

XIV.

Ueber die compensatorische Hypertrophie der Nieren.

(Aus dem von Prof. Dr. Bizzozero geleiteten Institut für allgemeine Pathologie der K. Universität in Turin.)

Experimentelle Untersuchungen

von Dr. C. Sacerdotti,

I. Assistenten.

Bekanntlich entwickelt sich, wenn eine Niere erkrankt, in der anderen unverletzt gebliebenen, wie auch in den gesunden Theilen der erkrankten Niere, eine Hypertrophie und Hyperplasie der Drüsenelemente. Die Niere ist es denn auch, die von den Pathologen gewöhnlich gewählt wird, um ein deutliches Beispiel von der sogenannten compensatorischen Hypertrophie zu geben, von jener Hypertrophie nemlich, die ihre Ursache hat entweder in einem vom Organismus erlittenen Verlust an jene bestimmte Function ausübenden Zellen oder in einer im Vergleich zu den normalen Verhältnissen gesteigerten Functionsthätigkeit derselben. Wenn eine Niere durch Verkäsung, Hydronephrose oder einen anderen Zerstörungsprozess verloren geht, weist die andere, wenn sie sich gesund erhält, nach einer mehr oder weniger langen Zeit eine bedeutende Zunahme an Grösse und Gewicht auf. In diesen Fällen wäre die compensatorische Hypertrophie die Folge der unterdrückten Function eines der Organe. Von den Klinikern und pathologischen Anatomen wird ferner zugegeben, dass in Fällen von schwerem und sehr langsam verlaufendem Diabetes die Nieren eine Vergrösserung erfahren und ihr Gewicht im Verhältniss zu dem des ganzen Organismus bedeutend zunimmt. Diese Hypertrophie wäre auf die gesteigerte Functionsthätigkeit, welcher bei der diabetischen Polyurie die Nieren lange Zeit unterworfen bleiben, zurückzuführen.

Der histologische Vorgang dieser compensatorischen Hypertrophie und Hyperplasie wurde sowohl beim Menschen, ver-

mittelt des pathologisch-anatomischen Befundes, als experimentell, und mit erschöpfenderen Resultaten, an Thieren studirt. Ich glaube hier von einer Zusammenstellung der über diesen Gegenstand erschienenen Arbeiten absehen zu können, da sich genauere Literaturangaben besonders in den Arbeiten von Barth¹⁾ und Penzo²⁾ finden. Nur hebe ich hervor, dass heute allgemein angenommen wird, die Hyperplasie der Zellen gehe ohne zu einer numerischen Vermehrung der Glomeruli zu führen von statten, und dass schon im Jahre 1883 Golgi³⁾ zuerst die Kenntnisse über den karyokinetischen Vorgang bei der Zellenwucherung, die gerade damals sich verbreiteten, auf das Studium der compensatorischen Hypertrophie der Niere angewendet hat und auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen feststellen konnte, „dass die compensatorische Hypertrophie der Nieren auf einer Entwicklung des präexistirenden Drüsengewebes beruhe, einer in der physiologischen Wachstumsrichtung stattfindenden Entwicklung“ durch karyokinetische Theilung der Harnkanälchen-epithelien, und dass somit jede Drüsenneubildung vom Bindegewebe aus, wie sie damals von einigen Forschern beschrieben worden war, ausgeschlossen sei. Später wies Golgi⁴⁾ zuerst nach, dass bei Nephritis neben dem Zerstörungsvorgang des Nierenparenchyms eine lebhafte Regeneration durch Karyokinese, offenbar zum Wiederersatz der vom Organ erlittenen Verluste stattfindet; ein Befund, der bald darauf durch Nauwerck⁵⁾ bestätigt wurde.

Wenn nun auch alle Pathologen, angesichts der deutlich sprechenden Thatsachen, einstimmig zugeben müssen, dass eine

¹⁾ Barth, Ueber die histolog. Vorgänge bei der Heilung von Nierenwunden und über die Frage des Wiederersatzes von Nierengewebe. Archiv für klin. Chirurgie. 1893. Bd. 45. Heft I.

²⁾ Penzo, Sulla cicatrizzazione delle ferite del rene. Rivista veneta di scienze mediche. 1894. tomo XX.

³⁾ Golgi, Sulla ipertrofia compensatoria dei reni. Archivio per le scienze mediche. 1883. vol. VI. fasc. 3.

⁴⁾ Golgi, Neoformazione dell'epitelio dei canalicoli uriniferi nella malattia di Bright. Archivio per le scienze mediche. 1884. vol. VIII. p. 105.

⁵⁾ Nauwerck, Beiträge zur Kenntniss des Morbus Brightii. Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie. 1886. Bd. I.

compensatorische Hypertrophie der Nieren stattfindet, gehen ihre Meinungen doch bezüglich der eigentlichen Ursache dieser Hypertrophie sehr aus einander. Zwar wird im Allgemeinen zugegeben, dass diese Ursache die gesteigerte Functionsthätigkeit sei; doch lässt sich die Frage über die Art und Weise dieser Functionsthätigkeit noch nicht als gelöst betrachten.

Eine Anschauung, die grossen Anklang fand, ist die von Cohnheim, nach welcher¹⁾ beim Entstehungsmechanismus der Hypertrophien im Allgemeinen die grösste Bedeutung der Congestionshyperämie beizumessen sei. Zwar sagt Cohnheim, dass bei den Muskeln und den Drüsen die Hyperämie, um Hypertrophie hervorzurufen, eine functionelle sein müsse; doch dass er als die eigentliche wirkende Ursache die Hyperämie ansieht, geht aus seiner Behauptung hervor, dass die Reize jeder Art, mögen es nervöse, mechanische, chemische, thermische oder entzündliche sein, nie für sich allein Neubildungen hervorzurufen vermögen, sondern nur dadurch, dass sie den Blutzufluss vermehren. Gegen diese Anschauung sprechen jedoch die Resultate zahlreicher, von verschiedenen Pathologen ausgeführter Untersuchungen, welche darthun, dass die Hyperämie bei Elementen, bei denen die Regeneration nicht etwa im Gange ist, für sich allein keine Zellenvucherung hervorzurufen vermag. Hier halte ich es für angebracht, auf Bizzozero's Classification der Gewebe hinzuweisen. Er²⁾ theilt die Gewebe mit besonderer Rücksicht auf die Zellenelemente in drei Gruppen. In einer ersten Gruppe vereinigt er die Gewebe, deren Zellen sich ununterbrochen vermehren, so lange das Individuum lebt, und so eine beständige physiologische Regeneration stattfinden lassen; er bezeichnet dieselben als Gewebe mit labilen oder nicht beständigen Zellen. Zu dieser Gruppe gehören die Parenchyme der morphologischen Elemente absondernden Drüsen, sowie jener, deren Function an Zellenzerfall gebunden ist (Talgdrüsen), sowie die Auskleidungsepithelien mit den betreffenden Drüsenräumen. In eine zweite Gruppe bringt er jene Gewebe, deren Zellen keine Theilung mehr erfahren, sobald sie ihre specifischen Merkmale

¹⁾ Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Bd. I. 1882.

²⁾ Bizzozero, Accrescimento e rigenerazione nell' organismo. Archivio per le scienze mediche. vol. XVIII. 1894.

erlangt haben, was bei der Geburt oder bald darauf geschieht. Zu dieser Gruppe gehören das fibrilläre Bindegewebe, das Knorpel- und Knochengewebe, das glatte Muskel- und das Gewebe der amorphe Substanzen absondernden Drüsen; diese bezeichnet er als Gewebe mit beständigen Zellen. In eine dritte Gruppe endlich reiht er das Nervengewebe und das gestreifte Muskelgewebe ein, bei denen bereits in der embryonalen Entwicklungsperiode, noch ehe vollständige spezifische Differenzirung stattgefunden, jeder Theilungsvorgang aufhört; diese bezeichnet er als Gewebe mit immerwährenden Zellen. Nun wohl, aus Untersuchungen, die Bizzozero von seinen Schülern vornehmen liess, ging hervor, dass sowohl die durch vasomotorische Paralyse [Morpurgo¹⁾], als die durch Erhitzung [Penzo²⁾] erhaltene Hyperämie eine schon im Gange befindliche oder durch einen Reiz (z. B. durch eine Wunde) hervorgerufene Wucherung begünstigt und somit die Proliferation in den Geweben mit labilen Zellen zu steigern, aber nie für sich allein einen schon erloschenen oder suspendirten Wucherungsprozess wieder anzufachen, also beständige und immerwährende Zellen zur Wucherung anzuregen vermag. Dass nun die Zellen des Nierenparenchyms zu den stabilen Elementen zu zählen sind, ist durch physiologische Untersuchungen bewiesen worden, die dargethan haben, dass die Urinabsonderung nicht an den Zerfall der absondernden Zellen gebunden ist, sowie durch die von Bizzozero und Vassale³⁾ ausgeführten histologischen Untersuchungen, aus denen hervorging, dass normaler Weise, beim ausgewachsenen Thiere, nur ganz ausnahmsweise Mitosen in den Harnkanälchen angetroffen werden.

Da also zur Erklärung der compensatorischen Hypertrophie ein Einfluss des vermehrten Blutzuflusses nicht herangezogen

¹⁾ Morpurgo, Sui rapporti della rigenerazione cellulare con la paralisi vasomotoria. Rendiconti della R. Accad. dei Lincei, seduta 19 Genn. 1890.

²⁾ Penzo, Sulla influenza della temperatura nella rigenerazione cellulare con speciale riguardo alla guarigione delle ferite. Archivio per le scienze mediche. 1892. vol. XVI.

³⁾ Bizzozero e Vassale, Sulla produzione e sulla rigenerazione fisiologica degli elementi ghiandolari. Archivio per le scienze med. 1887. vol. XI, und dieses Archiv. Bd. 110.

werden kann, selbst nicht im Sinne Nothnagel's¹⁾), nach welchem, nach Nephrectomie, mit einer gesteigerten Menge auszuscheidender Stoffe auch Nährstoffe in gesteigerter Menge in die in situ belassene Niere gelangen, und in Folge dessen die Zellen derselben proliferiren, und da ein Einfluss von Seiten problematischer neurotrophischer Centren noch viel weniger in Betracht kommen kann, so erscheint es durchaus logisch, die heute am meisten gebilligte und besonders von Ziegler²⁾) verfochtene Deutung anzunehmen, dass nemlich die compensatorische Hypertrophie der Nieren zurückzuführen sei auf eine Proliferation der Absonderungszellen, zu welcher diese durch eine gesteigerte Menge chemischer Stoffe, die sie verarbeiten müssen, angeregt werden. Ganz neuerdings hat jedoch Ribbert³⁾) betreffs dieser Frage ganz neue Anschauungen kundgegeben, darauf hinauslaufend, der Hyperämie und der gesteigerten Functionsthätigkeit, aber in vorwiegend mechanischem Sinne, Bedeutung beizulegen. Er meint nemlich, dass die Hypertrophie der Drüsen und der Muskeln sich nicht aus einem directen Einfluss der gesteigerten Functionsthätigkeit auf das Protoplasma ableiten lasse, sondern dass vor Allem auf die Hyperämie Gewicht zu legen sei, welche nie fehlt und welche Verrückungen und Zerrungen in dem Gewebe, in dem sie statt hat herbeiführt, auf diese Weise die gegenseitigen Beziehungen der Zellen und ihrer Bestandtheile modificirend. Aehnliche Modificationen in den Beziehungen werden ferner auch durch die Vermehrung der Secretionsprodukte herbeigeführt. Diese Veränderungen in den gegenseitigen Beziehungen der Zellen verringern die Wirkungskraft der Einflüsse, welche die Theile unter normalen Verhältnissen auf einander ausüben und welche das biologische Gleichgewicht unter ihnen zu erhalten und die Entfaltung der vorhandenen Wucherungsenergien zu verhindern vermögen. Wird dieses Gleichgewicht aufgehoben und kommen diese Energien zur Entfaltung, dann findet Proliferation statt,

¹⁾ Nothnagel, Ueber Anpassungen und Ausgleichungen bei pathologischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. 1886. Bd. XI.

²⁾ Ziegler, Ueber die Ursachen der pathologischen Gewebsneubildungen. Virchow's Festschrift. 1891. Bd. II.

³⁾ Ribbert, Das pathologische Wachsthum der Gewebe bei der Hypertrophie, Regeneration, Entzündung und Geschwulstbildung. Bonn 1896.

die so lange anhält bis das Organ eine der Hyperämie und der gesteigerten Functionsthätigkeit proportionale Grösse erreicht hat.

Aus dem oben Dargelegten leuchtet ein, dass die Frage von der eigentlichen Ursache der compensatorischen Hypertrophie der Nieren nichts weniger als gelöst ist. So viel steht jedoch fest, dass zu ihrer Lösung kein grosser Nutzen aus der einfachen Nephrectomie zu erwarten ist, weil die Exstirpation einer Niere uns nicht erkennen lassen kann, ob und in welchem Grade sich auf die am Orte belassene Niere, mittelst der Gefässe oder der Nerven, ein Einfluss der Zerstörung ihres symmetrischen Organs geltend macht.

Um nun tiefer in die Frage einzudringen und für die beobachteten Erscheinungen nicht nur durch Vernunftschlüsse, sondern an der Hand experimenteller Resultate eine Erklärung zu suchen, rieth mir mein verehrter Lehrer, Prof. Bizzozero, zu untersuchen: 1) ob und in welcher Weise die compensatorische Hypertrophie bei Verminderung der Harnsecretion sich entwickelt; 2) ob es möglich sei, ohne Nephrectomie oder sonstige directe Verletzung der Nieren, durch Steigerung ihrer Functionsthätigkeit auf einem anderen Wege, Hypertrophie in ihnen hervorzurufen.

Voruntersuchungen.

Es schien mir vor Allem nothwendig, die Harnsecretion bei Thieren, an denen die einseitige Nephrectomie vorgenommen worden war, zu studiren, besonders um festzustellen, nach wie langer Zeit der functionelle Ersatz eintritt, da hierüber keine Einigkeit unter den verschiedenen Forschern besteht.

Tuffier¹⁾ z. B. bemerkt, dass nach Nierenexstirpation der Harnstoff und der Harn constant verschieden lange, 24 Stunden nicht überschreitende Zeit fast vollständig unterdrückt bleiben, und dass dann die Drüse allmählich, in etwa 6 Tagen, das vollkommene Gleichgewicht wieder herstelle. Ausserdem lasse sich in dem durch Katherisation aus der Blase extrahirten Harn durch die mikroskopische Untersuchung die Anwesenheit sehr zahlreicher rother Blutkörperchen nachweisen. Aehnliche Befunde

¹⁾ Tuffier, *Études expérimentales sur la chirurgie du rein*. Paris 1889.

will er auch nach Nephrotomien oder Resectionen erhalten haben, die er an der bei der Nephrectomie in situ belassenen Niere, nachdem diese schon hypertrophisch geworden war, vorgenommen.

Auch De Paoli¹⁾ will in den ersten Tagen nach ausgeführter Nephrectomie schwere Störungen in der Harnsecretion beobachtet haben; übrigens ist zu bemerken, dass die in situ belassene Niere vor Ausführung seiner Experimente schon resécirt worden war.

Meine Voruntersuchungen nahm ich an Kaninchen und Meerschweinchen, besonders aber an Hunden vor; denn erstens ist der Hund ein sehr widerstandsfähiges Thier, und zweitens konnten mir bei einem Theile meiner nachfolgenden Untersuchungen, denen diese zur Controle dienen sollten, nur Hunde von Nutzen sein.

Die Nephrectomie nahm ich stets von der Rückenseite aus vor, um die operirte Region mit grösserer Sicherheit aseptisch erhalten zu können, um so mehr als ich von chemischen Antisepticis stets so wenig wie möglich Gebrauch machte, weil ich eben die Reize, die diese auf die Niere hätten ausüben können, vermeiden wollte. Aus demselben Grunde unterliess ich stets jede Art von Narkose.

Ich trug stets Sorge, dass das Thier sowohl vor als nach der Operation täglich die gleiche Ration Futter erhielt und möglichst rein gehalten wurde. Mittelst eines sorgfältig rein gehaltenen Käfigs mit doppeltem Boden fing ich den Harn von 24 Stunden auf und an dieser Menge machte ich meine Untersuchungen.

Zur Bestimmung des Harnstoffes bediente ich mich des Noël'schen Azotometers, ein Instrument, das sich bequem handhaben lässt. Delicateren Untersuchungen vorzunehmen hielt ich für unnöthig, da es mir nicht darauf ankam Resultate von absoluter Genauigkeit zu erhalten; übrigens war ich, um die Quantität möglichst genau zu bestimmen, stets darauf bedacht, die auf die Temperatur und den Barometerdruck bezüglichen Berichtigungen vorzunehmen.

¹⁾ De Paoli, Della resezione del rene. Studio sperimentale. Perugia 1891.

Von den zahlreichen studirten Fällen theile ich hier nur die sich auf einen derselben beziehenden Befunde mit, da die Resultate von kleinen, sicherlich nicht in Betracht kommenden und den individuellen Bedingungen zuzuschreibenden Differenzen abgesehen, immer genau die gleichen waren.

Experiment, begonnen am 29. Januar 1894.

Junge, aber ausgewachsene Hündin von 5 kg Gewicht.

Tag, an welchem der Harn aufgefangen wurde	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Reaction	Totalmenge des Harnstoffs g	Bemerkungen
30. Januar	275	1011	sauer	3,22	Am 1. Febr. um 6 Uhr Abends wird linkerseits die Nephrectomie ausgeführt, Gewicht der exstirpirten Niere 16 g.
31. -	205	1020	-	3,19	
1. Februar	410	1006	-	2,66	
2. -	370	1009	-	3,40	Bestimmung nicht möglich, da mit Koth verunreinigt.
3. -	430	1008	-	3,35	
4. -	520	1010	-	3,50	
5. -	—	—	—	—	
6. -	270	1011	sauer	2,90	
7. -	310	1010	-	2,75	

Am 7. Februar um 6 Uhr Abends wird das Thier durch Blutentleerung getödtet, die übrig gelassene Niere wiegt 17,3 g.

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, hat die einseitige Nephrectomie keine bedeutende Störung in der Harnsecretion im Gefolge.

Ich war erstaunt über dieses Resultat, das von den von De Paoli und Tuffier erhaltenen so sehr abwich, und nahm deshalb weitere Nephrectomien vor, und zwar mehr als für meine Zwecke erforderlich war. Constant erhielt ich ähnliche Resultate, wie bei dem hier mitgetheilten Experiment. Nie beobachtete ich Aufhören der Secretion unmittelbar nach der Nephrectomie, ja der Harnstoff schien eher in Zunahme begriffen; Eiweiss trat nicht constant auf, nur bei 2 der 6 operirten Hunde war es in ganz geringer Menge vorhanden und bei einem dieser letzteren waren Spuren von Eiweiss schon vor der Operation im

Harn vorhanden (es handelte sich um einen alten Hund). Nie endlich traf ich Blut an.

Zur Erklärung dieser Verschiedenheit des Befundes wüsste ich keine absoluten Gründe zu finden. Bei den Experimenten De Paoli's wäre vielleicht daran zu denken, dass dieser die Nephrectomie stets erst ausführte, nachdem er die Niere, die an ihrer Stelle verbleiben sollte, reseziert und vernarben hatte lassen; bei den Experimenten Tuffier's vielleicht an den Gebrauch, den dieser Forscher von der Chloroform- und Morphinum-narkose gemacht hatte, ein Gebrauch, den ich, wie ich schon sagte, stets gemieden habe, um die Resultate meiner Experimente nicht durch fremde Elemente zu beeinträchtigen [von verschiedenen Forschern (Ajello, Friedländer¹⁾ u. A.) ist Albuminurie und Cylindrurie nach Chloroformnarkose beobachtet worden].

Aus diesen meinen Voruntersuchungen geht also hervor, dass die an ihrer Stelle belassene Niere unmittelbar nach Exstirpation der anderen der ganzen uropoetischen Function zu genügen vermag, dass mithin die Nieren, wie bereits Nothnagel²⁾ gemeint hatte, unter normalen Verhältnissen nicht mit dem Maximum ihrer Potentialität arbeiten und im Nothfalle ihre Reservekraft angeregt wird. Diese Reservekraft genügt jedoch nur innerhalb gewisser Grenzen, denn, wie Golgi³⁾ nachgewiesen hat und wie ich es selbst bei diesen meinen Thieren durch die histologische Untersuchung der in situ belassenen Niere bestätigen konnte, treten die Erscheinungen der Hyperplasie sehr bald auf und sind gewöhnlich am 4.—6. Tage nach der Nephrectomie sehr deutlich zu erkennen.

Einseitige Nephrectomie und acute Inanition.

Das Verhalten der Harnabsonderung während der Inanition ist Gegenstand eingehender experimenteller Untersuchungen an Thieren gewesen, und sind es besonders Chossat, Bidder und

¹⁾ Friedländer, Ueber die Beeinflussung der Nierenfunction durch die Chloroformnarkose. Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med. Suppl. S. 94. Ref. in Virchow's Jahresber. 1894.

²⁾ Nothnagel, a. a. O.

³⁾ Golgi, Sulla ipertrofia compensatoria dei reni. Archivio per le scienze med. 1883. vol. VI.

Schmidt, Luciani und Bufalini¹⁾, die solche Untersuchungen vorgenommen haben; ebenso ist es am Menschen, nicht nur in Fällen von Nahrungsscheu, sondern auch an freiwillig hungernden Individuen studirt worden²⁾. Es ist hier nicht der Ort, auf alles das näher einzugehen, was bei diesen Untersuchungen constatirt wurde; nur will ich hervorheben, dass Alle in der Beobachtung übereinstimmen, dass während der acuten Inanition (vollständige Nahrungsentziehung) die tägliche Menge des Harnstoffes und der anderen Stickstoffverbindungen bedeutend abnimmt, in den ersten Tagen mit grosser Schnelligkeit, nachher langsam, aber beständig, bis zum Tode. Ferner nimmt auch, trotzdem die hungernden Thiere und Menschen — wenn auch weniger, als unter normalen Verhältnissen — trinken, schnell die Menge des durch die Nieren abgeschiedenen Wassers ab, so dass der Harn ein hohes specifisches Gewicht erreicht und gewöhnlich stark sauer wird. Von denselben Forschern, besonders aber von Baldi³⁾ ist auch nachgewiesen worden, dass die Verminderung der verschiedenen Harnbestandtheile, einige anorganische Salze ausgenommen, der Verminderung des Harnstoffes fast proportional ist.

Es leuchtet also ein, dass ich in der acuten Inanition ein Mittel hatte, um die uropoetische Function herabzumindern und so das Verhalten einer allein im Organismus zurückgebliebenen Niere, welcher jedoch nicht eine der von beiden Nieren geleisteten gleiche Summe Arbeit zufiele, zu erforschen.

Ich habe diese Reihe Experimente an einer ziemlich grossen Zahl von Thieren verschiedener Gattungen (Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde) ausgeführt und stets dafür gesorgt, dass die operirten Thiere hinlänglich mit Wasser zum Saufen versehen und im Dunkeln gehalten wurden, da bekanntlich bei hungernden Thieren die Dunkelheit eine die Erhöhung der Widerstands-

¹⁾ Luciani e Bufalini, Sul decorso della inanizione. Archivio per le scienze med. 1882. vol. V. p. 338.

²⁾ Luciani, Fisiologia del digiuno. Firenze 1889. — Lehmann, Müller, Munk, Senator, Zuntz, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Dieses Archiv. Bd. 131, Suppl. 1893.

³⁾ Baldi, L'escrezione della creatina durante il digiuno. Lo Sperimentale. 1889. vol. 63. fasc. III.

fähigkeit begünstigende Bedingung ist¹⁾). Aus den oben angegebenen Gründen nahm ich auch bei diesen Experimenten die Nephrectomie von der Rückenseite aus und ohne Narkose vor.

Die ersten Nephrectomien führte ich an Meerschweinchen und Kaninchen aus; bald aber musste ich den Hunden den Vorzug geben, weil die Kaninchen, und mehr noch die Meerschweinchen zu schnell erlagen und mir somit keine zu einer sicheren Beurtheilung geeigneten Befunde lieferten. Die Kaninchen starben am 4. oder 5. Tage, die Meerschweinchen erhielten sich höchstens 4 Tage und einige Stunden am Leben, einige kaum 48 Stunden; von den Hunden dagegen starben einige erst nach 7—9 Tagen, andere musste ich tödten, wenn ich vermuthete, dass sie die besten Befunde liefern würden.

Bei sieben von den zehn operirten Meerschweinchen ergab die histologische Untersuchung der in situ belassenen Niere ausge dehnte und schwere trübe Degeneration der Harnkanälchenepithelien, viele abgeschilferte Epithelzellen und dem entsprechend Anwesenheit zahlreicher und langer Epithelcylinder an verschiedenen Stellen der Harnkanälchen, ebenso zahlreiche granulöse und hyaline Cylinder, spärliches Eiweissxsudat in den Glomeruliekapseln, von denen einige ein trüb degenerirtes Epithel aufwiesen; an einigen Stellen bestand auch eine beschränkte entzündliche Infiltration des intercanaliculären Bindegewebes. Man hatte also hier das klassische Bild der acuten parenchymatösen Nephritis. In diesen Nieren kamen zahlreiche karyokinetische Theilungsfiguren vor, darunter auch mehrere atypische, besonders pluri-polare; zahlreich waren auch die in chromatolytischem Zerfall begriffenen Kerne.

Diese Nephritis machte mir natürlich eine Beurtheilung der hypertrophischen Erscheinungen, die ich studiren sollte, unmöglich.

Bei den drei Meerschweinchen, die nur geringfügige Erscheinungen von entzündlicher Reaction aufwiesen, nahm ich kein Zeichen von Zellenwucherung wahr; dasselbe gilt von den operirten zwei Kaninchen. Es handelte sich jedoch immer um

¹⁾ Aducco, Azione della luce sopra la durata della vita nei colombi sottoposti a digiuno. Rendiconti della R. Accad. dei Lincei, seduta 5 maggio 1889.

Thiere, die zu bald (3—4—5 Tage) nach der Nephrectomie starben, als dass ich irgend einen Schluss aus dem erhaltenen Befund zu ziehen mich für berechtigt halten könnte. Ich beschloss also von weiteren Experimenten an Meerschweinchen und Kaninchen abzusehen und nur noch Experimente an Hunden vorzunehmen, von denen ich annahm, dass sie das Hungern, wenn auch mit Nephrectomie complicirt, genügend lange Zeit aushalten würden. Der erste operirte Hund starb am 9. Tage; in nachstehender Tabelle theile ich die Resultate der täglich vorgenommenen Harnuntersuchung mit:

Experiment, begonnen am 22. Februar 1894.

Ausgewachsener Hund von 10 kg Gewicht; unter normalen Verhältnissen betrug die in 24 Stunden abgesonderte Harnmenge 450 ccm, spezifisches Gewicht dieses Harns 1010—1012, Harnstoff 5 g.

Am 22. Februar um 2 Uhr Nachmittags wurde die linke Niere ausgeschnitten, Gewicht derselben 25,5 g.

Tag, an welchem der Harn aufgefangen wurde	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Reaction	Gesamtmenge des Harnstoffs g	Bemerkungen
23. Februar	120	1025	stark sauer	3,7	
24. -	60	1035	- -	3,5	Bedeutende Menge Eiweiss, Cylinder, Nierenepithelien.
25. -	50	1040	- -	3	Dasselbe und Spermatozoen.
26. -	—	—	—	—	Harn verunreinigt, Bestimmung deshalb nicht möglich.
27. -	120	1025	stark sauer	2,7	Eiweiss und Cylinder.
28. -	80	1020	- -	2,5	Dasselbe.
1. März	200	1015	- -	2,2	Dasselbe.
2. -	—	—	—	—	Bestimmung nicht möglich.
3. -	200	1012	stark sauer	2	Eiweiss und Cylinder.

In der Nacht vom 3. zum 4. März stirbt das Thier, die zurückgebliebene Niere wiegt 37,5 g.

Die in dieser Tabelle mitgetheilten Resultate weichen von den von Luciani und Bufalini¹⁾ ebenfalls beim Hunde während der acuten Inanition erhaltenen etwas ab. Diese Forscher registrirten weder eine so bedeutende, noch eine so schnelle Verminderung in der Menge des Harns und des Harnstoffes, wie ich

¹⁾ Luciani e Bufalini, l. c.

sie bei meinem Thiere beobachtete. Denn sie fanden, dass die Harnmenge innerhalb 4 Tage von 400 ccm auf 200 ccm sank und dann bis zum Tode immer zwischen 170 und 210 ccm schwankte, und die Harnstoffmenge von 8 g nach 3 Tagen auf 5 g sank, nach 6 Tagen 4 g betrug, mit beständiger Neigung wieder auf 3 g zurückzugehen; wohingegen in meinem Falle die Harnmenge in den ersten zwei Tagen von 450 ccm sogleich auf 120 und 60 ccm und die Harnstoffmenge nach einem Tage von 5 g auf 3,7 g, nach drei Tagen auf 3 g und dann allmählich bis auf 2 g sank, obgleich am 7. Tage eine Zunahme in der Menge des ausgeschiedenen Wassers stattfand.

Die Verschiedenheit dieser Resultate ist wahrscheinlich zum Theil auf die Nephrectomie zurückzuführen, die sicherlich zu Circulationsstörungen in der zurückgebliebenen Niere Anlass giebt, und es ist ja bekannt, wie empfindlich das Nierenparenchym selbst gegen nicht schwere und vorübergehende Circulationsstörungen ist. Aber in meinem Falle geht schon aus der Untersuchung des Harns hervor, dass sich schnell eine Nephritis parenchymatosa entwickelte; denn der Harn erschien sofort sehr reich an Eiweiss, Cylindern und Nierenepithelien. Als dann das Thier am 9. Tage starb, war die Nephritis noch im Gange, denn die Niere erschien geschwollen und wog 37,5 g (während die exstirpierte Niere ein Gewicht von 25,5 g hatte), die Schnittfläche hatte im Rindentheile ein trübes, sehr blasses und gelbliches Aussehen, im Marktheile ein mehr rothes, die Kapsel liess sich leicht ablösen. Bei der histologischen Untersuchung, zu welcher die Stücke in Foà'scher Mischung (2—3 Theile Aetzsublimat in 100 Th. Müller'scher Flüssigkeit) oder in Zenker'scher Lösung (Sublimat 5 Th., Essigsäure 5 Th., Müller'sche Flüssigkeit 100 Th.) gehärtet worden waren, wurde sehr diffuse trübe Degeneration der gewundenen Harnkanälchen constatirt, von denen viele mit einem körnigen, Trümmer von chromatischer Substanz enthaltenden Detritus angefüllt erschienen; in vielen Harnkanälchen fanden sich hyaline und granulöse Cylinder, wohingegen von den Glomeruli nur einige Veränderungen im Epithel aufwiesen; viele Henle'sche Schlingen waren durch Haufen von grösstentheils degenerirten und wirkliche lange Epithelcylinder bildenden Epithelzellen erweitert, und ebenso waren

auch viele von den geraden Harnkanälchen mit hyalinen, granulösen und Epithelcylindern angefüllt. Ferner wurden sowohl in den weniger veränderten Abschnitten der gewundenen Harnkanälchen als in den Henle'schen Schlingen Mitosen in grosser Zahl angetroffen. Kurz, die mikroskopische Untersuchung bestätigte die während des Lebens und bei der makroskopischen Untersuchung auf schwere Nephritis parenchymatosa acuta gestellte Diagnose.

Dieses erste, beim Hunde erhaltene Resultat war in der That entmuthigend, da auch bei diesem Thiere die in Verbindung mit acuter Inanition vorgenommene Nephrectomie Entzündung in der zurückgebliebenen Niere im Gefolge hatte. Ich beschloss deshalb zu erforschen, welches die Bedingungen sein könnten, die das so häufige und schnelle Auftreten der Nephritis bei nephrectomisirten hungernden Thieren begünstigten, um dann zu sehen, ob es mir möglich wäre, diese Bedingungen zu beseitigen und so mir dienliche Befunde zu erhalten.

Zunächst untersuchte ich zu diesem Zwecke die Nieren von Meerschweinchen und Hunden, die sich im Zustande acuter Inanition befanden. In diesem Zustande erscheinen die Nieren nicht vollkommen normal. In den gewundenen Harnkanälchen weist das Epithel auf nicht sehr langen Strecken trübe Schwellung auf, so dass der Kern nicht sichtbar ist; ausserdem kommen hier und da kurze hyaline Cylinder vor, und in den geraden Harnkanälchen trifft man auch Epithelcylinder an, die darauf hindeuten, dass weiter oben ein gewisser Grad von Abschuppung bestanden hat. Diese Erscheinungen sind nicht so verbreitet, dass sie die Diagnose auf Nephritis zu stellen berechtigten, und in der That war das makroskopische Aussehen dieser Nieren ein normales; sie thun aber dar, dass im Zustande acuter Inanition die Nieren leiden, als ob sie einer anomal reizenden Wirkung unterworfen wären. Dies drängt uns zu der Annahme, dass während der Inanition ausser den gewöhnlichen Bestandtheilen des Harns andere aus dem veränderten biochemischen Austausch der Gewebe des hungernden Organismus herstammende Substanzen durch die Nieren ausgeschieden werden, Substanzen, welche eine reizende Wirkung auf das Nierenparenchym auszuüben scheinen.

Wenn wir nun die Bedingungen einer bei einseitiger Ne-

phrectomie zurückgebliebenen Niere bei einem hungernden Thierte in's Auge fassen, so ist es klar, dass dieses Organ hier eine geringere Menge Harnbestandtheile auszuschcheiden hat, als es bei einem nicht hungernden Thierte auszuschcheiden haben würde, dass es aber allein alle jene Bestandtheile ausscheiden muss, die durch die veränderten Bedingungen des Organismus bei acuter Inanition entstanden sind, Bestandtheile, die, wenn sie, wie dies wahrscheinlich, reizende Eigenschaften besitzen, um so stärker wirken müssen, als sie sich bei ihrem Durchgang durch die Niere in concentrirtem Zustande befinden, welche Concentration schon bei einfach hungernden Thieren eine bedeutende ist, aber eine noch bedeutendere zu sein scheint, wenn zum Hungerzustande die Nephrectomie hinzutritt.

Da es nicht in meiner Macht lag, die wahrscheinliche Bildung dieser Bestandtheile zu verhindern, dachte ich daran, deren Wirkung auf die Nieren herabzumindern, d. h. vermittelst Transfusionen einer 0,6 procentigen Chlornatriumlösung den Harn weniger concentrirt zu machen; ich musste jedoch hiervon Abstand nehmen, weil Chlornatrium in einer gewissen Menge sehr reizend auf das Nierenepithel wirkt¹⁾.

Dagegen brachte mich der Umstand, dass drei von meinen zehn Meerschweinchen, sowie die beiden Kaninchen keine schweren Erscheinungen von Nierenentzündung aufgewiesen hatten, auf den Gedanken, dass Bedingungen individueller Schwäche das Auftreten der Nephritis begünstigen müssten. Ich verschaffte mir deshalb sehr kräftige Hunde.

Ich wählte drei sehr kräftige, nicht alte, aber ausgewachsene Hunde und untersuchte genau deren Harn, um mich über den vollkommenen Zustand ihrer Nieren zu vergewissern. Nach dieser Seite hin beruhigt, nahm ich die Nephrectomie vor, liess die Hunde ohne jegliche Nahrung, hielt sie im Dunkeln, sorgte für äusserste Reinlichkeit und gab ihnen häufig Wasser zum Saufen.

Trotz dieser Vorsichtsmaassregeln trat bei einem dieser Hunde am dritten Tage nach der Operation Eiweiss, wenn auch nur in

¹⁾ Levi, Delle alterazioni prodotte nel rene dal cloruro di sodio. Lo Sperimentale. 1895. anno 49°.

ganz geringer Menge, in dem sehr concentrirten Harn auf; trotzdem sah das Thier am 8. Tage noch ziemlich gut aus und wurde durch Blutentleerung getödtet. Die zurückgebliebene Niere wog nur wenig mehr als die exstirpirte (31 g gegenüber 28 g), und erschien bei der makroskopischen Untersuchung nicht entzündet.

In dem Harn der anderen beiden Hunde hingegen trat gar kein Eiweiss auf; ja der Verlauf dieser beiden Experimente war ein so befriedigender, dass es mir angebracht scheint, hier die Resultate der Harnanalysen von beiden mitzuthellen.

Experiment, begonnen am 12. Mai 1894.

Kleine, aber ausgewachsene und kräftige Hündin von 3 kg Gewicht. Normale Durchschnittsmenge des Harns in 24 Stunden 220 ccm, specifisches Gewicht 1012—1015, Harnstoff 2,2 g. Am 12. Mai wurde die linksseitige Nephrectomie vorgenommen; die exstirpirte Niere wog 12 g.

Datum	Menge des aufgefangenen Harns	Spec. Gew.	Reaction	Totalmenge des Harnstoffs
13. Mai	150 ccm	1020	sauer	1,7 g
14. -	140 -	1023	-	1,6 -
15. -	50 -	1044	-	1,4 -
16. -	40 -	1046	-	1,1 -
17. -	90 -	1035	-	1,2 -
18. -	70 -	1050	-	1,2 -
19. -	70 -	1040	-	1,1 -

Am 19. Mai Morgens stirbt das Thier; Körpergewicht 2,120 kg; Gewicht der zurückgelassenen Niere 12,8 g.

Experiment, begonnen am 28. Mai 1894.

Kräftiger Hund von 8 kg Gewicht. Normale Durchschnittsmenge des Harns in 24 Stunden 450 ccm; specifisches Gewicht 1010—1012, Harnstoff 4,6 g. Am 28. Mai wurde die rechtsseitige Nephrectomie vorgenommen; Gewicht der exstirpirten Niere 23,5 g.

Datum	Menge des aufgefangenen Harns	Spec. Gew.	Reaction	Totalmenge des Harnstoffs
29. Mai	250 ccm	1025	stark sauer	3,2 g
30. -	200 -	1030	- -	3 -
31. -	120 -	1040	- -	2,7 -
1. Juni	110 -	1045	- -	2,8 -
2. -	95 -	1050	- -	2,7 -
3. -	70 -	1050	- -	2,2 -
4. -	100 -	1040	- -	2,3 -
5. -	120 -	1040	- -	2,2 -

Am 5. Juni Morgens wird das Thier durch Blutentleerung getödtet. Körpergewicht 5,500 kg; Gewicht der zurückgelassenen Niere 23,5 g.

Auf diese Weise hatte ich auch, abgesehen von den Fällen, in denen sich Nephritis eingestellt hatte, eine ziemliche Anzahl von Nieren nephrectomisirter Thiere gesammelt, bei denen die uropoetische Function durch die acute Inanition bedeutend herabgemindert, fast auf die Hälfte reducirt worden war.

Von allen diesen Nieren habe ich verschiedene Theile untersucht, da von Golgi wahrgenommen wurde, dass die Erscheinungen der Hyperplasie sich nicht gleichmässig im ganzen Nierenparenchym entfalten. Zur Härtung bediente ich mich, wie bei den anderen histologischen Untersuchungen, fast ausschliesslich entweder der Foà'schen oder der Zenker'schen Mischung, um einer guten Erhaltung der karyokinetischen Figuren und des Zellkörpers sicher zu sein. Ich untersuchte eine grosse Anzahl von Schnitten von jedem einzelnen Stücke, und zwar wiederholt, um sicher zu sein, dass ich das ganze Präparat durchgesehen hatte.

Das Resultat dieser Untersuchungen war, dass bei den Thieren, bei denen keine oder nur eine leichte Nephritis bestand, und zwar sowohl bei Thieren, die nach wenigen Tagen erlagen, als bei jenen, die länger (9 bis 10 Tage) lebten, Mitosen fehlten.

Wenn also durch die Inanition die auszuscheidenden Stoffe bedeutend vermindert werden, genügt die zurückgelassene Niere zur Verrichtung dieser Function und dieselbe weist keine Erscheinungen von Hyperplasie auf.

Ich verhehle mir übrigens nicht, dass man diesem Befunde auf den ersten Blick eine andere Deutung geben könnte. Man könnte nemlich meinen, dass zwar die Nierenelemente nach der Nephrectomie entweder durch die gesteigerte Blutcirculation oder durch die Zunahme des vermeintlichen neurotrophischen Reizes, oder auch, um der Anschauung Brown-Sequard's zu folgen, dadurch, dass in der einen zurückgelassenen Niere eine vermehrte Absonderung jener Substanz erfolge, welche die Niere dann als Produkt einer inneren Secretion an's Blut abtrete, zur Hyperplasie angeregt werden, dass aber die Hyperplasie nur deshalb nicht erfolgen könne, weil im Hungerzustande das Blut

nicht Nahrungsstoffe genug enthalte, um die Niere derart versorgen zu können, dass die Zellen nicht nur zu leben, sondern auch zu wuchern vermögen.

Dieser Deutung widersprechen jedoch die Untersuchungen Morpurgo's¹⁾, aus denen hervorgeht, dass die Drüsenzellen auch im Inanitionszustande ihr physiologisches Regenerationsvermögen bewahren, ja experimentell zu grösserer Regenerationsthätigkeit angeregt werden, so dass stabile Elemente, wie es die Leberzellen sind, wenn sie durch eine Zerstörungsursache (im Falle Morpurgo's war es eine Wunde) zur Wucherung angeregt werden, Zellentheilung zwecks Wiederersatzes des Zerstörten aufweisen. Man könnte einwerfen, dass wenn dieses für die Leber richtig ist, damit noch nicht gesagt sei, dass es mit absoluter Gewissheit auch für die Niere gelte, und dass ausserdem die Bedingungen der Reparationsvorgänge nicht identisch seien mit jenen der compensatorischen Hypertrophie. Dass dieser Unterschied ein bedeutender ist, geht aus einigen Untersuchungen Ribbert's²⁾ hervor, nach denen ein Organ um so weniger Erscheinungen von compensatorischer Hypertrophie aufweist, je mehr Neigung es zu ausgedehnten Regenerationsvorgängen hat. Ribbert bezieht sich hier auf die Speicheldrüsen, die leicht Regenerationen und schwer compensatorische Hypertrophie aufweisen, und auf die Nieren, die umgekehrt sehr zur compensatorischen Hypertrophie neigen und nur unfruchtbare Regenerationsversuche aufweisen. Er erklärt diesen Unterschied dadurch, dass bei der Speicheldrüse die Regeneration durch Vermehrung und nachfolgende Differenzirung des Epithels der Ausführungsgänge erfolgt, während die eigentlichen Acinuszellen kein oder nur geringes Wucherungsvermögen besitzen; wohingegen bei der Niere die Zellen der Secretionskanälchen Wucherungsthätigkeit aufweisen, wenn sie z. B. durch übermässige Functionsthätigkeit gereizt werden, während die Epithelien der Ausführungsgänge

¹⁾ Morpurgo, Sul processo fisiologico di neoformazione cellulare durante la inanizione acuta dell'organismo. Archivio per le scienze med. 1888. vol. XII.

²⁾ Ribbert, Beiträge zur compensatorischen Hypertrophie und zur Regeneration. Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen. Bd. I. 1895.

kanälchen sich nicht in Absonderungsepithelien zu modificiren vermögen.

Zur Lösung dieser Zweifel dienten mir die nephrectomisirten und hungernden Thiere bei denen Nephritis entstanden war, und unter diesen besonders die 8—9 Tage nach der Nephrectomie mit Nephritis gestorbenen Hunde.

Wie aus dem weiter oben Gesagten hervorgeht, war bei diesen Thieren der Reiz- und Entzündungszustand der bei der Nephrectomie zurückgelassenen Niere ein verschiedengradiger. Nun wohl, in den Fällen, in denen die Veränderung auf einige Harnkanälchenstrecken mit degenerirtem Epithel und auf die Anwesenheit spärlicher hyaliner Cylinder in diesen Harnkanälchen beschränkt war, fehlten die Mitosen entweder gänzlich oder waren nur in ganz unbedeutender Zahl vorhanden; in den Fällen dagegen, in denen die Degeneration der Epithelien sehr diffus war und hyaline und granulöse Cylinder in grosser Menge vorkamen, zumal wenn die Anwesenheit bedeutender Mengen von Epithelcylindern oder von, viele Kerne oder Chromatinhäufen enthaltenden, granulösen Cylindern auf eine ausgedehnte Zerstörung von Drüsenelementen hindeutete, waren die Mitosen sehr zahlreich, und zwar war deren Zahl und Verbreitung in den verschiedenen Regionen der Secretionskanälchen proportional dem hohen Grade und der Diffusion des Entzündungsprozesses.

Dies thut dar, dass wenn ein genügend starker Reiz besteht, welcher in meinem Falle ein Entzündungsreiz war, das Nierenepithel, trotz der Inanition, wucherungsfähig ist.

Bei meinen Voruntersuchungen, bei denen ich bestätigt fand, was bereits von den genannten Forschern beobachtet worden war, constatirte ich, dass nephrectomisirte und normal ernährte Thiere schon nach wenigen (4—5) Tagen Mitosen in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen aufweisen, ganz abgesehen von den phlogistischen Erscheinungen, die in diesen ebenfalls bisweilen auftreten (wie bereits Golgi beobachtet hatte). Bei nephrectomisirten und hungernden Thieren dagegen, bei denen die uropoetische Function herabgemindert ist, weisen die Nierenepithelien, wenn keine

Entzündungserscheinungen auftreten, auch nach 9 bis 10 Tagen nicht die geringste Wucherungsthätigkeit auf.

Hiermit glaube ich mich um ein gutes Stück dem experimentellen Nachweis genähert zu haben, dass die compensatorische Hypertrophie der Niere hauptsächlich durch die vermehrte Menge von Harnbestandtheilen, die das allein zurückgebliebene Organ auszuschcheiden hat, bedingt wird.

Durch vermehrte Secretion von Harnbestandtheilen hervorgerufene Hyperplasie der Nierenepithelien.

Wie wir bereits oben gesehen haben, kann die nach Exstirpation einer Niere stattfindende Hypertrophie nicht ohne Weiteres als reine functionelle Hypertrophie gedeutet werden, weil sich nicht auf absolute Weise ausschliessen lässt, dass die Hypertrophie, statt von der vermehrten Thätigkeit der Nierenzellen, von anderen Ursachen, wie z. B. von vasomotorischen Veränderungen, die nach Exstirpation einer Niere in der zurück gebliebenen auftreten, abhängt. Es handelte sich also darum, die Thätigkeit der Nierenparenchymzellen bedeutend zu steigern, ohne zur Exstirpation einer Niere oder Abtragung eines Theiles derselben zu greifen. Und eben dieses suchte ich durch die Experimente, über die ich jetzt berichten werde, zu erzielen.

Ich musste also beide Nieren an ihrer Stelle und unberührt lassen, aber deren Functionsthätigkeit, immer nur im physiologischen Sinne, bedeutend steigern.

Um dieses zu erreichen, hatte ich zuerst daran gedacht, in das Blut eines ausgewachsenen und gesunden Thieres eine der normalerweise ausgeschiedenen nahezu gleiche Menge Harnstoff einzuführen, und zwar war ich dabei von der Erwägung ausgegangen, dass der Harnstoff den Hauptbestandtheil des Harns ausmacht. Ich musste jedoch bald hiervon absehen, weil erstens der injicirte Harnstoff mit grosser Schnelligkeit ausgeschieden wird und deshalb nicht jene dauernde Wirkung ausübt, wie sie erforderlich ist, um die Lebensbedingungen der Nierenepithelien zu modificiren, und zweitens weil, wenn man auch von einer möglichen inneren Secretion der Nieren absehen und nur auf ihre uropoetische Function, welche allein bis jetzt mit Sicherheit er-

kannt ist, Gewicht legen wollte, das Produkt dieser Function nicht nur Wasser und Harnstoff ist. Man könnte nun meinen, dass sich der Zweck durch Injectionen von Harn erreichen liesse, der, wenn aseptisch aufgefangen und mit allen aseptischen Vorsichtsmaassregeln injicirt, innerhalb gewisser Grenzen nicht toxisch zu sein scheint. Aber ohne zu erörtern, welches die Harnsubstanzen sind, die nicht einfach dem Blute entnommen, sondern vom Nierenepithel bearbeitet und mehr oder weniger tief verändert werden, steht es fest, dass die Niere kein unthätiger Filter ist, dass mit einem Worte in dem in die Nieren gelangenden Blute sich kein wirklicher, schon vollständig zubereiteter Harn findet. Harninjectionen konnten also keine sicheren Resultate geben. Viel geeigneter schien mir hingegen das Experiment: in den Blutstrom eines normalen ausgewachsenen Thieres Blut von einem beider Nieren beraubten Thiere der gleichen Gattung einzuführen, Blut, das also schon 24 Stunden nach der Nephrectomie die von den Nieren zu verarbeitenden Stoffe in übergrosser Menge enthält.

Wir sahen, dass nach einseitiger Nephrectomie die zurückgelassene Niere täglich fast die gleiche Menge und Qualität Harn ausscheidet, die vorher beide Nieren ausgeschieden hatten; sie muss also noch einmal so viel arbeiten. Damit dies geschehe, muss natürlich in dem Organ täglich noch einmal so viel Blut circuliren als vorher in demselben circuirte, denn aus dem Blute rühren die Stoffe her, die, von der Niere mehr oder weniger modificirt, den Harn ausmachen. Die Niere findet sich deshalb in einem anhaltenden hyperämischen Zustand (Cohnheim, Ribbert, Ziegler u. s. w.). Um nun in den beiden gesunden und in situ gelassenen Nieren eine ähnliche Bedingung herzustellen, wie die, in welcher die sich bei einseitiger Nephrectomie zurückgelassene Niere befindet, müsste man in den Kreislauf des Experimentthieres eine der Gesamtmasse seines Blutes annähernd gleiche Menge Blut einführen; dieses Experiment könnte jedoch, wie leicht begreiflich, zu keinem guten Resultat führen, und zwar aus vielen Gründen. Auf diese Weise erhielt man einen sehr bedeutenden plethorischen Zustand mit allen seinen Folgen, die, wie bekannt, eine schlimme Rückwirkung auf den ganzen Organismus und besonders auch auf die Niere haben.

Vor Allem würde eine schnelle Wasserausscheidung stattfinden und bald auch der Zerfall grosser Mengen rother Blutkörperchen, deren Zerfallprodukte zum Theil sich in den hämatopoetischen Organen ablagern, zum Theil auf dem Wege der Nieren, unter Hervorrufung von schwerer Reizung und Veränderungen in den Absonderungsepithelien, ausgeschieden werden würden. Um so weniger wäre die Plethora zur Hervorrufung von functioneller Hypertrophie in den Nieren am Platze, als der plethorische Zustand mehrere Tage lang erhalten werden müsste, da die compensatorische Hypertrophie der Niere auch im Falle von Nephrectomie erst einige Tage nach Exstirpation der anderen Niere ihren Anfang nimmt. Und vermuthlich würde kein Thier eine solche Behandlung aushalten. Andererseits sind wir auf Grund der vielen über die Wirkung der Hyperämie auf die Zellwucherung gemachten Untersuchungen zu der Annahme berechtigt, dass auch in unserem Falle der hyperämische Zustand der Niere nur eine untergeordnete Bedeutung habe gegenüber anderen Bedingungen und namentlich dem Reize gegenüber, welchen die Substanzen, die von der Niere zur Bildung des Harns bearbeitet und ausgeschieden werden müssen, auf die Drüsenzellen ausüben. Es handelte sich also darum, festzustellen, ob auch ohne das Hinzutreten der Hyperämie, die gesteigerte Harnbereitungsthätigkeit genüge, um in den Nieren Hyperplasie der Secretionszellen hervorzurufen. Das Problem war sicherlich nicht so leicht zu lösen; der beste Weg schien mir der, dem Thiere die Hälfte seines Blutes zu entziehen und dieselbe durch die gleiche Menge Blut von einem beider Nieren beraubten Thiere zu ersetzen.

Zu meinen vorhergehenden Experimenten hatte ich Meer-schweinchen, Kaninchen und Hunde verwenden können, aber zu diesen konnten mir nur Hunde dienen. Ich musste in der That Thiere einer und derselben Gattung haben, die vollständig ausgewachsen waren und ein sehr verschiedenes Gewicht hatten; denn um ein Resultat zu erhalten, musste ich in den Kreislauf eines normalen ausgewachsenen Thieres mehrere Tage hinter einander eine bedeutende Menge Blut von nephrectomisirtem Thiere einführen können. Dies erscheint ganz natürlich, denn bei einseitiger Nephrectomie findet sich die zurückgelassene Niere sogleich unter dem Einfluss einer verdoppelten Functionsthätigkeit

und aus meinen Voruntersuchungen ging hervor, dass bei der Nephrectomie die allein zurückgebliebene Niere von Anfang an die gleiche Menge Harn und Harnstoff ausscheidet, die vorher beide Nieren ausgeschieden hatten. Um mich nun möglichst den Bedingungen, die bei der einseitigen Nephrectomie bestehen, zu nähern, musste ich bei meinen Experimentthieren einen Harn erhalten, der von den ersten Tagen an ungefähr doppelt so viel Harnstoff enthielt als im Durchschnitt unter normalen Verhältnissen.

Ein der Nieren beraubter Hund lebt gewöhnlich 3—4 Tage, mitunter auch länger; so lange lebt das nephrectomisirte Thier jedoch nur, wenn es gut gehalten und keinen weiteren Operationen unterworfen wird, und ausserdem ist am letzten Lebenstage die Herzthätigkeit so herabgemindert, dass sich nicht einmal aus der Carotis eine bedeutende Menge Blut erhalten lässt. Bei meinen Experimenten musste ich also in Rechnung ziehen, dass ich die nephrectomisirten Hunde nicht länger als zwei Tage ausnutzen konnte, da bei diesen Thieren die durch das Fehlen der Nierenfunction verursachten Bedingungen durch einen gewissen Grad von Anämie, sowie dadurch, dass sie eine Zeit lang gebunden auf dem Operationstisch gehalten werden mussten, verschlimmert wurden.

Das bequemste Verfahren bei solchen Transfusionen wäre ohne Zweifel, das Blut des nephrectomisirten Thieres aseptisch aufzufangen, es zu defibriniren und dann dem anderen Thiere in eine Vene oder in's Peritonäum zu injiciren, und Anfangs befolgte ich auch dieses Verfahren; aber bald gab ich es auf, bedenkend, dass chemische Bestandtheile, die durch die Niere ausgeschieden werden müssten in dem Gerinnsel zurückgehalten werden könnten und dass ausserdem das Blut, das ich auf diese Weise einführte, nicht als vollkommen normales betrachtet werden konnte. Durch das Schlagen wird ein Theil der morphologischen Elemente und besonders die Blutplättchen zerstört und verändert und die Produkte dieser Zerstörung, in den Blutstrom eingeführt, können in den Nieren Reizungen hervorrufen, die natürlich vollständig unabhängig sind von den Harnbestandtheilen, deren Wirkung ich doch eben studiren wollte. Ich zog deshalb sehr bald die directe Transfusion von Arterie zu Vene vor und

hielt es für nothwendig, — wie ich schon weiter oben sagte, um eine unnöthige Complication, wie es die Plethora ist, zu vermeiden — eine der einzuführenden annähernd gleiche Menge Blut vor der Transfusion zu entziehen.

Ich wählte also einen kleinen ausgewachsenen Hund, entzog demselben durch Oeffnung einer Arterie etwa die Hälfte seiner Blutmasse und führte ihm dann eben so viel Blut von einem grossen, einen oder zwei Tage vorher nephrectomisirten Hund durch eine Vene zu.

Um die einzuführende Blutmenge richtig abschätzen zu können, legte ich den kleinen Hund auf eine Waage, die neben dem Tische stand, auf welchem der grosse Hund gebunden lag, wog den kleinen Hund vor und nach der Blutentziehung, stellte dann wieder das ursprüngliche Gewicht des kleinen Hundes auf die Waagschale und führte, nachdem ich die Arterie des grossen Hundes mit der Vene des kleinen in Verbindung gebracht hatte, so lange Blut in letztere ein bis die Waage in's Gleichgewicht kam.

Bei dem ersten dieser Experimente nahm ich die Transfusion 5—6 Tage hinter einander täglich 1mal vor, da in der bei einseitiger Nephrectomie zurückgelassenen Niere die Zeichen der hyperplastischen Reaction erst nach so vielen Tagen deutlich auftraten. Bei diesen meinen Thieren that mir jedoch schon die Analyse des Harns kund, dass die Thätigkeit der Nieren keine bedeutende Zunahme erfahren hatte. Ich nahm nun die Transfusion 2mal täglich vor, aber auch jetzt war die Stickstoffmenge, die ich im Harn antraf, weder constant noch genügend vermehrt, während sie, um auf beweiskräftige Befunde hoffen zu können, etwa das Doppelte der normalen Menge hätte erreichen müssen. Noch mehr als 2mal täglich Transfusionen vorzunehmen, daran konnte ich nicht denken, weil dieselben ziemlich viel Zeit in Anspruch nehmen und ich doch, wollte ich nachher keine Complicationen bei meinen Befunden haben, den Thieren etwas Ruhe lassen musste. Ich schlug also folgendes Verfahren ein: sobald ich eine Transfusion vollzogen hatte, entzog ich dem kleinen Thiere nochmals die Hälfte der Blutmasse und führte darauf gleich eine zweite Transfusion aus. Da ich diese Operation zweimal täglich vornahm, führte ich natürlich eine

grosse Menge Blut von dem nephrectomisirten Thiere in den Kreislauf des normalen Thieres ein.

Wir kommen nun zu den Resultaten dieser Experimente. Es wäre, glaube ich, vollkommen unnütz, wenn ich hier das ganze Protocoll meiner Untersuchungen mittheilen wollte, da die wesentlichen Resultate derselben vollständig mit einander übereinstimmen. Ich theile hier deshalb als Beispiel nur eines von den letzten Experimenten mit, nemlich von jenen, deren Resultate, da ich viele und reichliche Transfusionen vorgenommen hatte, demonstrativer sind.

Experiment, begonnen am 29. April 1895.

Ausgewachsener Hund von 4 kg Gewicht. Die Blutmasse desselben wurde auf etwa $\frac{1}{12}$ des Körpergewichts, also auf etwa 340 g berechnet. Es wurden deshalb zuerst 170 g Blut extrahirt und dann eben so viel Blut vom nephrectomisirten Thier eingeführt. Bei den doppelten Transfusionen wurden gleich darauf wieder 170 g extrahirt und durch 170 g Blut vom anderen Thier ersetzt.

Datum	Transfusionen	Menge des auf- gefangenen Harns ccm	Spec. Gew.	Reaction	Totalmenge des Harnstoffs g
29. April	{ Morgens doppelte Transf. }	210	1020	sauer	2,67
	{ Nachm. - - - }				
30. -	{ Morgens - - - }	190	1026	-	5,30
	{ Nachm. einfache - - }				
1. Mai	{ Morgens doppelte - - }	180	1025	-	4,60
	{ Nachm. einfache - - }				
2. -	{ Morgens doppelte - - }	220	1022	-	4,80
	{ Nachm. einfache - - }				
3. -	{ Morgens doppelte - - }	310	1015	-	5,20
	{ Nachm. einfache - - }				
4. -	{ Morgens einfache - - }	Die Bestimmung konnte nicht vorgenommen werden, weil der Harn unreinigt war.			
	{ Nachm. doppelte - - }				
5. -	{ Morgens einfache - - }	270	1017	sauer	4,90
	{ Nachm. doppelte - - }				

Am 6. Mai Morgens wurde das Thier durch Blutentleerung getödtet; Gewicht jeder Niere 15,5 g.

An den Tagen also, an denen dem Thiere Blut vom nephrectomisirten Hunde zugeführt wurde, zeigte der Harn eine bedeutende Zunahme in der Harnstoffmenge, eine Zunahme, die einige Male

das Doppelte und mehr der ursprünglichen Durchschnittsmenge, die ich auf 2,50 g berechnet hatte, erreichte. Es war mir also gelungen die Functionsthätigkeit der Nieren bei gesunden Thieren fast um das Doppelte zu steigern, ohne dass die Nieren irgend welchen Schaden dadurch erlitten hätten, denn, wie aus den Harnanalysen hervorging, blieb der Harn bei allen Thieren dieser Experimentreihe stets normal und wies nie Eiweiss, Blut oder anomalen Satz auf.

Es waren im Ganzen 8 Thiere, die ich dieser Behandlung unterwarf: bei zweien derselben führte ich 5—6 Tage hinter einander eine einfache Transfusion aus, bei einem nahm ich 2 Tage hinter einander eine einfache und dann 3 weitere Tage zwei Transfusionen täglich vor, bei zweien 5 Tage hinter einander täglich eine doppelte, und bei den letzten 3 endlich 5—7 Tage hinter einander täglich eine einfache und eine doppelte Transfusion. Ich glaube somit eine ziemliche Anzahl von Experimenten ausgeführt zu haben, um so mehr als es sehr langwierige Experimente sind, und dürfte ihre Zahl wohl genügen, um Schlüsse daraus zu ziehen.

Die wie gewöhnlich in Foà'scher oder Zenker'scher Mischung gehärteten Nieren zerlegte ich zur mikroskopischen Untersuchung in gleich dicke Schnitte und untersuchte von jeder Niere mehrere Portionen.

Im Allgemeinen wiesen die Nieren dieser Thiere ein gut erhaltenes Epithel auf und erschienen bei oberflächlicher Betrachtung normal; bei aufmerksamer Betrachtung jedoch und bei Durchsicht vieler, verschiedenen Regionen des Organs entnommener Schnitte konnte man in einigen Harnkanälchen ein feinkörniges Exsudat, sowie auch einige hyaline Cylinder wahrnehmen.

In einem Falle wurden ausser obigen Erscheinungen auch spärliche Exsudate in dem Glomerulihohlraum und einige kleine kleinzellige Infiltrationsheerde, besonders um eine Cystektasie herum, angetroffen. Im Allgemeinen waren aber diese Entzündungsreizerscheinungen sehr beschränkt und von geringem Belang, durchaus nicht derartige, dass sie eine Nephritisdiagnose oder gar die vorhandenen Wucherungserscheinungen hätten rechtfertigen können.

Uebrigens darf das Vorhandensein dieser Reizerscheinungen nicht Wunder nehmen, auch wenn man sie nicht auf die Wirkung der Zunahme der Harnbestandtheile zurückführen will. Denn, wenn wir in den Blutstrom eines gesunden Thieres Blut von einem nephrectomisirten Thiere bringen, führen wir mit diesem nicht nur die Stoffe ein, die zur Bildung des Harns von den Nieren bearbeitet werden müssen, sondern auch aus der veränderten metabolischen Thätigkeit der Zellen (eine Veränderung, die bei einem der Harnsecretion beraubten Thiere nothwendigerweise erfolgen muss) hervorgegangene Rückbildungsstoffe. Eine andere Quelle von reizenden Substanzen, die bei ihrer Ausscheidung einen Einfluss auf die Nieren ausüben können, sind die phlogistischen Erscheinungen, die trotz aller aseptischen Vorsichtsmaassregeln an der Stelle entstehen, an welcher täglich mehrere Male die zur Ausführung der Transfusionen erforderlichen Wunden und Gewebsverletzungen practicirt werden. Diese localen Entzündungserscheinungen waren bei meinen Thieren stets ganz geringfügige und führten nie zur Eiterung, wie denn übrigens auch die Erscheinungen von Nierenentzündung ganz leichte waren.

Ich sagte oben, die Entzündungsreizerscheinungen seien nie derartige gewesen, dass sie die Wucherung der Nierenepithelien rechtfertigen konnten; zum Beweise dieser meiner Behauptung kann ich darauf hinweisen, dass ich vielleicht noch schwerere und diffusere Entzündungserscheinungen in den Nieren von an blosser Inanition gestorbenen Thieren sowie in der zurückgebliebenen Niere von nephrectomisirten und ebenfalls an Hunger zu Grunde gegangenen Thieren antraf, und in diesen Fällen bestanden, wie ich schon sagte, nur ganz unbedeutende Zeichen von Zellenwucherung.

Bei den Thieren meiner letzten Experimentreihe hingegen waren die Erscheinungen von Zellenwucherung in den Secretionskanälchen ganz bedeutende. Constant fand ich eine ziemlich grosse Zahl von Mitosen; am häufigsten waren, wie gewöhnlich, die Aequatorialplattenfiguren, doch kamen auch auf Theilung des Zellkörpers hindeutende Doppelsternfiguren vor, welche mich mit Sicherheit erkennen liessen, dass die karyokinetischen Bewegungen den Zweck der Zellenvermehrung er-

reichten. Diese Mitosen traf ich unregelmässig zerstreut in verschiedenen Zonen der Secretionskanälchen an, sie waren in der Regel zahlreicher im Labyrinth und in den gewundenen Harnkanälchen der Cortex corticis, kamen jedoch constant auch in den Henle'schen Schlingen vor; ja in einem Falle waren sie in diesen letzteren sehr zahlreich, ganz spärlich dagegen in den gewundenen Harnkanälchen. Ob auch in den geraden Harnkanälchen Mitosen vorkamen, kann ich nicht mit Bestimmtheit sagen, da die spärlichen Mitosen, die ich als zu ihnen gehörig hätte ansehen können, sich noch sehr weit oben in denselben fanden, wo das Epithel noch nicht das helle Aussehen und die Cylinderform, die es charakterisiren, angenommen hatte, so dass es sich schwer sagen liess, ob die Mitosen nicht vielmehr einer von jenen Henle'schen Schlingen angehörten, die, wie es häufig geschieht, weit nach unten, fern vom Labyrinth verlaufen. Was ich in einem Falle mit Sicherheit wahrnehmen konnte, war das Vorhandensein von Mitosen im Endothel von Capillaren der Marksubstanz, eine Erscheinung, die, wie Ziegler berichtet¹⁾, von Talley auch bei Hypertrophie der Niere nach Nephrectomie wahrgenommen wurde.

Ferner, und dies ist von grosser Bedeutung, stand die Zahl der beobachteten Mitosen constant und genau in directem Verhältniss zur Menge des vom nephrectomisirten Thiere übergeführten Blutes. So beobachtete ich bei meinen ersten Experimenten, bei denen ich 4—5 Tage hinter einander täglich nur eine einfache Transfusion vornahm, 2—3 Mitosen in jedem 15 μ dicken und etwa $\frac{1}{2}$ qcm Oberfläche aufweisenden Nierenschnitt; wohingegen ich bei den letzten Experimenten, bei denen durch die doppelten und 2mal innerhalb 24 Stunden wiederholten Transfusionen ein grössere Menge Blut eingeführt wurde, derart, dass die Harnstoffmenge das Doppelte der normalen betrug, und bei denen das Thier 6—7 Tage hinter einander dieser Behandlung unterworfen wurde, in Schnitten von gleichen Dimensionen, wie die obigen, 9—12 Mitosen zählte, d. h. fast die gleiche Zahl, die beim Hunde die bei einseitiger Nephrectomie zurückgelassene Niere am 6.—7. Tage aufzuweisen pflegt.

¹⁾ Ziegler, Ueber Ursachen der patholog. Gewebsneubildungen. Festschrift für Virchow. 1891.

Ich bemerkte bereits, dass ich zu diesen Experimenten zwar kleine, aber ausgewachsene Thiere wählte; hier glaube ich darauf aufmerksam machen zu müssen, dass einer der letzten Hunde dieser Experimentreihe, bei welchem die Wucherungserscheinungen in der Niere sehr deutlich auftraten, nicht nur ausgewachsen, sondern sogar alt war, so dass er in vielen Kernen des Nierenepithels jene Krystalle aufwies, die Grandis¹⁾ zuerst beschrieb und bei der Niere und Leber des Hundes eingehend studirte und die er, da er sie nur bei alten Thieren angetroffen hatte, Gerocontinkrystalle nannte.

Endlich habe ich, um einem etwaigen Einwand gegen den Werth dieser Experimente zu begegnen, ähnliche Transfusionen mit Blut von nicht nephrectomisirten Hunden vorgenommen. Dieses that ich, weil es mir — obgleich die Hunde, sowohl die grossen als die kleinen, immer Thiere einer und derselben Gattung sind und ihr Blut somit als einander homogen betrachtet werden kann, — wegen der zwischen ihnen bestehenden bedeutenden Rassenunterschiede nicht unmöglich schien, dass das Blut an und für sich selbst, d. h. auch ohne mit Harnsubstanzen überladen zu sein, eine bedeutende Reizung in den Nieren hervorzurufen vermöge, welche Reizung sich auch in einer Wucherung der Elemente kund thun könnte. Und in der That fand ich in den Nieren der diesem Experiment unterworfenen Thiere stets die Zeichen eines gewissen Grades von Reizung, nemlich granulöses Exsudat in den Harnkanälchen und Glomeruli, einige hyaline Cylinder, etwas trübe Schwellung der Epithelien, einige kleine, kleinzellige Infiltrationsheerde, kurz fast den gleichen Grad von entzündlicher Veränderung, den ich in den Nieren der mit Blut von nephrectomisirten Thieren behandelten Hunde angetroffen hatte, eine Reizung, die auch in diesen Fällen mehr als auf anderes, auf die Resorption von Rückbildungsstoffen, die an den zur Ausführung der Transfusionen verwundeten Stellen aus der Veränderung und Zerstörung von Zellen entstehen, zu-

¹⁾ Grandis, Sur certaines cristaux que l'on trouve dans le noyau des cellules du rein et du foie. Archives ital. de biologie. 1889. T. XII.
— Recherches chimiques et physiologiques sur les cristaux contenus dans le noyau des cellules épatiques. Archives ital. de biologie. 1891. T. XIV.

rückzuführen ist. Aber so zahlreiche Präparate ich auch anfertigte und genau untersuchte, ich fand nur höchst selten Mitosen (alle 2—3 Schnitte eine), d. h. nicht mehr als auch normalerweise in den Nieren ausgewachsener Thiere vorzukommen pflegen [Bizzozero und Vassale¹⁾].

Aus diesen Experimenten geht also hervor, dass sich ohne Nephrectomie und unter Vermeidung der Hyperämie, durch die blosser Vermehrung der chemischen Elemente, die die Niere zu bearbeiten und auszuschcheiden hat, Hyperplasie der Drüsenzellen der Niere erhalten lässt.

Die Resultate meiner vorliegenden Untersuchungen glaube ich wie folgt zusammenfassen zu können:

1. Die einseitige Nephrectomie wird im Allgemeinen von den Thieren gut ertragen. Unmittelbar nach Exstirpation einer Niere vermag die zurückgebliebene Niere die ganze vorher von zwei Nieren verrichtete uropoetische Function zu bewältigen; es entsteht also nie Ansammlung von auszuschcheidenden Harnsubstanzen im Organismus. Doch wird die so in Thätigkeit tretende Reserveausscheidungskraft nur ganz vorübergehend verwendet, denn sehr bald geht die einer verdoppelten Functionsthätigkeit unterworfenen Niere Erscheinungen von compensatorischer Hypertrophie entgegen.

2. Bei der acuten Inanition des Organismus, wenn in Folge derselben die Harnsecretion sehr herabgemindert ist, und die chemischen Harnbestandtheile auf etwa die Hälfte der normalen Durchschnittsmenge reducirt sind, vermag die Nephrectomie keine Erscheinungen von Hyperplasie in der zurückgebliebenen Niere hervorzurufen; obgleich, — wie dies die zahlreichen Mitosen darthun, die auftreten, wenn sich in dieser Niere eine schwere Nephritis entwickelt, — die Epithelien ihr Reproductionsvermögen bewahren.

3. Wird die Nierenfunction durch einen physiologischen Reiz gesteigert, d. h. werden die in situ und unverletzt gelassenen Nieren eines normalen Thieres gezwungen, Blut von einem beider Nieren beraubten Thiere derselben Gattung, das also überreich an Harnsubstanzen ist, zu bearbeiten, so erhält man einen, seine

¹⁾ Bizzozero e Vassale, Op. cit.

normalen chemischen Bestandtheile in (bis aufs Doppelte) vermehrter Menge aufweisenden Harn. Und wird dieser Zustand eine gewisse Zeit lang unterhalten, so erhält man ähnliche Erscheinungen von Hyperplasie der Nierenepithelien, wie sie bei einer bei einseitiger Nephrectomie zurückgelassenen Niere wahrgenommen werden.

Und einen allgemeinen Schluss ziehend, können wir sagen, dass die compensatorische Hypertrophie der Nieren eine entweder gänzlich oder zum Theil von der vermehrten Harnbildungsthätigkeit der Nierenepithelien abhängende Hypertrophie ist.

XV.

Ueber typische und Pseudoregeneration bei Niereninfarkten.

Von Dr. Ch. Thorel,

Prosecutor am städtischen Krankenhaus in Nürnberg.

(Hierzu Taf. II.)

Wird ein kleines arterielles Gefäß in der Niere embolisch verschlossen, so fällt der von dem Gefäß versorgte Gewebsabschnitt, seiner Ernährung beraubt, der Nekrose anheim, es entsteht ein Niereninfarkt.

Bei diesem Prozess gehen in allererster Linie die Epithelien zu Grunde, wie wir denn aus den Untersuchungen von Litten wissen, dass schon eine zweistündige Unterbrechung der Blutzufuhr genügt, um diese empfindlichsten Bestandtheile der Niere zum Absterben zu bringen.

Die weiteren Veränderungen, die ein solcher Infarkt dann erleidet, sind zweierlei Art: einmal erfolgt die Resorption des nekrotisch zerfallenen Gewebes und gleichzeitig wird der Heilungsvorgang dadurch eingeleitet, dass in der Peripherie des Infarktes ein Granulationsgewebe aufspriest, welches sich später in ein gefäßführendes Gewebe umwandelt. Indem nun von allen