

## Die Niere nach Thermonekrose

### Zellkinetische Untersuchungen an Ratten\*

B. Helpap, U. Rodenbusch und V. Grouls

Pathologisches Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. med. P. Gedigk)

#### **The Kidney after Thermonecrosis**

##### **Cell-Kinetical Investigations on Rats**

**Summary.** Histological and autoradiographical studies were performed on the kidneys of rats after local thermonecrosis. The results were compared with those after local cryonecrosis. After thermocoagulation (740°C/4 s) each animal received an i.p. injection of  $^3\text{H}$ -thymidine (2.5  $\mu\text{C}/1\text{ g}$  body weight). The survival times ranged from 12 h to 30 days. In the hematoxylin-eosin stained histological slides morphological changes were assessed and cellular analysis of the granulation tissue was carried out. In stripping film autoradiograms the percentages of radioactively labeled mesenchymal and epithelial cells were determined.

After 12 h thermonecrosis is complete with infiltration of leucocytes and mononuclear cells. By the 5th day widespread granulation tissue develops at the marginal zones of thermonecrosis. Thirty days after thermocoagulation woundhealing is not finished; many active macrophages and fibroblasts are still to be seen in the center of the necrotic area surrounded by a fibrous scar.

Autoradiographically the highest percentages of labeled epithelial and mesenchymal cells are observed on the 2nd postoperative day. Four weeks after thermonecrosis labeling indices are still slightly increased. In contrast to local cryonecrosis or other physical injuries the woundhealing process continues for much longer after thermonecrosis. The cause of the poor resorption of thermonecrotical tissue seems to be the completeness of destruction of the tissue, with, in contrast to cryonecrosis, a very small zone of reparative regeneration.

**Key words:** Thermonecrosis — Woundhealing — Cellular analysis — Cell-kinetic.

---

\* Unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, He-537

For offprints contact: Prof. Dr. med. B. Helpap, Institute of Pathology, University of Bonn, P.O. Box 2120, D-5300 Bonn, Federal Republic of Germany

**Zusammenfassung.** An 36 unbehandelten Wistar-Ratten (189,8 g) wurden histologische und zellkinetische Untersuchungen nach Thermokoagulation der linken Niere (740°C/4 s) nach Injektion von  $^3\text{H}$ -Thymidin (2,5  $\mu\text{C}/1\text{ g}$  Körpergewicht) durchgeführt. Die Überlebenszeiten betrugen 12 h bis 30 Tage. Histologisch wurde das Granulationsgewebe analysiert und autoradiographisch der Prozentsatz radioaktiv-markierter epithelialer und mesenchymaler Zellen bestimmt.

12 h postoperativ findet sich eine scharf abgegrenzte Thermonekrose mit hämorrhagischer Randzone und nephrohydrotischer peripherer Zone. Polymorphkernige Leukocyten überwiegen in den ersten 3 Tagen. Danach entwickelt sich ein fibroblasten-, makrophagen-, monocytenreiches Granulationsgewebe im resorptiv-reparativen Stadium. Nach 4 Wochen ist noch ein aktives Granulationsgewebe mit randständiger Vernarbungstendenz erkennbar. Autoradiographisch sind am 2. postoperativen Versuchstag die höchsten Markierungsindices mesenchymaler und epithelialer Zellen meßbar. Nach 4 Wochen sind diese noch nicht auf die Kontrollwerte zurückgekehrt.

Im Gegensatz zu lokalen Kälteschädigung verzögert somit die Thermonekrose die Wundheilung. Die Ursache ist im Vergleich zu anderen Schädigungsarten in der intensiveren und offenbar vollständigen cellulären und geweblichen Destruktion bei relativ schlechter Resorption karbonisierten Gewebes zu sehen. Nach Exzision hitzeokoagulierten Gewebes verläuft die Wundheilung ähnlich wie nach Kryonekrose komplikationslos und rasch.

## A. Einleitung

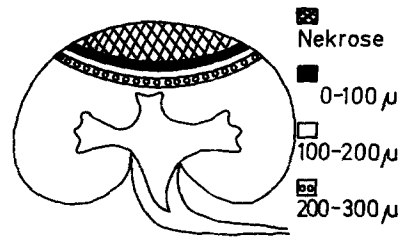
Die morphologische Diagnostik von Erkrankungen der verschiedensten Organe ist auf ausreichendes bioptisches Material angewiesen, das entweder durch Nadelbiopsien, Keilexcisionen oder auch Polresektionen gewonnen wird. Bei den Gewebsementnahmen werden je nach der angewandten Technik mechanische, Hitze- oder Kälte-Läsionen am Parenchym innerer Organe gesetzt. Dabei wird davon ausgegangen, daß nach diesen Gewebsementnahmen eine komplikationslose Wundheilung erfolgt. Diese in der klinischen Medizin täglich angewandten Verfahren sind in ihren Folgeerscheinungen z.T. ausführlich histologisch beurteilt worden, exakte Studien über die zeitlichen Abläufe sowie über die zellkinetischen Aspekte der Wundheilungsvorgänge liegen in der Literatur nur spärlich vor. In jüngster Zeit sind lediglich zeitabhängige Untersuchungen an der Niere nach lokaler Vereisung (Buss, 1969; Breining et al., 1970) sowie im eigenen Arbeitskreis zellkinetische Studien (Helpap et al., 1974) durchgeführt worden.

Im folgenden soll nun über histologische und zellkinetisch-autoradiographische Untersuchungen an Rattennieren nach lokaler Thermokoagulation berichtet werden.

## B. Material und Methodik

### 1. Tiermaterial

Für die Untersuchungen wurden 36 nicht vorbehandelte, mit Standardfutter ernährte, weibliche Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 189,8 g benutzt.



**Abb. 1.** Schematische Darstellung der Thermonekrose an der Rattenniere mit zonaler Aufteilung der ausgewerteten Parenchymzonen

## 2. Durchführung der Versuche

Es wurden Versuchsgruppen von je 3 Tieren gebildet. In Äthernarkose wurde die Bauchhöhle eröffnet und an der Konvexität der linken Niere auf einer Fläche von 0,3 qcm eine Thermonekrose (740°C/4 s) gesetzt. Danach erfolgte schichtweiser Verschluss der Bauchdecke mit Catgut und Seide.

## 3. Radioaktive Markierung

Eine Stunde vor der Tötung erhielten die operierten Tiere sowie 4 unbehandelte Kontrolltiere eine intraperitoneale Injektion von durchschnittlich 2,5 µC  $^3\text{H}$ -Thymidin pro 1 g Körpergewicht (spezifische Aktivität 20 C/mMol, NEN Chemicals, Boston, Mass., USA). Die Überlebenszeiten der Tiere nach der Thermonekrose betrugen 12, 24 und 36 h sowie 2, 3, 5, 7, 10, 14, 20 und 30 Tage.

## 4. Histologische Verarbeitung und Autoradiographie

Nach Dekapitation der Tiere in Äthernarkose wurden die thermokoagulierten Nieren sowie alle übrigen inneren Organe entnommen und in 4% Formalin unter Zusatz von inaktivem Thymidin (0,1 mg pro 1 ml) bei 4°C im Eisschrank für 48 h fixiert. Von dem in Paraffin eingebetteten Material wurden ca. 3 µm dicke Schnittpräparate angefertigt und für die histologische Diagnostik mit Hämatoxylin-Eosin, PAS, van Gieson und Masson-Goldner-Trichrom gefärbt.

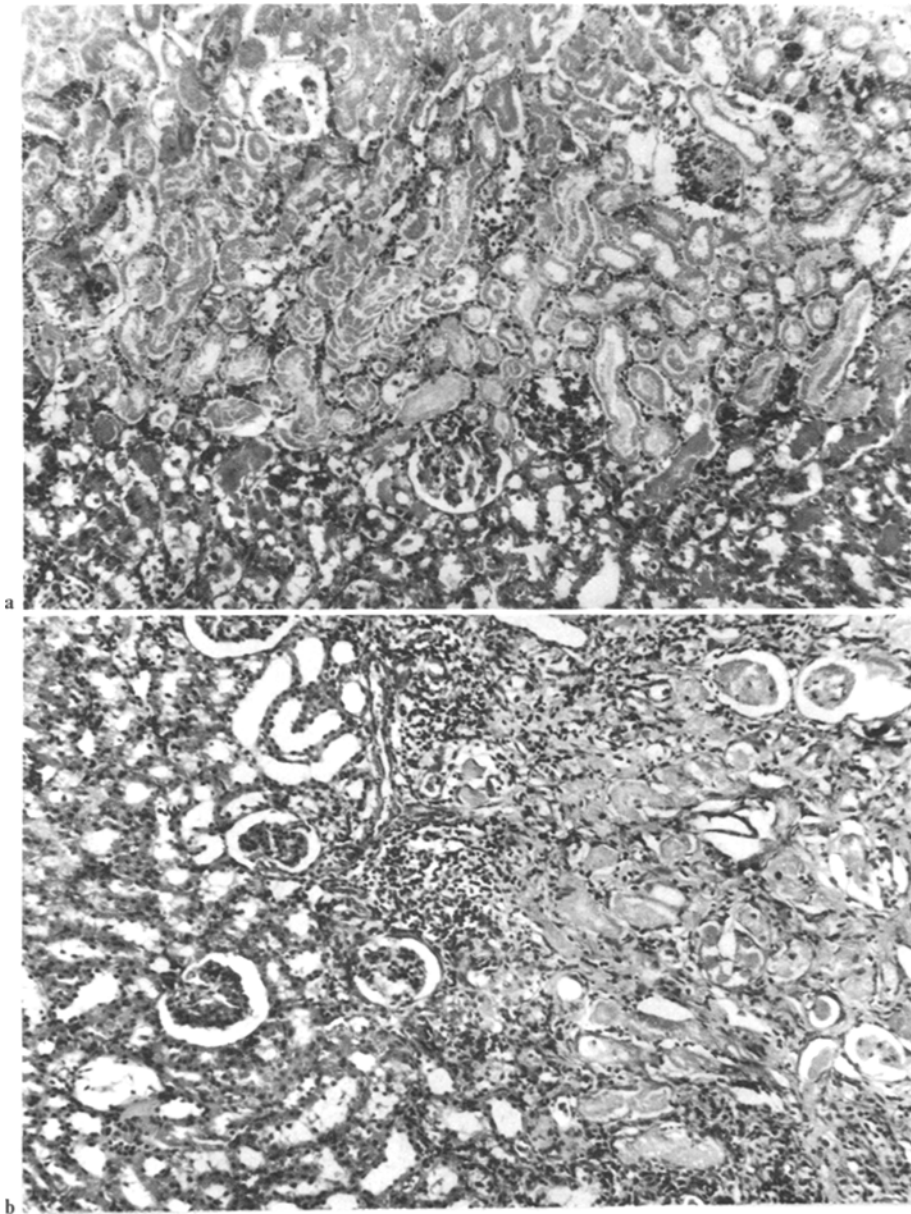
Von entparaffinierten und mit Chromalaungelatine benetzten Schnittpräparaten wurden Strip-film-Autoradiogramme hergestellt (AR-10 Kodak, Stuttgart). Die Expositionszeit bei 4°C betrug 22 Tage. Nach Entwicklung und Fixierung wurden die Autoradiogramme in saurem Hämalaun nach Mayer gefärbt.

*Autoradiographisch* wurden im Granulationsgewebe die Prozentsätze radioaktiv markierter Fibroblasten sowie in den Parenchymrandzonen von der Thermonekrose zum erhaltenen Gewebe in Entfernungen von 0–100 µm, von 100–200 µm und von 200–300 µm, die Prozentsätze radioaktiv markierter Tubulusepithelien und interstitieller Zellen gemessen (Markierungsindices, Abb. 1). Ferner wurden die Markierungsindices der epithelialen und mesenchymalen Zellen in der kontralateralen, nicht geschädigten Niere und in nicht hitzegeschädigten Parenchymzonen der unilateralen Niere erhoben. Zellkerne, die mehr als 5 Silberkörner aufwiesen, wurden als radioaktiv markiert betrachtet. Der Background betrug 1–2 Silberkörner. Die in den Kurven aufgeführten Punkte entsprechen jeweils Gesamtzellzahlen von 9000–10000. Die Standardabweichung wurde mit  $2\sigma=95\%$  prozentiger Wahrscheinlichkeit angegeben.

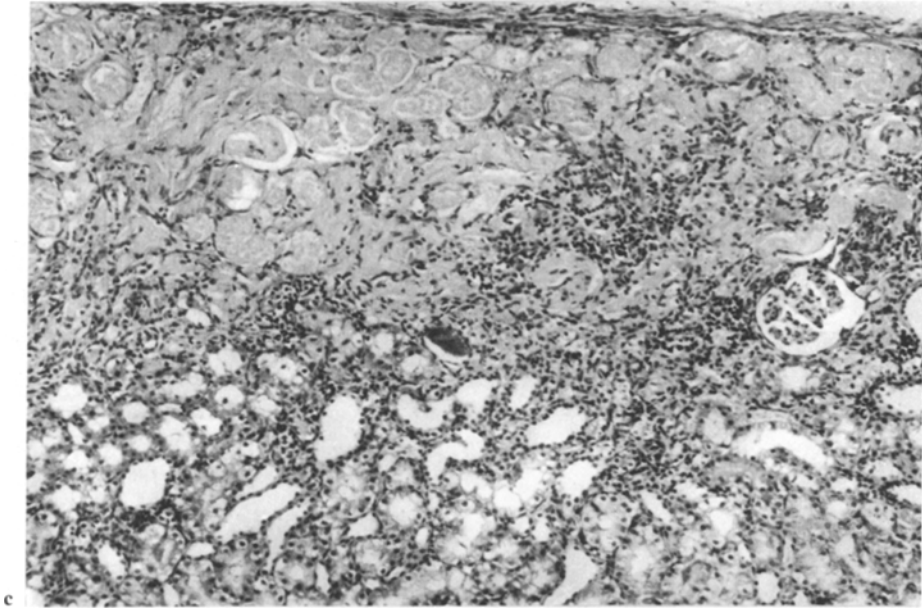
## C. Ergebnisse

### 1. Makroskopischer Befund

Unmittelbar nach Einwirkung einer Temperatur von 740°C über 3–4 s bildet sich eine scharf begrenzte Schädigungszone aus. Im Zentrum ist das Gewebe



**Abb. 2.** **a** 24 h nach Hitzeoagulation: segmentartige Durchsetzung thermonekrotischer Bezirke und intertubulärer Räume mit polymorphkernigen Leukozyten und mononukleären Zellelementen. **b** 14 Tage nach Hitzeoagulation: reichlich mononukleäre Zellinfiltrate im Bereich der Übergangszone zwischen erhaltenem Nierenparenchym und hyalinisiertem, ehemals nekrotischen Bezirk mit bindegewebiger Durchsetzung. **c** 30 Tage nach Hitzeoagulation: noch hyalinisierte, alte Nekrosereiste erkennbar mit randständiger Bindegewebeinsprossung, herdförmiger rundzelliger Durchsetzung und narbig verbreiteter Kapsel. Vergrößerung 122  $\times$ , Hämatoxylin-Eosinfärbung



etwas eingesunken und grauschwarz, an den Rändern grauweiß gefärbt. Ein bis zwei Stunden später hat sich eine keilförmige Nekrose ausgebildet, und die periphere, grauweiße Zone wird von einem rotbraunen, hyperämischen Randbezirk umsäumt. In der Regel reichen die Gewebsschädigungen bis an das äußere Mark heran.

Nach mehr als 5 Tagen hat sich der thermokoagulierte Bezirk in ein zunächst bröckliges, dann derbes, grauweißes Gewebe umgewandelt, wobei im Bereich des direkten Kontaktes mit der Thermosonde noch schwärzliche Auflagerungen erkennbar sind. Nach 4 Wochen ist ein eingesunkener, grauweißer, im Zentrum zum Teil noch grauschwärzlicher, narbiger Bezirk vorhanden, der mit dem umgebenden Fettgewebe verwachsen ist.

## 2. Mikroskopischer Befund

Nach 12 h liegt eine vollständige, scharf begrenzte Nekrose von durchschnittlich 0,9 cm Breite vor, die bis 0,2 cm tief in das äußere Mark hineinreicht. An der Oberfläche sind von polymorphkernigen Leukocyten durchsetzte Kapselreste erkennbar. Glomeruläre und tubuläre Strukturen sind noch gut voneinander abgrenzbar und ihre Basalmembranen weitgehend erhalten. In den intratubulären und mesangialen Räumen sind vornehmlich polymorphkernige Leukocyten sowie vereinzelte Monocyten vorhanden.

Nach 24 h (Abb. 2a) hat die Zahl der mononukleären Zellen zugenommen und die typische zonale Gliederung der Nekrose mit Ausbildung eines haemorrhagischen Saumes und fortschreitender Nephrophydrose ist deutlich ausgeprägt.

In den Lichtungen größerer Gefäße erkennt man reichlich polymorphkernige Leukocyten, die stellenweise in das Interstitium immigrieren.

Nach 36–48 h treten randständig und interstitiell vermehrte Fibroblasten und größere mononucleäre, unreife Makrophagen auf. Die Mesangien der Glomerula in der Randzone sind bei fortschreitender Capillardilatation verbreitert. Markwärts zeigt sich eine ausgeprägte Nephrophydrose, wobei zystisch dilatierte und dicht zusammengedrückte Tubuli mit geschwollenen Epithelien ineinander übergehen.

Nach 3 Tagen hat sich die Nekrosezone insgesamt verschmälert (0,6–0,1 cm) und das Nekrosezentrum weist spärliche Bindegewebs- und Capillareinsprossungen auf. Das Verhältnis des Flächenanteils von Kapsel- und Granulationsgewebe zur verbliebenen Nekrose beträgt etwa 1:3. Die Nierenkapsel in den Randbezirken der Nekrose ist deutlich verbreitert und wird von polymorphkernigen Leukocyten, Monocyten und einzelnen Lymphocyten durchsetzt. Die Tubulusepithelien weisen in einer schmalen, perifocalen Randzone einzelne Mitosefiguren auf, während in den Glomerula eine deutliche mesangiale Proliferation besteht. Nach 7 Tagen ist die Nekrose zentral verdichtet. Sie ist etwa 0,5 cm breit und 0,1 cm tief und wird zunehmend von Bindegewebszellen und Capillarsprossungen durchsetzt. Das Verhältnis von Nekrose zu Granulationsgewebe beträgt jetzt etwa 1,4:1. In oberflächennahen Nekrosebezirken treten Riesenzellen auf. Nach 10–14 Tagen hat das Granulations- und Narbengewebe mehr als die Hälfte der ehemaligen Nekrosezone eingenommen. In Randzonenbereichen finden sich Lymphocytenaggregationen während in den übrigen Bereichen Fibroblasten und Fibrocyten überwiegen. Im Zentrum sieht man in Nachbarschaft nekrotischer Bezirke zahlreiche Makrophagen (Abb. 2b).

Nach 3 Wochen ist es zur Einziehung des Oberflächenniveaus gekommen. Das Zentrum der Nierennekrose entspricht jetzt nur noch etwa  $\frac{1}{3}$  der ursprünglichen Gesamtfläche. Riesenzellen vom Fremdkörpertyp sind in kapsulären und subkapsulären Bezirken erkennbar.

Vier Wochen nach der Thermonekrose sind noch vereinzelte zellarme, hyalinierte, nekrotische Parenchyminseln vorhanden. Peripher sind mononucleäre Zellinfiltrate aber keine Kalkeinlagerungen erkennbar (Abb. 2c).

Die histologischen Untersuchungen haben somit ergeben, daß trotz der relativ hohen Konzentration phagocytoseaktiver Zellen das nekrotische Material während der vierwöchigen Versuchsdauer noch nicht vollständig von dem Granulationsgewebe resorbiert worden ist.

### 3. Autoradiographische Ergebnisse

a)  $^3\text{H}$ -Markierungsindizes der Tubulusepithelien (Abb. 3a). In der unbehandelten Niere erwachsener Ratten fand sich ein Markierungsindex der Tubulusepithelien von 0,36%. Nach Thermonekrose kommt es besonders in der 100 µm breiten, unmittelbar an die Nekrose angrenzenden Parenchymzone nach 24 h zu einem starken Anstieg des Prozentsatzes radioaktiv markierter Tubulusepithelien. Am 2. Versuchstag ist das Maximum mit 10,6% erreicht. Nach 2–3 Wochen sind noch deutlich erhöhte, nach 4 Wochen geringfügig über dem Kontrollwert liegende Markierungsindices der Tubulusepithelien meßbar.

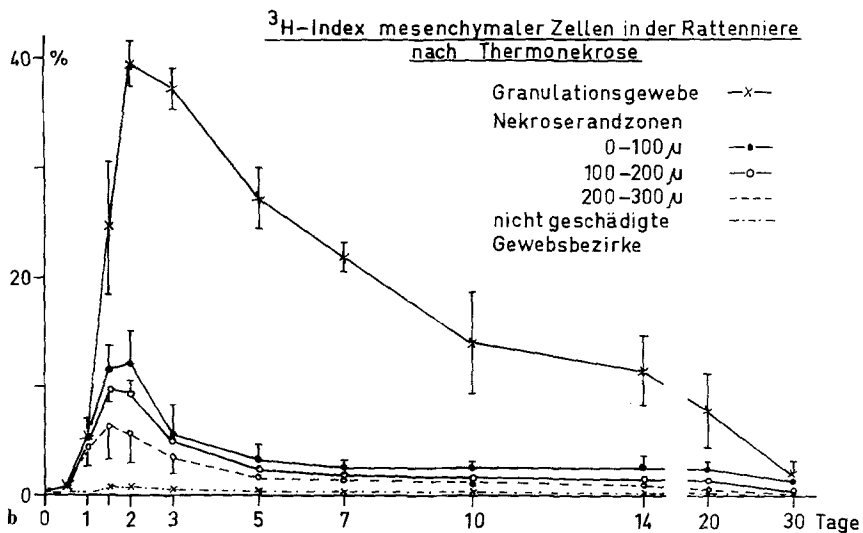
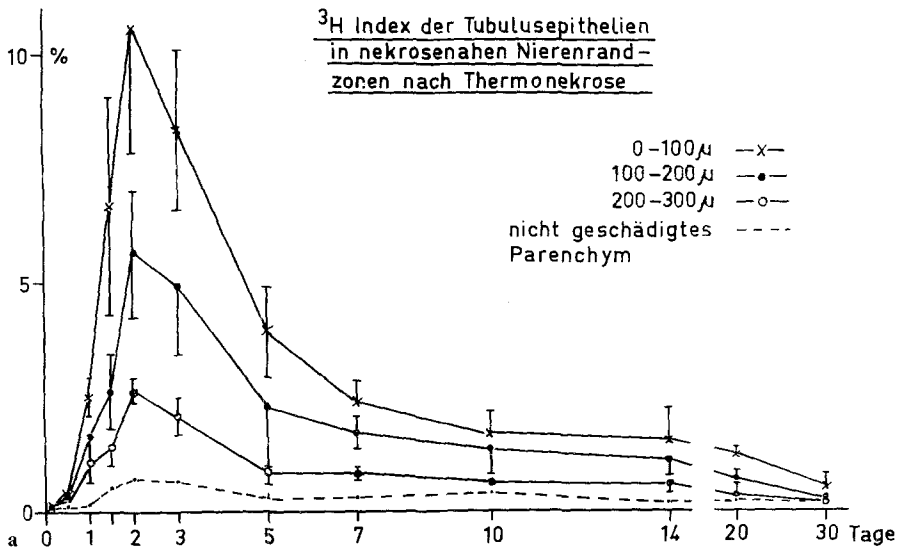


Abb. 3. a Prozentsätze radioaktiv markierter Tubulusepithelien. b Prozentsätze mesenchymaler Zellen im Interstitium und im Granulationsgewebe in verschiedenen Randzonen sowie in ungeschädigten Parenchymbezirken der unilateralen und kontralateralen Niere nach Thermonekrose

Einen ähnlichen Verlauf ergeben die Kurven der  $^3\text{H}$ -Markierungsindizes der Tubulusepithelien in den 100–300  $\mu\text{m}$  breiten Parenchymzonen. Die Maximalwerte am 2. postoperativen Versuchstag liegen bei 5,7 und 2,1%. Diese nekrosorandnahen Parenchymzonen befinden sich teils im äußersten Rindenparenchym, teils in den mittleren Abschnitten und teils am Übergang zum Markbe reich.

Aus diesem Grund sind die einzelnen Kurvenpunkte Mittelwerte aus diesen

Zonenbereichen. Eine gezielte Aufgliederung in die verschiedenen Nierenzonen wie Labyrinthicum, Subcortical, Intermedia und Basalis konnte deshalb hier nicht vorgenommen werden.

In den nicht geschädigten Parenchymzonen weit entfernt von der Thermonekrose und in dem kontralateralen, nicht geschädigten Organ finden sich auch zwischen dem 2. und 3. Versuchstag leicht erhöhte Prozentsätze radioaktiv markierter Tubulusepithelien. Am 10. postoperativen Versuchstage erkennt man in den nicht geschädigten Parenchymzonen, die von der Thermonekrose weit entfernt sind, einen weiteren geringfügigen Anstieg des Markierungsindex. Soweit die Zellzahlen in den schmalen nekrosenahen Parenchymbezirken ausreichten, wurden Mitoseindizes der Tubulusepithelien bestimmt. Bei einzelnen Tieren betrug das Verhältnis Markierungsindex zu Mitoseindex in den ersten Versuchstagen 10–12:1.

b) <sup>3</sup>H-Markierungsindices der mesenchymalen Zellen (Abb. 3b). Einen starken Anstieg radioaktiv markierter mesenchymaler Zellen, im wesentlichen Fibroblasten bzw. interstitieller Zellen, ist in der bis 300 µm breiten Randzone nach 24–36 h zu erkennen. Entsprechend der Reihenfolge der Randzonen liegen die Maximalwerte um den 2. postoperativen Versuchstag von innen nach außen bei 12, 10 und 6%. Vier Wochen nach dem Eingriff sind noch immer erhöhte Prozentsätze radioaktiv markierter mesenchymaler Zellen gegenüber Ausgangswert von 0,51% zu verzeichnen. Fast um den Faktor 4 höhere Prozentsätze radioaktiv markierter Zellen sind im Granulationsgewebe am Rande der Thermonekrose festzustellen, wobei bereits nach 12 h die ersten radioaktiv markierten Fibroblasten sichtbar sind. Es kommt dann zu einem steilen Anstieg mit Maximalwerten von 39 bzw. 37% am 2. und 3. postoperativen Versuchstag.

Ähnlich wie bei den Tubulusepithelien zeigt sich auch eine leicht gesteigerte DNS-Synthese in den mesenchymalen interstitiellen Zellen im nicht geschädigten Parenchym beider Nieren um den 2. Versuchstag. Nach dem 3. Versuchstag bestehen keine Differenzen gegenüber den Markierungsindices interstitieller Zellen bei den unbehandelten Kontrolltieren.

## D. Diskussion

### 1. Pathologisch-anatomische Folgen nach Hitzeeinwirkung

Bei Anwendung von CO<sub>2</sub>-Lasern am Schnitttrand werden Gewebstemperaturen von 100°C nicht wesentlich überschritten, wobei die Laserleistung ca. 170 Watt an der Schnittlinie beträgt. Je nach Expositionszeit steigt jedoch nach Verdampfen des Gewebswassers die Temperatur weiter an (Hall et al., 1971; Breitwieser et al., 1973). Weitaus höhere Temperaturen von 450–600°C treten nach Anwendung hochfrequenztechnischer Energieleistungen und der Glühkaustik nach Paquelet auf (Larbig et al., 1975; s. Semm, 1965). Diese Temperaturen kommen der in der vorliegenden Arbeit angewandten Versuchstemperatur von 740°C bei über 4 s Einwirkungsdauer am nächsten. Die Eingriffe verursachen unabhängig von der angewandten Methode, der erreichten Temperaturen und der durch



Hitzeeinwirkung zerstörten Gewebe gleiche morphologische Veränderungen. Außer der bei hoher Wärmeintensität zu beobachtenden ausgeprägten Karbonisierung oberflächlicher Bezirke, bilden sich mit Abfall der Hitzeinwirkung überwiegend Gewebsverschorfung und Koagulationsnekrosen aus, die sich gegenüber dem erhaltenen Gewebe deutlich abgrenzen (Moritz, 1947; Ehlers, 1959; Semm, 1965; Zervas und Kuwayama, 1972; Zimmermann und Kraushaar, 1972; Larbig et al., 1975).

Am Nierenparenchym ist, ähnlich wie nach Nierenpolresektion mit Laserstrahlen, in den eigenen Untersuchungen 12 h nach Hitzeinwirkung eine ausgeprägte, markwärts gerichtete Nekrosezone zu erkennen, die vom erhaltenen Nierenparenchym scharf abgegrenzt ist. Die gemessene Nekrosentiefe schwankt zwischen 2–3 mm und differiert nur wenig gegenüber der Nekrosezone von 2 mm nach Anwendung einer Laserstrahltechnik (Zimmermann und Kraushaar, 1972) und der nach lokaler Vereisung.

Eine zwischen erhaltenem Nierenparenchym und Nekrosezone gelegene und bis zum 2. postoperativen Versuchstag ausgeprägte hämorrhagische Zone wird nach Einwirkung von Laserstrahlen nicht beobachtet. Dies beruht offenbar darauf, daß es durch CO<sub>2</sub>-Laser häufiger zu Thrombosierungen und Verschlüssen kleinerer Gefäße kommt (Zimmermann und Kraushaar, 1972; Grotelüschen et al., 1974). Die im erhaltenen Randzonenparenchym auftretende hohe Temperatur, die unter der von Breitwieser et al. (1973) für 2 mm mit 56°C angegebenen Temperatur liegen dürfte, ist als Ursache für die von uns beobachtete erhöhte vasculäre Permeabilität anzunehmen (Ham und Hurley, 1968). Bis zum 2. Versuchstag wird das Granulationsgewebe durch polymorphkernige Leukocyten und Monocyten in einem Verhältnis von 3:1 beherrscht (monocytäre Frühreaktion nach Spector et al., 1967). Danach entwickelt sich ein Mischbild, das durch Transformation hämatogener Precursorzellen bestimmt wird (Mariano und Spector, 1974; Volkmann, 1976). Nach 5 Tagen Versuchsdauer kommt es zum Übergang von der resorptiven in die überwiegend reparative Phase der Wundheilung. Die in karbonisierten Bezirken zu beobachtenden Riesenzellen vom Fremdkörpertyp sind dabei auch nach Anwendung der Laserstrahltechnik und nach lokaler Vereisung verschiedener Gewebe beobachtet worden (Zappi et al., 1971; Zimmermann und Kraushaar, 1972; Breitwieser et al., 1973).

## *2. Zellkinetische Vorgänge in der Niere nach Thermonekrose*

Im Gegensatz zu der Topik nach  $\frac{2}{3}$  Teilhepatektomie oder  $\frac{2}{3}$  Nephrektomie oder unilateraler Nierenischämie zeigt sich nach umschriebener Hitzekoagulation an der Niere ähnlich wie nach Kryonekrose keine significant gesteigerten Proliferationsaktivität im gesamten Organ bzw. Gegenorgan (Cain und Fazekas, 1963; Hübner, 1964, 1966, 1967; Heine und Stöcker, 1971, 1972; Helpap et al., 1974). Eine Steigerung der Prozentsätze DNS-synthetisierender Tubulusepithelien ist nur in einer sehr schmalen, ca. 300 µm breiten Parenchymzone in unmittelbarer Nachbarschaft zur Nekrose zu beobachten und stimmt mit Untersuchungen nach Kryonekrose an Leber und Niere überein (Helpap et al., 1973, 1974). Lediglich zwischen dem 2. und 3. postoperativen Versuchstag sind leicht

erhöhte Werte in den nicht geschädigten Parenchymbezirken nachzuweisen. Am Ende der Versuchsdauer befinden sich die Werte der  $^3\text{H}$ -Markierungsindices für die Parenchymzellen wieder im Normbereich. Insgesamt bleibt der durch Thermonekrose ausgeübte Regenerationsreiz nur auf einen lokalen Bezirk begrenzt und führt nicht zu einer wesentlichen Steigerung der DNS-Synthese im Gesamtorgan, wie dies nach großen Parenchymdefekten der Fall ist. Die noch nach 3 Wochen zu beobachtenden erhöhten Markierungsindices von Tubulusepithelien in der 300  $\mu$  breiten Randzone der Thermonekrose beruhen wahrscheinlich darauf, daß der entzündlich resorptive Prozeß in der Thermonekrose noch nicht abgeschlossen ist, während nach Kryonekrose zu diesem Zeitpunkt bereits zellarme Narbenfelder vorliegen (Breining et al., 1972; Helpap et al., 1973, 1974). Im Gegensatz zur Vereisung an der Niere ist bei Thermonekrose nach 4 Wochen der Wundheilungsprozeß noch nicht abgeschlossen. Ähnliche Befunde über eine verlängerte bzw. verzögerte Wundheilung nach Thermoläsion sind an der Haut erhoben worden. (Baron, 1956; Tipton et al., 1975; Monsaingeon und Molimard, 1976). Eine nachträgliche Exzision von hitzebedingten Nekrosen beschleunigt dagegen die Wundheilung (Monsaingeon und Molimard, 1976).

### Schlußbetrachtung

Die verzögerte Reparatur nach umschriebener Thermonekrose — die in ihrem Zentrum unabhängig von der Höhe der Temperatur ist — hängt mit der fast vollständigen irreversiblen Zell- und Gewebsschädigung nach Hitzeeinwirkung zusammen. Die bindegewebigen und gefäßführenden Gleitschienen in der Nekrose, die z.T. nach Kryonekrose erhalten bleiben, fehlen bei der Thermonekrose. Insgesamt ist die Randzone zwischen Nekrose und erhaltenem Gewebe, von der die reparativ-proliferative Aktivität ausgeht, nach Thermonekrose außerordentlich schmal. Zusätzlich ist karbonisiertes Gewebe offenbar sehr schlecht resorbierbar. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß z.B. bereits relativ einfache und feine Veränderungen in der Molekülkonfiguration körpereigenen oder artfremden Materials den schnellen Abbau durch Makrophagen erschweren bzw. unmöglich machen. Es spielt dabei weniger das Unvermögen der Fibroblasten und Capillaren eine entscheidende Rolle, das alterierte (artfremde) Protein zu durchsetzen, sondern die Unfähigkeit der Makrophagen, dieses Material entsprechend seiner optimalen Organisation aufzubereiten (Spector, 1969).

Es ist daher durchaus denkbar, daß durch Hitze- bzw. Kälteeinwirkung ein physiko-chemischer Effekt auf das betreffende Gewebe ausgeübt wird, der zu einer grundsätzlich unterschiedlichen Alteration und Modifikation molekularer Zellstrukturen (Oberflächenantigene? Sequestrierte Antigene?) führt. Kryo- oder thermogeschädigte Gewebsanteile könnten dadurch wiederum einer unterschiedlichen guten Resorbierbarkeit durch Makrophagen unterliegen bzw. auch unterschiedlich wirksame Autoantigene darstellen.

### Literatur

- Baron, H.: Über Dosierungsprobleme in der Elektrochirurgie. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **284**, 554–556 (1956)
- Breining, H., Helpap, B., Lymberopoulos, S.: Die lokale Gewebsvereisung und ihre Abheilung an der Leber und Niere. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 1519–1520 (1972)
- Breining, H., Lymberopoulos, S., Langer, St.: Zur Morphologie des Nierenparenchyms nach lokaler Gefrierung. *Beitr. Path.* **142**, 71–89 (1970)

- Breitwieser, P., Herbrich, H., Nöske, H.-D., Zimmermann, H.-D., Kraushaar, J., Temme, H.: CO<sub>2</sub>-Laser als Operationsinstrument in der experimentellen Urologie. *Biochem. Techn.* **18**, 6–13 (1973)
- Buss, H.: Zum Verhalten der Rattenniere nach Trockeneis-Vereisung. Histologische und enzymhistochemische Untersuchungen. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* **3**, 229–247 (1969)
- Cain, H., Fazekas, St.: Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie. II. Die Restitutionsvorgänge an den Tubuli. *Virchows Arch. Path. Anat.* **327**, 33–52 (1963)
- Ehlers, P.N.: Die Wundheilung an der Leber nach elektrisch gesetzter Verletzung. Experimentelle Untersuchungen an der Ratte. *Langenbecks. Arch. klin. Chir.* **291**, 399–431 (1959)
- Grotelüschen, B., Rauner, P., Bödecker, V., Sepold, G.: Morphologische Befunde bei Schnittversuchen an der Rattenleber mittels Neodym-Laser. *Biochem. Techn.* **19**, 75–78 (1974)
- Hall, R.R., Hill, D.W., Beach, A.D.: A carbon dioxide surgical laser. *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* **48**, 181–188 (1971)
- Ham, K.N., Hurley, J.V.: An electron-microscope study of the vascular response to mild thermal injury in the rat. *J. Path. Bact.* **95**, 175–183 (1968)
- Heine, W.-D., Stöcker, E.: Zur Zellproliferation bei der kompensatorischen Hypertrophie nach  $\frac{2}{3}$  Nephrektomie. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **55**, 659–664 (1971)
- Heine, W.-D., Stöcker, E.: Regeneration of kidney parenchyma under normal and pathological conditions. *Beitr. Path.* **145**, 89–99 (1972)
- Helpap, B., Breining, H., Lymberopoulos, S.: Autoradiographische, histologische und histochemische Untersuchungen an der Rattenleber nach lokaler Gefrierung. *Beitr. Path.* **148**, 165–179 (1973)
- Helpap, B., Breining, H., Minderjahn, A., Lymberopoulos, S.: Die Wundheilung nach Kryonekrose an der Niere. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* **363**, 123–133 (1974)
- Hübner, K.: Veränderungen der DNS-Synthese in der Niere nach vorausgegangener temporärer Ischämie. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **48**, 273–279 (1964)
- Hübner, K.: Experimentelle Untersuchungen über kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **50**, 132–137 (1966)
- Hübner, K.: Kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere. *Erg. allg. Path. Anat.* **48**, 1–80 (1967)
- Larbig, J., Göltner, E., Bässler, R.: Temperaturmessungen und histologische Tubenbefunde bei laparoskopischer Sterilisation. *Geburtsh. Frauenheilk.*, **35**, 190–193 (1975)
- Mariano, M., Spector, W.G.: The formation and properties of macrophage polykaryons (inflammatory giant cells). *J. Pathol.* **113**, 1–19 (1974)
- Monsaingeon, A., Molimard, R.: Woundhealing. Comparison of healing rates of burn wounds and of excisional wounds. *Europ. Surg. Res.* **8**, 337–343 (1976)
- Moritz, A.R.: Studies of thermal injury. III. The pathology and pathogenesis of cutaneous burns. An experimental study. *Amer. J. Path.* **23**, 915–941 (1947)
- Semm, K.: Die gezielte und dosierbare Wärmekoagulation der gutartigen Portioveränderung. *Geburtsh. Frauenheilk.*, **25**, 795–802 (1965)
- Spector, W.G.: The granulomatous inflammatory exudate. *Int. Rev. Exp. Pathol.* **8**, 1–55 (1969)
- Spector, W.G., Lykke, A.W.J., Willoughby, D.A.: A quantitative study of leucocyte emigration in chronic inflammatory granulomata. *J. Path. Bact.* **93**, 101–107 (1967)
- Tipton, Jr. W.W., Garrick, J.G., Riggins, R.S.: Healing of electrosurgical and scalpel wounds in rabbits. *J. Bone Joint Surg.* **57A**, 377–379 (1975)
- Volkman, A.: Disparity in origin of mononuclear phagocyte populations. *J. Reticuloendothel. Soc.* **19**, 249–268 (1976)
- Zappi, E., Chabon, A., Shulman, S.: Histopathology of cryoinjury in rabbit testis. *Cryobiology* **8**, 535–542 (1971)
- Zervas, N.T., Kuwayama, A.: Pathological characteristics of experimental thermal lesions. Comparison of induction heating and radiofrequency electrocoagulation. *J. Neurosurg.* **37**, 418–422 (1972)
- Zimmermann, H.D., Kraushaar, J.: Morphologische Befunde nach Nierenpolresektion mit dem Laserstrahl bei Kaninchen und Hunden. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **56**, 477–480 (1972)