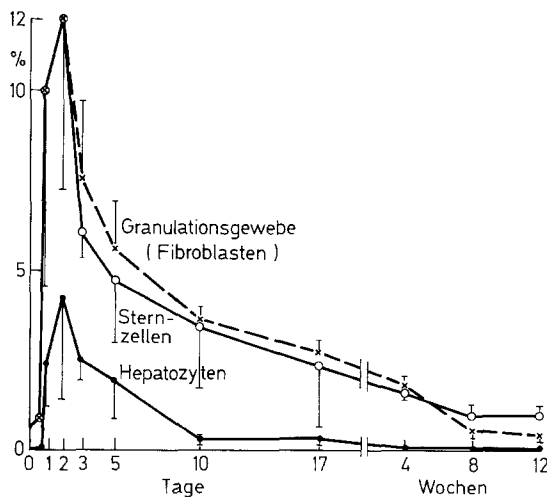


Abb. 6. ^3H -Thymidin-Markierungsrate (in Prozent) verschiedener Zellen in der Umgebung traumatischer Leberschädigung in Abhängigkeit von der Zeit (aus Helpap u. Cremer, 1970)

Tabelle 1. Zusammenstellung der zeitlichen Beziehungen der Parameter für die Zellerneuerung (organspezifische Zellen) in der Umgebung von Leberverletzungen

Leberzellen	Erste Mitosen	20—48 Std
	Maximum der Mitoserate	40—72 Std
	Nachweisbarkeit von Mitosen bis zu	15 Tagen
	Beginn verstärkter H_3 -Thymidin-Zellkernmarkierung	12 Std
	Maximum der H_3 -Thymidin-Zellkernmarkierung	48 Std
Gallengangszellen	Erste Mitosen	15—72 Std
	Gallengangssprossen in Portalfeldern	1—8 Tage
	Gallengangssprossen im Verletzungsspalt	6—20 Tage

Thymidin-Markierungsrate zu rechnen (Abb. 6, Tabelle 1). Das Maximum der Markierungsrate liegt bei 48 Std.

β. Zellerneuerung der Gallengangszellen. Auch die Zellerneuerung und das Wachstum der Gallengänge kann einen Hinweis auf das Alter einer Leberwunde geben. *Erste Mitosen von Gallengangsepithelien* (Tabelle 1) sind in Portalfeldern, die in der Umgebung der Verletzung liegen, bei Meerschweinchen 15—18 Std und bei der Katze 2—3 Tage nach Entstehung der Verletzung zu finden. Die Portalfelder werden in der folgenden Zeit schnell von *neugebildeten Gallengangssprossen* durchsetzt (Podwysozki, 1886). Dies ist etwa nach 1—8 Tagen (Meerschweinchen 24—36 Std, Katze 4—5 Tage, Ratte 6—8 Tage) erreicht (Tabelle 1). In den Verletzungsspalt, der zunächst von geronnenem Blut, später durch Bindegewebe ausgefüllt wird, wachsen ebenfalls Gallengangssprossen ein. Erste Gallengangssprossen im Verletzungsspalt (Podwysozki, 1886) wurden bei Meerschweinchen 40 Std nach der Verletzung beobachtet. Der Verletzungsspalt ist nach 6—20 Tagen (Meerschweinchen 6—10 Tage, Katze 8—20 Tage) von Gallengangssprossen durchsetzt (Tabelle 1). Diese Gallengangssprossen bilden sich später (40.—110. Tag) wieder zurück oder wandeln sich in Leberzellen um. Beim Menschen sind im Randgebiet des Verletzungsspaltes 5 Tage nach Entstehung eines Leberisses noch keine Gallengangssprossen (Muir, 1908), sondern erst 15—17 Tage nach der Verletzung (zu dieser Zeit bestand die Peripherie des Verletzungsspaltes bereits aus einem neugebildeten Bindegewebswall) nachgewiesen worden (Hess, 1890; Muir, 1908).

b) Reaktion der Bindegewebszellen

Geringfügige Verletzungen (feine Stiche, oberflächliche Schnitte) führen bei Ratte und Katze nicht zu einer Proliferation der Bindegewebszellen. Bei größeren Verletzungen ist die Bindegewebsproliferation auf die Umgebung der Verletzungsstelle beschränkt (Podwysozki, 1886).

α. Proliferation der Sternzellen. Erste Mitosen von Sternzellen (Tabelle 2) treten 1—3 Tage nach Verletzungen auf (Ratte, Katze 1—2 Tage, Kaninchen, Meerschweinchen 2—3 Tage). Die größte Zahl von Sternzellmitosen findet sich 5 bis 7 Tage (Ratte, Katze) nach der Verletzung. Dies stimmt auch recht gut mit autoradiographischen Untersuchungen nach Verletzung von Mäuselebern überein (Helpap u. Cremer, 1970). Danach tritt ein Maximum der 3H -Thymidin-Markierungsrate der Sternzellkerne nach 48 Std auf (Abb. 6) und die erhöhte Kernmarkierung hält über einen längeren Zeitraum an als die der Leberzellkerne.

β. Proliferation der Bindegewebszellen in den Portalfeldern. Auch in den Portalfeldern, die in der Umgebung der Verletzung liegen, tritt eine Bindegewebszell-

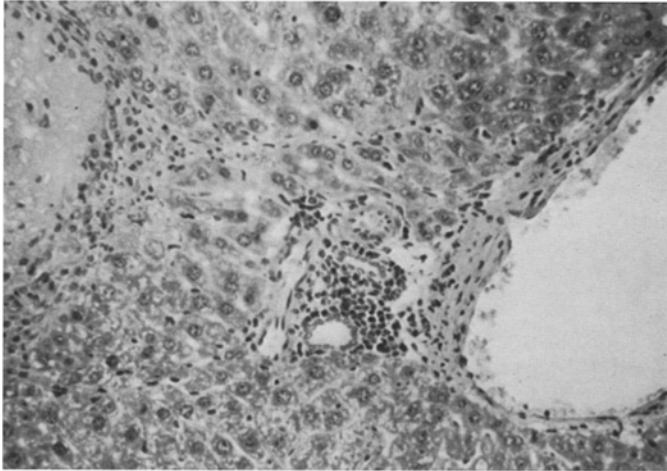


Abb. 7. Lebergewebe der Maus, 4 Tage nach einer Punction. Vermehrung der Bindegewebszellen in einem Portalfeld in der Umgebung des Punctionskanals (linker Bildrand). Färbung: H.-E. Aufnahme-Nr.: B 78/34. Vergrößerung: 215 \times

Tabelle 2. Zusammenstellung der zeitlichen Beziehungen der Parameter für die Zellerneuerung (Bindegewebszellen) in der Umgebung von Leberverletzungen

Sternzellen	Erste Mitosen	1— 3 Tage
	Maximum der Mitoserate	5— 7 Tage
Zellen in Portalfeldern	Maximum der Proliferation	4— 7 Tage
Einwachsen von Bindegewebe in den Verletzungsspalt		10—30 Tage

proliferation (Abb. 7) auf (Podwysoski, 1886). Sie läßt sich besonders 4—7 Tage (Ratte, Katze 4.—5. Tag, Kaninchen, Meerschweinchen 7. Tag) nach der Verletzung nachweisen (Tabelle 2).

γ . *Einwachsen von Bindegewebe in den Verletzungsspalt.* Etwa vom 10.—30. Tag wird (Meerschweinchen, Kaninchen) der Verletzungsspalt zunehmend von Bindegewebe ausgefüllt (Tabelle 2) und dadurch das zunächst entstandene Blutcoagulum und das nekrotische Lebergewebe ersetzt (Podwysoski, 1886).

Tabelle 3

Einwachsen von Bindegewebe in den Verletzungsspalt	—————
Proliferation der Bindegewebszellen in den Portalfeldern	—————
Reaktion der Sternzellen: Maximum der Mitoserate	—————
Reaktion der Sternzellen: Erste Mitosen	—————
Reaktion d. Gallengangszellen: Gallengangsprossen im V. S.	—————
Reaktion d. Gallengangszellen: Gallengangsprossen in Portalfeldern	—————
Reaktion d. Gallengangszellen: Erste Mitosen	—————
Reaktion der Leberzellen: Nachweisbarkeit von Mitosen	—————
Reaktion der Leberzellen: Maximum der Mitoserate	—————
Reaktion der Leberzellen: Erste Mitosen	—————
Degenerative Veränderungen der Leberzellen im Randgebiet	—————
Hyperämie (Erweiterung) der Sinusoide im Randgebiet	—————
Geronnenes Blut im Verletzungsspalt	—————

Zeit in Tagen

7 14

Damit stimmen etwa auch die Befunde vom Menschen überein (Hess, 1890; Muir, 1908). 15—17 Tage nach der Verletzung findet sich im Randgebiet des Verletzungsspalt ein Wall neugebildeten Bindegewebes, der das noch mit geronnenem Blut ausgefüllte Zentrum von dem angrenzenden erhaltenen Lebergewebe abgrenzt. 5 Wochen nach der Verletzung ist der Verletzungsspalt vollkommen von Bindegewebe ausgefüllt.

Diese zeitlichen Zusammenhänge der Einzelvorgänge lassen sich tabellarisch (Tabelle 3) zusammenfassen. Danach läßt sich etwa feststellen, ob eine Leberverletzung 0—2 bzw. 3 Tage alt, 3—6 Tage alt oder älter als 6 Tage ist.

III. Die Organisation nach Verletzungen der Niere

Die Reparation nach Verletzungen der Niere wurde nach Stichverletzungen (Nadel, Messer), Punktionen, Rissen, Schnittverletzungen, Keilexcisionen und Quetschungen untersucht.

1. Kreislaufbedingte Veränderungen

a) Blut- bzw. Fibringerinnsel im Verletzungsspalt

Der Punktionskanal ist schon nach wenigen Minuten mit geronnenem Blut ausgefüllt (Ditscherlein u. Dena, 1969). Die Erythrocyten, die darin enthalten sind, werden innerhalb von 14 Tagen vollständig abgebaut. Als Ausdruck dieses Abbaues ist erstmals vom 5. Tag an Siderinpigment nachweisbar. Sein Nachweis gelingt über mehrere Wochen nach der Verletzung noch.

b) Blutungen in der Umgebung

Wenige Stunden nach der Punktion ist in der unmittelbaren Umgebung des Punktionskanals eine konzentrische Blutung ausgebildet. Im Bereich dieser im interstitiellen Bindegewebe liegenden Blutung werden die Erythrocyten schon zwischen dem 2.—4. Tag vollständig abgebaut, wodurch siderinpigmentspeichernde Makrophagen nachweisbar werden.

c) Hyperämie im Randgebiet

Wenige Stunden nach der Punktion ist um die hämorrhagische Zone eine zweite hyperämische Zone ausgebildet (Ditscherlein u. Dena, 1969).

2. Degenerative Veränderungen der organspezifischen Zellen im Randgebiet der Verletzung

Vacuolige Veränderungen, feintropfige Verfettung und Nekrosen von Tubulusepithelzellen sind beim Kaninchen 4—12 Std nach der Punktion in der Umgebung des Punktionskanals zu finden (Ditscherlein, 1969). Bei der Ratte finden sich meist in größerer Ausdehnung Nekrosen, und sie sind auch länger, nämlich 12—24 Std, nachweisbar (Kranz u. Mitarb., 1968).

3. Celluläre Reaktionen von Zellen aus der Blutbahn

2 Std nach der Punktion finden sich im Randbereich um den Punktionskanal Granulocyten — in nicht übermäßiger Zahl —, die in den folgenden Stunden in den Blutpfropf einwandern (Ditscherlein u. Dena, 1969).

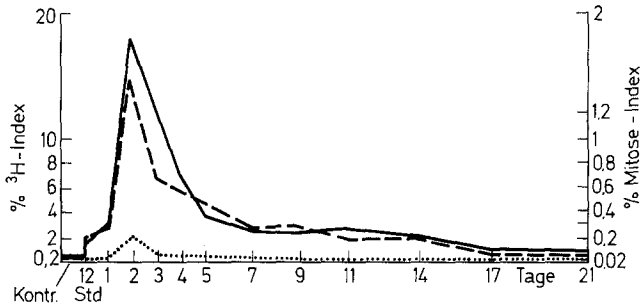


Abb. 8. H^3 Thymidin-Markierungsrate (—) und Mitoserate (-----) der Tubulusepithelzellen in der unmittelbaren Umgebung des Punktionskanals sowie H^3 -Thymidin-Markierungsrate (.....) der Tubulusepithelzellen entfernt vom Punktionskanal in Abhängigkeit von der Zeit (aus Kranz u. Mitarb., 1969)

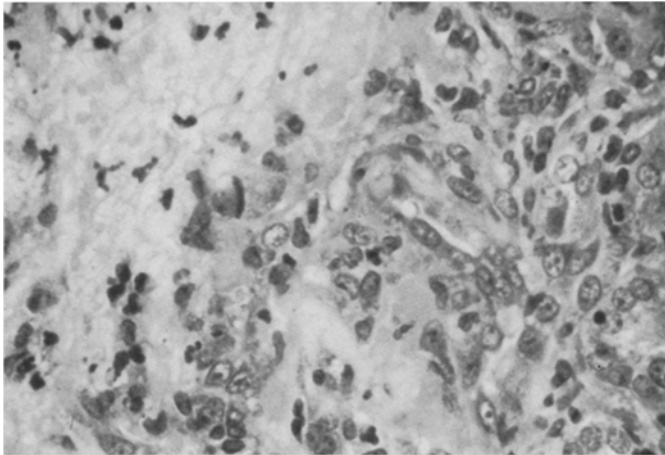


Abb. 9. Niere der Maus, 4 Tage nach einer Punktion. Tubulusepithelprossen wachsen in das Randgebiet des Punktionskanals (linke Bildhälfte) ein. Färbung: H.-E. Aufnahme-Nr.: B 78/60. Vergrößerung: 545 \times

4. Celluläre Reaktion von Zellen aus der Umgebung

Dabei ist die Reaktion der organspezifischen Zellen, im wesentlichen der Tubulusepithelzellen, von der der Bindegewebszellen zu unterscheiden.

a) Reaktion der organspezifischen Zellen

Erste Mitosen in den Tubulusepithelzellen der Umgebung sind beim Kaninchen 16—24 Std nach der Verletzung zu finden (Ditscherlein, 1969). Das Maximum der ^3H -Thymidin-Markierungsrate und der Mitosen (Abb. 8) wird sowohl im Punktionskanal selbst wie auch in den Tubuluszellen der Umgebung bei Ratten 1 bis 5 Tage nach der Verletzung erreicht (Kranz u. Mitarb., 1968). Mehrere Maxima von Mitose- und Markierungsrate, wie sie bei der einseitigen Nierenhypertrophie nach unilateraler Nephrektomie beobachtet wurden, treten nicht auf. Die Tubuluszellproliferation ist im Markbereich stärker als im Rindbereich (Ditscherlein u. Kranz, 1969). Beim Kaninchen beginnen 2—3 Tage nach der Verletzung zunächst

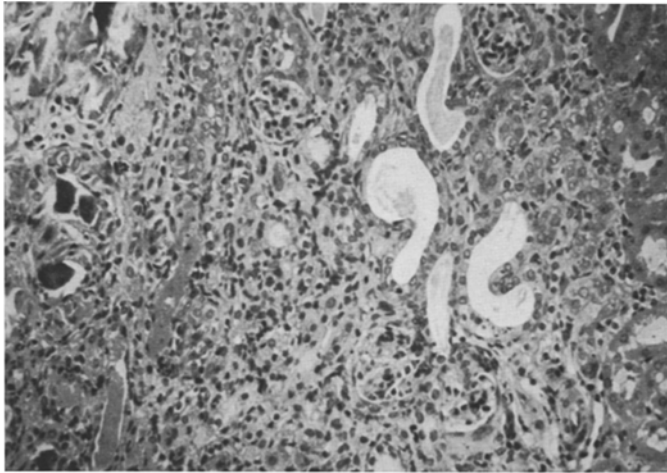


Abb. 10. Niere der Maus, 14 Tage nach einer Punktion. Die in den Punktionskanal eingewachsenen Tubuli zeigen ein cystisch erweitertes Lumen. Färbung: H.-E. Aufnahme-Nr.: B 78/68. Vergrößerung: 215 ×

solide Epithelsprossen (Abb. 9), die von den Tubulusepithelien der Umgebung ausgehen, in den Punktionskanal einzuwachsen (Ditscherlein, 1969). Sie bilden ein Lumen und gestalten sich später zu Cysten um (Abb. 10). Diese Tendenz zur Sprossung zeigen die Kanälchenepithelien der menschlichen Niere nach Verletzungen nur wesentlich geringer (Zollinger, 1966). Auch die Tubuli in der Umgebung des Punktionskanals werden nephrohydrotisch (Ditscherlein, 1966, 1969) und stehen mit den Cysten im Punktionskanal in Verbindung. Die Dilatation der Tubuli in der Umgebung wurde auch nach anderen Nierenverletzungen experimenteller Art (Awatagute, 1939) und des Menschen (Zentety u. Mitarb., 1960) beschrieben. Bei alten Tieren ist die Proliferation der Tubulusepithelzellen schwächer ausgebildet und läuft langsamer ab als bei jüngeren (Ditscherlein, 1969).

b) Reaktion der Bindegewebszellen

Die Reaktion des Bindegewebes läuft bei Kaninchen, Hund und Mensch (Brewer, 1964; Kikkawa u. Mitarb., 1966; Zollinger, 1966) etwa gleich schnell ab, bei Ratten verläuft sie offensichtlich etwas schneller (Kranz u. Mitarb., 1968). Die Proliferation der Bindegewebszellen beginnt im hämorrhagischen Randsaum um den Punktionskanal am 2. Tag nach der Verletzung. 4—10 Tage nach der Verletzung beginnt die Bildung von sauren Mucopolysacchariden und kollagenen Fasern (Ditscherlein u. Dena, 1969). Das Maximum der Bindegewebszellerneuerung in der Umgebung des Punktionskanals liegt bei der Ratte zwischen dem 2. bis 5. Tag, wie Messungen der Mitose- und ^3H -Thymidin-Markierungsrate (Abb. 11) zeigten (Kranz u. Mitarb., 1968). Am 3. Tag nach der Verletzung beginnen Fibroblasten und Capillarsprossen in den Blutpfropf im Verletzungskanal einzuwachsen (Abb. 12). Dieses Granulationsgewebe hat am 7. Tag (Punktionskanal von 1,0 cm Durchmesser) bzw. am 8.—9. Tag (Punktionskanal von 1,4 cm Durchmesser) das Zentrum des Punktionskanals erreicht. Die Grundsubstanz- und Kollagenfaserbildung erfolgt vom 7.—14. Tag von der Peripherie zum Zentrum hin

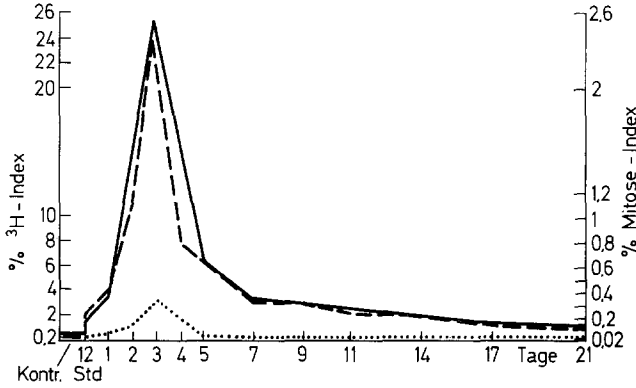


Abb. 11. H³-Thymidin-Markierungsrate (—) und Mitoserate (-----) der Bindegewebszellen in der unmittelbaren Umgebung des Punktionskanals sowie H³-Thymidin-Markierungsrate (.....) der Bindegewebszellen entfernt vom Punktionskanal in Abhängigkeit von der Zeit (aus Kranz u. Mitarb., 1969)

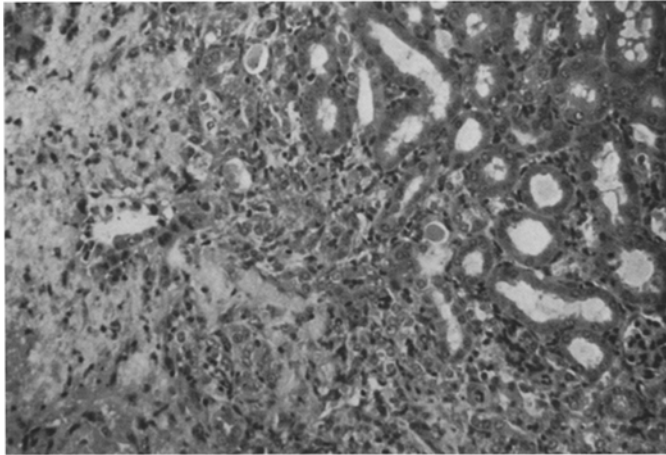


Abb. 12. Niere der Maus, 4 Tage nach einer Punktion. Vom Randbereich wachsen Bindegewebszellen in den Punktionskanal ein. Färbung: H.-E. Aufnahme-Nr.: B 78/58. Vergrößerung: 215×

Tabelle 4.

Verletzungsspalt durch junges Bindegewebe weitgehend ausgefüllt	—
Beginn des Einwachsens von Bindegewebe in den Verletzungsspalt	—
Reaktion d. Tubulusepithelzellen Beginn d. Einwachsens v. Epithelspr. in V.S.	—
Reaktion d. Tubulusepithelzellen Maximum der Mitoserate	—
Reaktion d. Tubulusepithelzellen: Erste Mitosen	—
Degenerative Veränderungen der Tubulusepithelzellen	—
Hyperämie (Erweiterung der Kapillaren) um den Verletzungsspalt	—
Siderinpigment um den Verletzungsspalt	—
Blutung um den Verletzungsspalt	—
Siderinpigment im Verletzungsspalt	—
Geronnenes Blut im Verletzungsspalt	—

Zeit in Tagen
7 14

fortschreitend. Auch beim Menschen ist um den 9.—10. Tag der Verletzungsspalt mit reichlich jugendlichem Narbengewebe verschlossen (Zentety u. Mitarb., 1960; Zollinger, 1966). 4—6 Wochen nach der Verletzung ist eine vollständige Narbe ausgebildet (Ditscherlein u. Dena, 1969).

Die verschiedenen lichtmikroskopisch erfaßbaren Veränderungen sind in ihrem zeitlichen Bezug in Tabelle 4 zusammengestellt.

Diese Übersicht soll zeigen, daß unter Verwendung vieler Einzelkriterien eine Altersbestimmung auch von Verletzungen innerer Organe möglich gemacht werden kann. Künftig sollte man sich jedoch bemühen, neben jenen lichtmikroskopisch nachweisbaren Kriterien auch vermehrt chemisch bestimmbare Parameter für die Altersbestimmung von Verletzungen innerer Organe heranzuziehen. Da die Reaktion des Bindegewebes eine fast allen Verletzungen regelmäßig folgende Reaktionsantwort ist, ließe sie sich vielleicht für eine Altersbestimmung von Wunden innerer Organe verwenden.

Literatur

- Awataguti, S.: Experimentelle Studien über die Wundheilung bei der Nierenpaltung. Mitt. allg. Path. (Sendai) **10**, 105—110 (1939).
- Berg, S., Ditt, J., Friedrich, D., Bonte, W.: Möglichkeiten der biochemischen Wundaltersbestimmungen. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **63**, 183—198 (1968).
- Brewer, D. B.: Renal Biopsy. London: Arnold 1964.
- Ditscherlein, G.: Nephrozytose als Folge der Nierenpunktion. Experimentelle Untersuchung an der Niere des gesunden Kaninchen. Frankfurt. Z. Path. **75**, 306—316 (1966).
- Ditscherlein, G.: Die Wundheilung nach Nierenpunktion. I. Regenerationsprozeß des Epithels. Zbl. allg. Path. path. Anat. **112**, 343—355 (1969).
- Ditscherlein, G., Dena, R.: Die Wundheilung nach Nierenpunktion. II. Verhalten des Mesenchyms. Zbl. allg. Path. path. Anat. **112**, 377—384 (1969).
- Ditscherlein, G., Kranz, D.: Autoradiographische Befunde nach mechanisch bedingter Nephrozytose der Ratte. Exp. Path. **3**, 1—13 (1969).
- Ditscherlein, G., Kunde, D.: Enzymhistochemische Befunde bei der Wundheilung nach Nierenpunktion. Experimentelle Untersuchungen am Kaninchen. Exp. Path. **4**, 128—132 (1970).
- Fazekas, J. G., Virágos-Kis, E.: Der Gehalt der Erhängungsfurche an freiem Histamin als vitale Reaktion. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **56**, 250—268 (1965).
- Helpap, B., Cremer, H.: Proliferationsvorgänge in der traumatisch geschädigten Leber. Virchows Arch. Abt. B, Zellpath. **6**, 365—366 (1970).
- Hess, K.: Beitrag zur Lehre von den traumatischen Leberupturen. Virchows Arch. path. Anat. **121**, 154—175 (1890).
- Kettler, L. H., Simon, H., David, H.: Vergleichende experimentelle Untersuchungen über Nephrozytose und Hydronephrose. Virchows Arch. path. Anat. **331**, 466—486 (1958).
- Kikkawa, Y., Greifer, I., Bernstein, J., Edelman, C. M.: Renal scarring secondary to percutaneous needle biopsy. Pediatrics **38**, 444—447 (1966).
- Kranz, D., Ditscherlein, G., Kunz, J.: Autoradiographische Untersuchungen zur Wundheilung nach Nierenpunktion der Ratte. Beitr. path. Anat. **137**, 51—64 (1968).
- Krempien, B.: Experimentelle histologische und autoradiographische Untersuchungen zur Organisation subduraler Blutungen. Virchows Arch. Abt. A, path. Anat. **352**, 90—98 (1971).
- Muir, R.: On proliferation of the cells of the liver. J. Path. Bact. **12**, 287—305 (1908).
- Pioch, W.: Die histochemische Untersuchung thermischer Hautschäden und ihre Bedeutung für die forensische Praxis. Schmidt-Römhild Lübeck: 1966.
- Podwyszołki, W. von: Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe. 1. Teil: Untersuchungen über die Regeneration des Lebergewebes. Beitr. path. Anat. **1**, 260—360 (1886).
- Raekallio, J.: Histochemical demonstration of enzymatic response to injury in experimental skin wounds. Exp. molec. Path. **4**, 303—315 (1965a).

- Raekallio, J.: Die Altersbestimmung mechanisch bedingter Hautwunden mit enzymhistochemischen Methoden. Lübeck: Schmidt-Römhild 1965b.
- Verzár, F.: Aging of newly formed collagen. *Experientia* (Basel) **18**, 473—475 (1962).
- Verzár, F., Willenegger, H.: Das Altern des Kollagens in der Haut und in Narben. *Schweiz. med. Wschr.* **91**, 1234—1236 (1961).
- Wagner, T.: Altersbestimmung von Hautwunden mit enzymhistochemischen Methoden. Inaug.-Diss., Göttingen 1968.
- Žentety, M., Dlukos, M., Nemeč, M., Kocourek, M.: Heilungsvorgänge am Nierenparenchym. Experimentelle Studien an der Kaninchenniere. *Z. Urol.* **53**, 77—85 (1960).
- Zollinger, H. U.: Niere und ableitende Harnwege. In: Doerr, W., und Uehlinger, E., *Spezielle Pathologische Anatomie*, Band 3. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.

Professor Dr. G. Beneke
Abteilung für Pathologie II des Zentrums
für Biologie und Theoretische Medizin
der Universität
D-79 Ulm, Oberer Eselsberg
Bundesrepublik Deutschland