

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
(Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. A. J. LINZBACH).

Die Muskelfaserkonstante und das Wachstumsgesetz der menschlichen Herzkammern.

Von

A. J. LINZBACH.

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. November 1949.)

1. Teil.

I.

Die Auszählung zahlreicher Muskelfaserquerschnitte in einer Flächeneinheit führte in einer vorausgehenden Untersuchungsreihe an 31 menschlichen Herzen verschiedenen Gewichtes zu der Annahme, daß alle gesunden menschlichen Herzen unterhalb des kritischen Herzgewichtes von 500 g annähernd die gleiche Anzahl von Muskelfasern besitzen. Etwa vorhandene individuelle Unterschiede schienen in den Fehlerbereich der Zählungen zu fallen. Die allgemeine biologische Tragweite der Ergebnisse und neue Fragestellungen machten es notwendig, durch direkte Muskelfasermessungen die Auszählungsresultate zu bestätigen und wenigstens einen Teil der methodischen Unvollkommenheiten auszuschalten.

Bei Annahme eines gleichen spezifischen Gewichtes der zu untersuchenden Herzmuskelkammern gliedert sich der Beweis einer Muskelfaserkonstanz logisch in zwei Teile:

1. Nachweis einer einfachen Proportionalität zwischen mittlerem Muskelfaservolum und jeweiligem Gesamtvolum der Muskulatur der untersuchten Kammern;

2. Nachweis einer gleichartigen Verteilung der Fasergrößen in den untersuchten Fällen.

Eine exakte Messung der räumlichen Ausdehnung mikroskopischer Körper stößt bisher auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Selbst die direkte dreidimensionale Vermessung natürlich gegebener biologischer Einheiten, wie von Zellen und Kernen, nach der Capillarrotatormethode, (v. VOLKMANN und v. MARCK, v. MARCK) verlangt eine nachträgliche Umrechnung auf einen angenäherten standardisierten Äquivalentkörper, da die gegebenen biologischen Einheiten höchstens angenähert körperlich untereinander ähnlich sind. Noch größer sind die Schwierigkeiten, wenn die zu messende biologische Einheit in natura gar nicht existiert, wie z. B. eine einzelne Muskelfaser im Syncytium des Herzmuskels. Deshalb muß für den Herzmuskel eine streng definierbare und körperlich exakt meßbare Einheit erst theoretisch konstruiert werden.

II.

Das endlose in sich verflochtene Anastomosenwerk der Herzmuskelfasern wird durch ein anschauliches Modell ersetzt, dessen körperliche Struktur schrittweise mit dem natürlichen Vorbild zur Deckung gebracht werden kann.

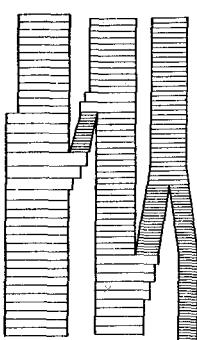


Abb. 1. Modell des Syncytiums der Herzmuskulatur. Aufbau aus ähnlichen Fasersegmenten.

Die zunächst zylindrisch zu denkenden Herzmuskelfasern werden gemäß Abb. 1 in lauter verschieden große, aber untereinander ähnliche, sehr flache Segmente unterteilt, denen keine natürliche Einheit zu entsprechen braucht. Die Segmente sind oben und unten von einer Kreisfläche, seitlich von einem Cylindermantel begrenzt. Sie sind untereinander ähnlich, weil ihrer Höhe (h) ein konstanter Bruchteil des jeweiligen Radius (r) entsprechen soll. Ist die Höhe der Segmente unendlich klein, so können diese gedachten Bausteine mit den entsprechenden natürlichen Muskelfaserabschnitten zur vollkommenen Deckung gebracht werden, sofern man erlaubt, die kreisförmigen Oberflächen

der Segmente bei gleichbleibendem Inhalt und gleichbleibender Höhe so zu deformieren, daß sie den natürlichen Querschnitten entsprechen.

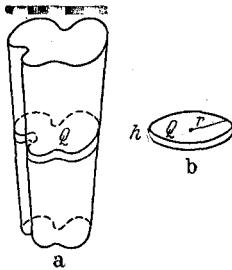


Abb. 2a u. b. a Konisch verlaufende Herzmuskelfaser mit eingezzeichnetem differentiellem Segment. b Zugehöriges Äquivalentsegment. Q Fläche des Querschnittes; r Radius der äquivalenten Kreisfläche; h Höhe.

Zu jedem beliebigen Muskelfaserquerschnitt kann somit der entsprechende zugehörige volumegleiche zylindrische Äquivalentkörper berechnet werden, wenn der Flächeninhalt des Querschnittes bekannt ist. Bei unendlich kleiner Höhe der Segmente kann ihre seitliche Begrenzung auch dann als idealer Cylindermantel angesehen werden, wenn die natürliche Faser einen konischen Verlauf haben sollte (Abb. 2). Der Fehler bei der Umrechnung auf das zylindrische Segmentäquivalent ist bei Übergang zum Grenzwert gleich Null.

Für praktische Zwecke brauchen die Segmente nicht unendlich dünn zu sein. Nur zur Erleichterung der Umrechnungen wird der Segmenthöhe (h) der Wert Radius dividiert durch π zugeordnet. Wird der Flächeninhalt (Q) des unregelmäßig gestalteten Herzmuskelfaserquerschnittes gleich πr^2 gesetzt, so läßt sich der zugehörige Äquivalenzradius (r), die Segmenthöhe (h) und der Segmentinhalt (v) bestimmen.

$$v = \pi r^2 \cdot \frac{r}{\pi} = r^3 \cdot \quad (1)$$

Mißt man die Flächeninhalte sehr vieler Muskelfaserquerschnitte einer Kammer mit dem Planimeter aus, so können nicht nur die einzelnen zugehörigen äquivalenten Segmente berechnet werden, sondern auch das mittlere Segmentvolum (\bar{v}). Hierbei ist folgendes zu beachten: Die Anzahl und Verteilung der Querschnittsgrößen in einem histologischen Schnitt ist eine scheinbare und gibt nicht unmittelbar die absolute Anzahl und die wirkliche Verteilung der einzelnen Größenklassen der Äquivalentkörper in der Stichprobe wieder. Dazu ist vielmehr eine Umrechnung auf eine beliebig anzunehmende Schnittdicke notwendig. Setzt man die Schnittdicke gleich der Höhe des größten gemessenen Segmentes, so muß die Anzahl der Segmente, die nur eine halb so große Höhe haben, mit 2 multipliziert werden; diejenigen Segmente, deren Höhe nur $1/4$ der Höhe des größten Segmentes ist mit 4 usw. (Abb. 3), so daß bildlich, von der Seite gesehen, die ganze Schnittdicke gleichmäßig mit Segmenten ausgefüllt ist. Die wirkliche Schnittdicke braucht dabei nicht bekannt zu sein, wodurch das Verfahren erheblich vereinfacht wird im Vergleich zur Methode von KARSNER, SAPHIR und TODD.

Sind die ermittelten Werte einer Stichprobe repräsentativ für das ganze System, also z. B. für das ganze Herz oder eine Herzkammer, so läßt sich die gesamte Anzahl der zugehörigen Fasersegmente bestimmen. Die Gesamtzahl der Segmente (N) einer Kammer ergibt sich aus der einfachen Beziehung

$$N = \frac{Vol_k}{\bar{v}} \quad (2)$$

und hieraus das mittlere Segmentvolum \bar{v}

$$\bar{v} = \frac{Vol_k}{N} \quad (3)$$

Vol_k bedeutet das Volum der bindegewebefreien Muskulatur einer Kammer in Kubikzentimeter.

III.

Die exakte Bestimmung der bindegewebefreien Muskelmasse des Herzens stößt auf große Schwierigkeiten, da sich Gefäßbindegewebe und Muskulatur innig durchflechten und zusammen als Mischkörper aufgefaßt werden können. Eine Kritik meiner 1. Untersuchungsreihe durch SCHLOMKA gründet sich auf diesen Tatbestand. Die Schwierigkeit einer exakten Trennung der beiden Bestandteile wird durch die Tatsache erschwert, daß in jugendlichen Herzen der Gefäßbindegewebsanteil sogar etwas geringer ist als in den Herzen Erwachsener, wie die Ergebnisse meiner 1. Untersuchungsreihe zeigen. Das stimmt auch mit den Resultaten von SHIPLEY und WEARN überein, wonach



Abb. 3. Die Ausfüllung der Stichprobenschicht mit verschiedenen großen Segmenten von der Seite gesehen.

jugendliche Herzen weniger Capillaren je Muskelfaser haben als Erwachsene. BACON konnte kürzlich durch Zählungen der retikulären Bindegewebsfasern in Mäuseherzen ebenfalls eine Zunahme bis zu einer gewissen Altersstufe feststellen. Der steilste Anstieg liegt bei der Maus in den 1. Lebenstagen und beim Menschen, soweit Schätzungen eine Beurteilung erlauben, in den 1. Lebensmonaten. Von diesem Zeitpunkt an scheint der prozentuale volum- oder gewichtsmäßige Anteil des Gefäßbindegewebes in normalen Herzen keinen allzugroßen Schwankungen mehr zu unterliegen. Wenn man, abgesehen von den frühesten Altersklassen, normalen Herzen einen konstanten Bruchteil des Gewichtes oder des Volums für das Bindegewebe zuordnet, so kann der Fehler nicht allzugroß sein.

In der weiteren Behandlung des Bindegewebes ergeben sich 2 Möglichkeiten:

1. Unter Verzicht auf angenäherte absolute Werte verbleiben die Bindegewebskonstanten in den Gleichungen oder

2. ein bestimmter Betrag wird für das Bindegewebe eingesetzt.

Für die Beweisführung ist es gleichgültig, welcher Weg beschritten wird, da die Bindegewebskonstanten auf beiden Seiten der Gleichungen als gleichgroße additive Größen erscheinen und bei Beschränkung auf die relativen Werte aus den Gleichungen eliminiert werden können. In den vorliegenden Untersuchungen wurde der 2. Weg nur aus dem Grunde beschritten, um z. B. für Diffusionsrechnungen möglichst weitgehend angenäherte absolute Werte zu liefern. Die endgültige Bestimmung der Bindegewebskonstanten muß späteren Messungen vorbehalten bleiben. Das Gefäßbindegewebe wurde mit $\frac{1}{10}$ des Gesamtvolums der Kammern in Abzug gebracht und für das spezifische Gewicht wurde der von KARSNER bestimmte Wert von 1,02 benutzt. Das spezifische Gewicht des Herzens unterliegt nur geringen Schwankungen und kann daher als Konstante behandelt werden, wenn man von Verfettungen und Fettherzen absieht.

Bedeutet H_k das Gewicht einer Herzkammer in Gramm, so ergibt sich Vol_k zu

$$Vol_k = \frac{H_k}{1,02} - \frac{1}{10} \cdot \frac{H_k}{1,02} = \frac{H_k}{1,02} \left(1 - \frac{1}{10}\right).$$

Nach Umrechnung auf μ^3 folgt

$$Vol_k = \left[\frac{H_k}{1,02} \left(1 - \frac{1}{10}\right) \right] \cdot 10^{12} \mu^3.$$

Nach Einsetzen von Vol_k in Gl. (2) ergibt sich

$$N = \frac{\left[\frac{H_k}{1,02} \left(1 - \frac{1}{10}\right) \right] \cdot 10^{12} \mu^3}{\bar{v} \mu^3} = \frac{H_k \left(1 - \frac{1}{10}\right) \cdot 10^{12}}{\bar{v} \cdot 1,02} \quad (4)$$

$$\bar{v} = \frac{H_k \cdot \left(1 - \frac{1}{10}\right) \cdot 10^{12}}{N \cdot 1,02}. \quad (5)$$

IV.

Untersucht wurden 6 menschliche Herzen verschiedenen Gewichtes und verschiedenen Alters ohne nachweisbare krankhafte Veränderungen. Die Herzen befanden sich in angenähert gleichem Kontraktionszustand und waren bei makroskopischer Betrachtung nicht dilatiert. Eine Messung des Kontraktionszustandes wurde nicht vorgenommen, weil eine Kontraktionsmessung, die mehr leisten soll als eine auf Erfahrung begründete Schätzung, ein besonders schwieriges Problem ist. Außerdem haben die Zählungsergebnisse der 1. Untersuchungsreihe ergeben, daß unterhalb des kritischen Herzgewichtes eine makroskopisch erkennbare Dilatation auch in einer Verschmälerung der Muskelfasern bei den Zählungen ihren Ausdruck findet, wodurch erwiesen ist, daß ein geübtes Auge schon verhältnismäßig geringe Dilatationsgrade wahrnehmen kann.

Nachdem die Herzen nach der MÜLLERSCHEN Methode in Vorhöfe und Kammern zerlegt und das epikardiale Fett weitgehend entfernt war, wurden die einzelnen Teile gewogen; die vorderen Papillarmuskeln der rechten und linken Kammer wurden sodann schonend herauspräpariert und etwa 1 Std lang in 10%igem Formalin anfixiert. Erst hiernach sorgfältige Entnahme flacher, quer geschnittener, dünner Scheiben von korrespondierenden Stellen der Papillarmuskeln mit frisch geschliffenem Rasiermesser, da jede Saftabpressung von der Schnittfläche vermieden werden mußte. Um später die am besten getroffenen Querschnitte auswählen zu können, wurde die Schnitt-

Tabelle 1.

Herz-Nr.	Alter und Geschlecht	Gewicht des gesamten Herzens g	Art der Kammer und Nr.	Kammergewicht g	Vol_k cm ³	Mittleres Äquivalentvolum \bar{v} μ^3	Mittlerer Faserquerschnitt μ^2	Anzahl der gemessenen Fasern
1	6 Mon., ♂	36,28	R 1 L 2	9,10 19,08	8,03 16,83	89,1 182,5	61,55 100,0	727 782
2	2 Jahre 7 Monate, ♂	65,0	R 3 L 4	15,3 29,7	13,5 26,9	193,4 370,6	101,5 159,7	772 576
3	57 Jahre, ♀	330,0	R 5 L 6	73,0 136,0	64,39 119,97	731,0 1390,0	244,3 377,0	855 715
4	36 Jahre, ♂	404,0	R 7 L 8	108,2 168,8	95,49 148,95	1223,0 1994,0	347,5 477,5	906 1016
5	56 Jahre, ♂	392,0	R 9 L 10	78,0 186,0	68,85 164,07	895,0 1912,0	278,7 465,0	787 953
6	46 Jahre, ♂ Schrumpfnieren	538,0	R 11 L 12	120,0 290,0	105,84 255,78	1246,0 2680,0	350,0 587,5	737 952

Summe: 9778

richtung der Scheiben an einem Muskel kaum merklich variiert. Nach etwa 2tägiger Fixierung der Scheiben in 10%igem Formalin wurden möglichst gleichmäßige Gefrierschnitte mit Fettponceau und Hämalaun gefärbt und aus Wasser (ohne Differenzierung in salzsaurem Alkohol) in Glyceringelatine eingeschlossen. Von einer Einbettung wurde abgesehen, um alle unnötigen Schrumpfungen zu vermeiden. Der Schrumpfungsfaktor war sehr gering und wurde nicht berücksichtigt. Die Beurteilung des mikroskopischen Gesundheitszustandes des übrigen Herzens garantierten weitere Übersichtsschnitte mehrerer Stellen aus der Wand der linken und rechten Kammer.

Nach Auswahl des am besten gelungenen Querschnittpräparates wurden im Durchschnitt je Papillarmuskel die Konturen von etwa 800 Muskelfaserquerschnitten mit dem ABBÉSchen Zeichenapparat auf Papier im verzerrungsfreien Areal aufgezeichnet. Da die mittlere Querschnittsfläche im untersuchten Gewichtsbereich bei der schwersten Kammer etwa 10mal so groß ist als bei der leichtesten (Streichholz und dicker Bleistift), wurden zum Ausgleich der Meßfehler die Zeichnungen bei verschiedener Vergrößerung vorgenommen. Die leichten Kammern wurden mit 1600facher Vergrößerung aufgenommen, die mittleren mit 1004facher, die schweren mit 720facher. Hierdurch ergeben sich Bilder von annähernd gleicher Größenordnung.

Die Schwierigkeit, wirklich nur exakte Querschnitte einzelner Fasern aufzuzeichnen, konnte durch 2 Kunstgriffe überwunden werden. An den Verzweigungen der Anastomosen, ist oft nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob ein Querschnitt einer Einzelfaser oder einem Faserkonglomerat angehört. Die Schwierigkeit kann leicht umgangen werden, indem man nur solche Querschnitte abbildet, in deren Zentrum ein Kern getroffen ist. An solchen Fasern ist die Beurteilung, ob Einzelfaser oder Konglomerat relativ einfach und außerdem werden durch diese Beschränkung die Anastomosenquerschnitte praktisch aus den Messungen ausgeschaltet.

Schwieriger ist die Beurteilung leichter Schrägschnitte. Hierbei ist das Verhalten der Myofibrillen maßgebend, die auch in Gefrierschnitten lediglich erkennbar sind. Bei Schrägschnitten werden die Fibrillen und auch die äußere Kontur der Faser unscharf und in guten Schnitten erscheinen auf solchen Halbschrägschnitten die Myofibrillen als feine, schrägliegende Stifte. Bei einiger Übung ist es möglich, einen konstanten Mittelweg einzuhalten.

Zur Verbesserung der Meßgenauigkeit wurden die Konturen mit hartem Bleistift auf Glanzpapier aufgenommen, um die Linien so dünn als möglich zu halten. Bei tausendfacher Vergrößerung entspricht die Dicke einer mittleren Bleistiftspur etwa $\frac{1}{2} \mu$. Hieraus kann man ersehen, welchen Grad der Virtuosität manche Normalanatomen

erreicht haben, lineare Maße, z. B. Durchmesser von Kernen bis auf etwa $1/4 \mu$ zu bestimmen.

Die Querschnittsflächen wurden mit einem einfachen Planimeter der Firma Ott (Meßbereich bis 5 mm^2) ausgemessen.

V.

Aus den gemessenen Größen wurden nach Umrechnung in μ die Höhe, der Radius und das Volum der Aquivalentsegmente bestimmt und nach Umrechnung auf gleiche Schnittdicke die absolute Anzahl der Segmente in der Stichprobenschicht. Aus der absoluten Anzahl der Segmente konnte dann das mittlere Segmentvolum (\bar{v}) errechnet werden. Dies erhält man durch Division des Gesamtvolums der Stichprobenschicht durch die Anzahl der Segmente, die darin enthalten sind.

In Abb. 4 sind auf der Ordinate die Werte der mittleren Segmentvolumina und die entsprechenden Muskervolumina der Kammern auf der Abszisse aufgetragen. Die Werte liegen angenähert auf einer geraden Linie. Hieraus folgt eine einfache Proportionalität zwischen Kammerwandvolum und Muskelfaservolum entsprechend der Funktion 5. Die Gesamtzahl der Segmente (N) muß also in allen untersuchten Kammern annähernd gleich groß sein. Die Größe N ist daher als eine offenbar genotypisch verankerte Naturkonstante anzusehen und wir schlagen vor, sie als Muskelfaserkonstante des Herzens zu bezeichnen. Ist das Volum der bindegewebsfreien Muskulatur einer Herzkammer Vol_k , so ergibt sich gemäß Gl. (2) die einfache Beziehung

$$N = \frac{Vol_k}{\bar{v}} = \text{Konstante} = 8,28 \cdot 10^{10}.$$

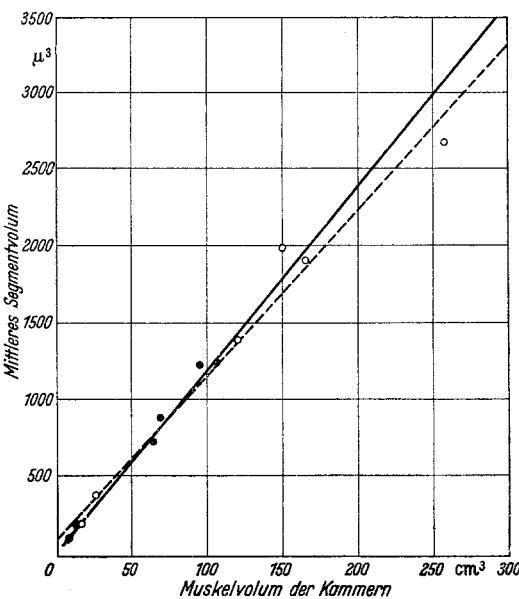


Abb. 4. Ordinate: Mittleres Segmentvolum \bar{v} in μ^3 . Abszisse: Volum der bindegewebsfreien Herzmuskulatur Vol_k einer Kammer. Die ausgezogene Gerade entspricht der Funktion 5 nach Einsetzen des Mittelwertes, die gestrichelte Gerade der Ausgleichsfunktion.

● Rechte Kammern; ○ linke Kammern.

Im Mittel ist die absolute Anzahl der definierten Fasersegmente einer Kammer $8,28 \cdot 10^{10}$ oder rund 83 Milliarden. Der mittlere Fehler des Mittelwertes beträgt 0,243. Die Schwankungsbreite des Mittelwertes ergibt sich nach KOLLER zu $3,85 \cdot 0,243 = \pm 0,935 \cdot 10^{10}$ bei einer Überschreitungswahrscheinlichkeit $\varepsilon = 0,0027$. Der Fehler ist verhältnismäßig gering, wenn man berücksichtigt, daß wegen rechnerischer Einfachheit und Anschaulichkeit zweidimensionale Maßgrößen in der 3. Potenz ausgewertet wurden. Rückblickend sprechen die Ergebnisse sehr für die praktische Brauchbarkeit der einfachen Zerlegungsmethode des Pathologen WILHELM MÜLLER.

VI.

Die vorgetragenen Ergebnisse bedürfen noch einiger Erläuterungen. Wird die zunächst noch nicht bewiesene Behauptung, daß die Verteilung der einzelnen Größenklassen der Segmentvolumina in allen untersuchten Kammern die gleiche sei als richtig anerkannt, so ergibt sich nicht nur eine überindividuelle Muskelfaserkonstanz, sondern auch eine gleich große Anzahl von Fasern in rechter und linker Kammer. Schon seit den Untersuchungen von GOLDENBERG 1886 ist bekannt, daß die Muskelfasern der rechten Kammer dünner sind als die der linken. WENDT und HESSE haben kürzlich diese Ergebnisse bestätigt und konnten den Unterschied statistisch sichern. Unbekannt war bisher die Tatsache, daß die Fasern der rechten Kammer soviel dünner sind, als es der Gewichtsdifferenz der Kammern entspricht.

Wenn man den menschlichen Herzen unterhalb des kritischen Herzgewichtes an korrespondierenden Stellen ein standardisiertes mikroskopisches muskuläres Anastomosenwerk zugrunde legt, so bedeutet dies, daß leichte und schwere normale Herzen in gleichem Kontraktionszustande sich nur insofern voneinander unterscheiden, als ob ein und dasselbe mikroskopische Standardgerüst in verschiedenen Vergrößerungen vorläge. Nimmt man der Einfachheit halber an, das Standardgerüst sei nicht nur an korrespondierenden Stellen der Herzen, von welchen die Stichproben entnommen wurden, das Gleiche, sondern auch an allen übrigen Orten, so folgt, daß normale menschliche Herzen in gleichem Kontraktionszustand in geometrischem Sinne einander ähnlich sein müssen. Wenn die einzelnen Bauelemente während des Wachstums ähnlich bleiben und ihre Anordnung und Größenverteilung in allen Herzen identisch ist, so müssen auch die Gesamtheiten der Elemente, d. h. also die Herzen selbst, untereinander ähnlich sein.

Für das Herz als Ganzes könnte man trotz seiner nicht vollkommenen Symmetrie geneigt sein, diese Erkenntnis für richtig zu halten; denn auf Grund des uns innewohnenden und durch Erfahrung aus-

gereiften, sehr fein differenzierten Ähnlichkeitssinnes ist es z. B. den Pathologen möglich, Aussagen über gestaltliche Abweichungen von Organen zu machen, deren Größe und Gewicht sich im Laufe der Entwicklung ändert. Die individuellen Abweichungen in der Form der meisten Organe des Menschen sind in der postnatalen Lebensperiode normalerweise tatsächlich so geringfügig, daß sie weitgehend als ähnlich angesehen werden können. Die standardisierte makroskopische Organbeschreibung der Vertreter der normalen Anatomie wird daher den praktischen Bedürfnissen gerecht.

Isolierte linke Kammern und isolierte rechte Kammern können, jede Sorte für sich, weitgehend als ähnlich angesehen werden. Eine vergleichende Betrachtung von linker und rechter Kammer ergibt aber Unterschiede, da das Herz keine spiegelbildliche ideale Symmetrie von links und rechts zeigt. (Es sei hier auf die für biologische Betrachtungen sehr aufklärenden Aufsätze in Studium generale Band 2, Heft 4—5 verwiesen.) Trotz fehlender Symmetrie ist aber die Faserkonstante in beiden Kammern gleich groß. Da die Voraussetzungen jedoch nur für ähnliche Gebilde Gültigkeit besitzen, verlangt dieser Punkt eine Aufklärung.

Angenommen, rechte und linke Kammer wären untereinander spiegelbildlich ähnlich. In diesem Falle müßte bei gleichem mikroskopischem Standardgerüst und bei Faserkonstanz die rechte Kammer als verkleinerter, der Gewichtsdifferenz entsprechender, spiegelbildähnlicher Hohlkörper der linken Kammer anliegen. Auf dem Querschnitt entspräche dies etwa dem Schema der Abb. 5. Die rechte Kammer würde einen viel kleineren Fassungsraum haben als die linke. Nun könnte die rechte Kammer schon physiologisch so stark dilatiert sein, daß der Innenraum der rechten Kammer gleich oder größer als der der linken wäre. Diese Möglichkeit kann man ausschließen. Wenn die rechte Kammer einfach eine dilatierte leichtere linke Kammer wäre, so müßte die Faserkonstante der rechten Kammer erheblich größer sein als die der linken und die Differenz fände durchaus in den Messungen ihren Ausdruck. Eine einfache Dilatation würde das mittlere Faservolum derart verkleinern, so daß es nicht ausreichend wäre, bei konstanter Anzahl der Elemente das Gewicht der Kammer zu erklären. Nimmt man dagegen eine verschieden tiefe Staffelung der Herzmuskelfasern in linker und rechter Kammer an, so ergibt sich eine Erklärung, die mit den Meßergebnissen nicht in Widerspruch steht. Die zu kleine rechte Kammer der Abb. 5 kann in eine relativ weite dünnwandige rechte Kammer dadurch übergeführt werden, daß die der relativen Wanddicke entsprechend in die

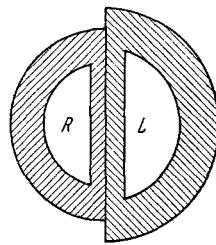


Abb. 5.
Erklärung im Text.

Tiefe gestaffelten Muskelfasern zu einem bestimmten Bruchteil auf Lücke plaziert werden, so daß der entsprechende relativ weite Fassungsraum entsteht (Abb. 6). Ausgehend von der Anordnung der Elemente der linken Kammer liegt bei der rechten eine physiologische Gefügedilatation vor. Soweit orientierende Untersuchungen an embryonalen Herzen verschiedener Entwicklungsstufen einen Einblick in die sehr komplizierten Strukturverhältnisse gestatten, scheint die Ursache der verschiedenen Staffelung der Fasern beider Kammern in den besonderen embryonalen Kreislaufverhältnissen zu liegen und ist letzten Endes durch das größere Schlagvolumen der rechten Kammer in der Embryonalzeit, bei offenem

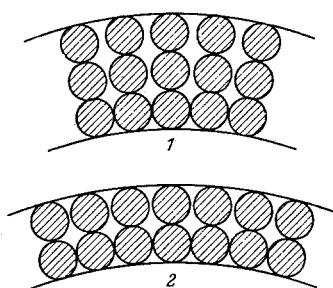


Abb. 6. Schema zum Verständnis der verschiedenen tiefen Staffelung der Muskelfasern in der Herzkammerwand. 1 links; 2 rechts. Beide Kammern gleich schwer gedacht.

Ductus Botalli, bedingt. Die Verschiedenheiten des mikroskopischen Gefüges entstehen mit größter Wahrscheinlichkeit schon zu einem Zeitpunkt, in welchem das Anastomosenwerk noch nicht fixiert ist und die embryonalen Elemente des Herzmuskels noch nicht endgültig syncytial verankert sind. Die zellähnlichen Vorstufen der Herzmuskulatur scheinen in einem größeren Spielraum gleitende Verschiebungen der Elemente zu gestatten. Das Maß der Verschiebung der Bauelemente des Herzens müßte bei genotypischen Materialkonstanten eine

Annahme einer gegebenen Funktion der mittleren Spannung der embryonalen Herzkammer sein.

VII.

Bisher wurde vereinfachend angenommen, das mittlere Faservolum sei in allen Abschnitten einer Kammer, also z. B. an beliebigen Stellen der Papillarmuskeln, irgendwo im Trabekelwerk oder der Muskelwand gleichgroß. Das ist nicht der Fall. Messungen von WENDT und HESSE haben verschiedene Mittelwerte an verschiedenen Stellen der Kammern ergeben. Aus diesem Grunde wurden in vorliegenden Untersuchungen die Stichproben immer von korrespondierenden Stellen entnommen. Es erhebt sich nun die Frage, ob auch unter diesen Gesichtspunkten die Stichproben noch repräsentativ für die gesamte Kammer sein können. Diese Frage kann man bejahen, wenn man die Maßgrößen der Stichproben und die daraus errechneten Werte als relative Werte auffaßt, die durch Berücksichtigung des spezifischen Gewichtes und des Bindegewebes den absoluten Werten nur angenähert werden sollen.

Es läßt sich sogar beweisen, daß die Ergebnisse aus den Stichproben korrespondierender Stellen für das ganze Herz volle Gültigkeit besitzen. Der Teil darf für das Ganze auch in dem Falle stehen, wenn die Mittel-

werte für Stichproben beliebiger anderer korrespondierender Stellen jeweils untereinander verschieden sind.

Die Werte der Stichproben aus den vorderen Papillarmuskeln, die fast nur einen unendlich winzigen Bruchteil der Gesamtmuskelmasse einer ganzen Kammer ausmachen, verhalten sich untereinander so, wie die Gesamtmuskelmassen der Kammern. Die rechten oder linken Kammern können untereinander nur ähnlich sein, wenn die Stichproben anderer korrespondierender Stellen mit jeweils verschiedenen relativen Mittelwerten das gleiche gesetzmäßige Verhalten zeigen. Unter der Voraussetzung der Ähnlichkeit der linken oder rechten Herzkammern untereinander und der qualitativen Gleichwertigkeit der Herzmuskelfasern gibt es keinen zureichenden Grund, der die Annahme stützt, daß Stichproben anderer korrespondierender Stellen unterhalb des kritischen Herzgewichtes aus der Reihe fallen und z. B. ausschließlich durch Faservermehrung wachsen sollen.

Bezeichnet man die verschiedenen Kammergeichte laufend mit

$$K_1 \ K_2 \cdot K_3 \dots \ K_n$$

die entsprechenden mittleren Segmentvolumina aus der Stichprobe Papillarmuskel mit

$$S_{p_1} \ S_{p_2} \ S_{p_3} \dots \ S_{p_n}$$

so folgt aus den Messungen

$$S_{p_1} : S_{p_2} : S_{p_3} \dots : S_{p_n} = K_1 : K_2 : K_3 \dots : K_n.$$

Diese Beziehung muß auch für Stichproben gültig sein, die von einer anderen korrespondierenden Stelle stammen. Das Zeichen der Mittelwerte der 2. Stichprobenstelle heiße

$$S_{x_1} \ S_{x_2} \ S_{x_3} \dots \ S_{x_n}.$$

Auch diese Stichproben müssen sich untereinander so verhalten, wie die Kammergeichte. Dasselbe gilt für die Mittelwerte der Faser-volumina, die aus beiden Stichproben zusammen berechnet werden.

$$\frac{S_{p_1} + S_{x_1}}{2} : \frac{S_{p_2} + S_{x_2}}{2} \dots : \frac{S_{p_n} + S_{x_n}}{2} = K_1 : K_2 \dots : K_n.$$

Solange kein ausreichender Grund für ein anderes Verhalten bekannt ist, kann man, entsprechend dem POINCARÉSchen Schluß von n auf $n + 1$, die Mittelwerte aus den Summen aller möglichen Stichproben bilden. Bei Berücksichtigung aller möglichen Stichproben entspricht der Mittelwert schließlich dem absoluten Mittelwert eines äquivalenten Fasersegmentes einer Kammer. Für die praktischen Bedürfnisse wird man sich mit dem approximativen Wert einer Stichprobe begnügen müssen.

Die Anwendung des Schlusses von n auf $n + 1$ könnte auch so geführt werden, daß man den Mittelwert einer einzigen Stichprobe als Mittelwert aus zwei halb so großen Stichproben auffaßt usw.

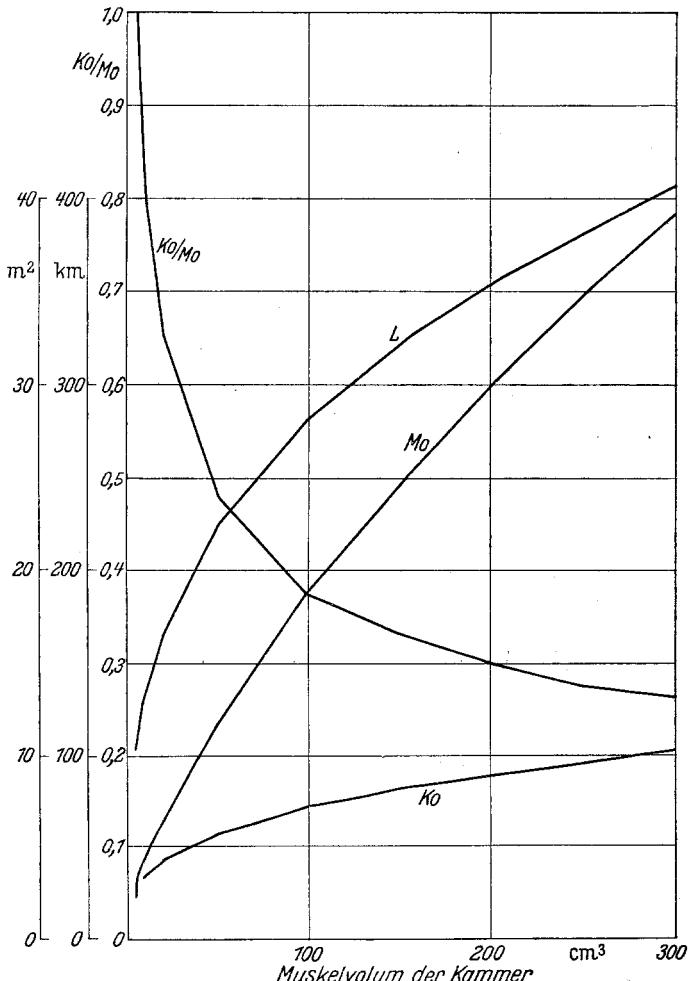


Abb. 7. Kurvenmäßige Darstellung der angenäherten absoluten Werte praktisch wichtiger Größen. L Gesamtlänge der Muskefasern einer Kammer in Kilometern; M_0 Gesamtfläche der Herzmuskulatur einer Kammer in Quadratmetern; K_0 Gesamtfläche der Capillaren einer Herzmuskelkammer in Quadratmetern.

VIII.

Um zu praktisch brauchbaren Größen zu kommen, wurden die Meßwerte durch das Einsetzen relativ grob geschätzter Konstanten, wie Bindegewebsanteil und spezifisches Gewicht den absoluten Werten genähert. Diese approximativen Größen sind in Abb. 7 wiedergegeben.

1. Berechnung der Gesamtmuskelfaserlänge (L) einer Kammer in Kilometer. Nach Gl. (1) lässt sich die Höhe (h) des mittleren Segmentvolumens berechnen.

$$h = \frac{r^3}{\pi r^2} = \frac{r}{\pi}.$$

Wenn man sämtliche Äquivalentsegmente (N) hintereinander reiht, erhält man einen Muskelfaden von der Länge

$$L = N \cdot h.$$

Eine Kammer mit einem Muskelvolum von 40 cm^3 hat eine Gesamt-muskelfaserlänge von 200 km, eine Kammer von 120 cm^3 einen Muskel-faden von etwa 300 km.

2. Die Gesamtoberfläche des zylindrischen Muskelfadens (Cylinder-mantel) M_o ergibt sich aus dem Produkt des Umfanges und der Länge (L).

$$M_o = 2 r \pi \cdot L$$

Die dem 1. Beispiel entsprechenden Werte sind 10 m^2 und 21 m^2 .

3. Nach WEARN und Mitarbeitern kann angenähert jeder Herz-muskelfaser eine parallel verlaufende Capillare zugeordnet werden. Beträgt der mittlere Durchmesser der Capillare 8μ , so ergibt sich die gesamte capillare Oberfläche K_o einer Kammer zu

$$K_o = 8 \pi \cdot L.$$

Für die genannten Beispiele rund 5 m^2 und $7,5 \text{ m}^2$.

4. Interessant ist das Verhältnis von K_o zu M_o , das die fruchtbaren, von KROGH, EPPINGER und BÜCHNER entwickelten Vorstellungen der erschwersten Betriebs- und Sauerstoffversorgung und der Herabminde-rung des Spüleffektes (VERWORN, OPITZ) noch einmal vor Augen führt. Bei Anwesenheit entsprechender Fermente wird sich die Atmung bei Volumzuwachs der Fasern nicht schrittweise, sondern erst bei Über-schreitung eines kritischen Volums, im Sinne der Grenzschichtdicke WARBURGS plötzlich verschlechtern. In den meisten Fällen kommt es zu miliar herdförmigen Stoffwechselkatastrophen, da im Bereich des kritischen Volums in der homogenen Organversorgung gewissermaßen Lücken entstehen. Auf den statistischen Mechanismus einer cum grano salis „homogenen“ Versorgung hochentwickelter Organe kommen wir weiter unten bei Besprechung der Wachstumsgesetze zurück. Die große, wenn auch nicht alleinige, Bedeutung des Sauerstoffmangels für die Stoff-wechselkatastrophen wird eindringlich durch die Ergebnisse der ver-gleichenden Physiologie der Atmung nahegelegt (VON BUDDENBROCK).

2. Teil.

I.

Die Beweisführung des Gesetzes der Muskelfaserkonstanz der Herzkammern wäre unvollkommen, wenn nicht eine gleichartige Verteilung der Größenklassen der Muskelfasern in allen untersuchten Herzen nachgewiesen werden könnte. Die bis jetzt entwickelte Vorstellung verlangt prinzipiell ein gleichartiges mikroskopisches Standardgerüst

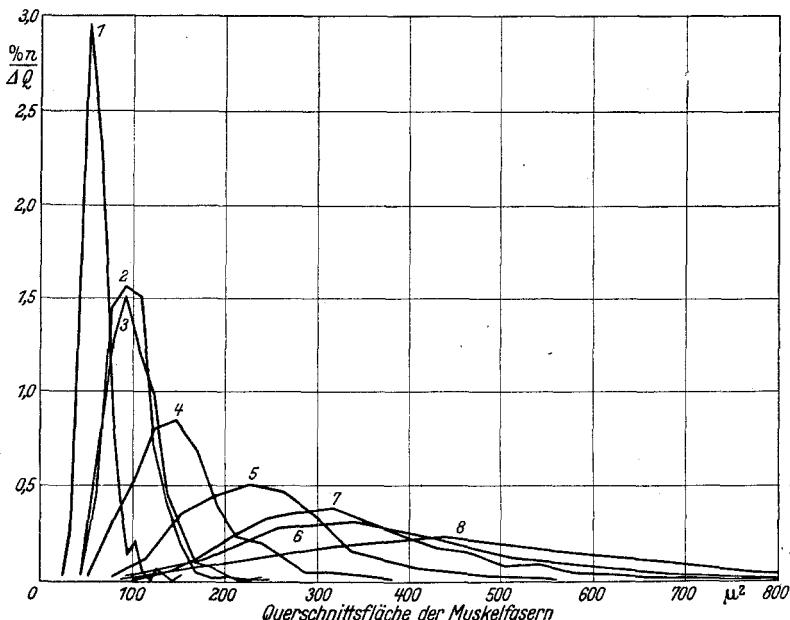


Abb. 8. Verteilung der Faserquerschnitte bei verschiedenen Herzgewichten. Ordinate: Häufigkeit. Abszisse: Querschnittsfläche der Muskelfasern in μ^2 . Die steilen Kurven entsprechen den leichten Herzen.

für die Herzen unterhalb des kritischen Herzgewichtes, also auch ähnliche Anordnung und Größenverteilung der definierten Elemente.

Den Verteilungskurven der Abb. 8 liegen nicht die Volumina der Äquivalentsegmente, sondern die Flächeninhalte der Querschnitte Q in μ^2 zugrunde, also die Größen, die unmittelbar gemessen wurden. Für die einzelnen Größenklassen wurde die Umrechnung der jeweiligen Anzahl der Segmente auf gleiche Schnittdicke vorgenommen. Die Analyse der Verteilung wird deshalb mit den unmittelbar gemessenen Querschnitten durchgeführt, weil sich hierbei ohne Rechenoperationen natürlich gegebene gleichgroße Klassenbreiten abgrenzen lassen und die Abszisse linear aufgeteilt werden kann. Auf der Abszisse sind die Querschnittsgrößen Q in μ^2 auf der Ordinate die Häufigkeit der Elemente der einzelnen Größenklassen ΔQ in Prozent der absoluten Anzahl n

der Elemente einer Stichprobenschicht, dividiert durch die jeweilige Klassenbreite ΔQ in μ^2 eingetragen. Jedem einzelnen Element entspricht also immer eine gleichgroße Fläche. Da die Wahrscheinlichkeit in Prozent angegeben ist und diese Zahl durch die Klassenbreite dividiert wird, sind alle Flächen, die von den Kurven und der Abszisse umschlossen werden, gleich groß und entsprechen 100 Elementen.

Man erkennt aus der Übersichtsabbildung, daß es sich um offenbar ähnliche, sog. schiefe Verteilungskurven handelt, deren Anstieg steiler als der Abstieg ist. Hieraus läßt sich entnehmen, daß die Mittelwerte der Querschnitte nicht mit der größten Häufigkeit zusammenfallen. Die größten Häufigkeiten liegen bei Werten, die etwas kleiner sind als die mittelgroßen Querschnitte.

II.

Die Verteilungsanalyse soll zunächst einmal von einer einfachen elementaren Betrachtung der Äquivalentvolumina ausgehen. Da zwischen dem Volum der Kammermuskulatur und dem mittleren Segmentvolum eine einfache Proportionalität besteht, müssen die Werte der mittleren Faservolumina auf einer geraden Linie liegen, wie Abb. 4 zeigt. Wenn aber alle Herzen ein gleichartiges mikroskopisches Standardgerüst haben, müßten auch die kleinsten und die größten gemessenen Äquivalentvolumina der einzelnen Fälle auf einer geraden Linie liegen. Von dem größten, in einer Kammer gemessenen Element braucht man natürlich nicht so viele, um das entsprechende Muskelvolum einer Kammer zu erhalten, wie bei Zugrundelegung der Elemente mittlerer Größe. Errechnet man die Faserkonstante N_{\max} aus dem jeweils größten Element einer Kammer, so müßte sich, wenn die Annahmen zu Recht beständen, ebenfalls eine konstante Größe ergeben, die aber kleiner als $8,28 \cdot 10^{10}$ ist. Umgekehrt müßte die Konstante, aus dem jeweils kleinsten Element errechnet, größer als $8,28 \cdot 10^{10} = N_{\min}$ sein.

$$N_{\max} < N < N_{\min}$$

Die größten und die kleinsten gemessenen Äquivalentvolumina müssen ebenso wie die mittleren auf einer geraden Linie liegen, da sie entsprechend genau so wie diese mitwachsen. Die den kleinsten und größten Volumina zugehörigen Querschnitte liegen dann jeweils an den Minima der Verteilungskurven. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß in den untersuchten Stichproben von etwa je 1000 Elementen der kleinste und der größte Querschnitt gesehen und gemessen wurden. Die Schwankungen der Extremwerte werden also erheblich größer sein als die der Mittelwerte. Um die Schwankungsbreite auszugleichen, wurde nicht der Extremwert allein zugrunde gelegt, sondern aus den 10 größten und 10 kleinsten Äquivalentsegmenten eines Falles die

Mittelwerte berechnet. Trägt man die aus nur 10 Werten bestimmten Größen in ein Koordinatensystem ein, so ergibt sich trotz der kleinen Anzahl der Elemente ein eindeutiger Befund (Abb. 9).

Für die größten Fasern ist im Mittel $N_{\max} = 2,075 \cdot 10^{10}$, für die kleinsten $N_{\min} = 40 \cdot 10^{10}$. Die zu den Mittelwerten gehörigen Funktionen

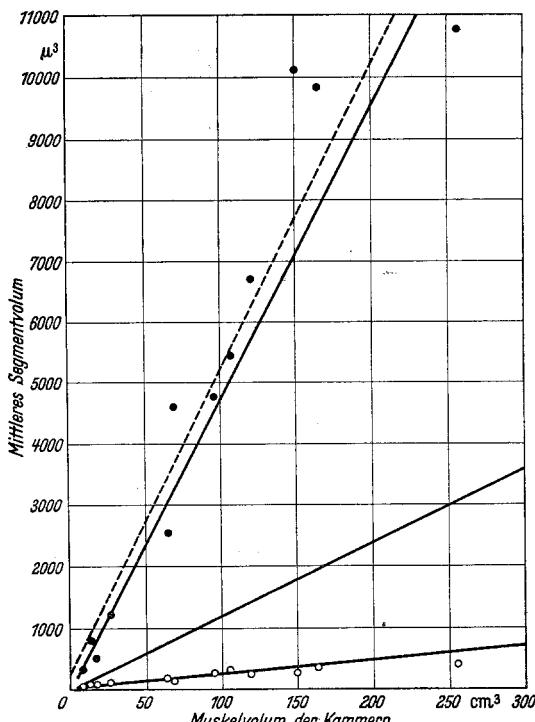


Abb. 9. Mittelwerte aus den 10 größten und 10 kleinsten Äquivalentsegmenten der Herzmuskelkammern. Ordinate: Segmentvolum in μ^3 . Abszisse: Volum der bindegewebsfreien Muskulatur einer Kammer. Die obere Gerade entspricht den Mittelwerten aus den größten Fasern, die gestrichelte Gerade der Ausgleichsfunktion. Die untere Gerade entspricht den Mittelwerten aus den kleinsten Fasern, die mittlere Gerade der in Abb. 4.

Querschnitte auf eindimensionale Maßgrößen, z. B. die Radien der Herzmuskelfasern, eine Normalverteilung zu bekommen. Aber auch bei eindimensionalen Einteilungen der Abszisse konnte die Schiefe der Verteilungen nicht ausgeglichen werden, da hierbei noch eine beträchtliche Anzahl der großen Werte außerhalb einer symmetrischen Verteilung lagen.

Hingegen zeigt der Kurvenverlauf bei logarithmischer Einteilung der Abszisse den gesuchten Charakter der Verteilungen. Wie Abb. 10

werden durch die ausgezogenen Linien dargestellt. Ebenso wie in Abb. 4 wurde für die größten Werte die Ausgleichsfunktion errechnet, die durch die punktierte Linie dargestellt ist und die y -Achse im positiven Bereich schneidet. Das gleiche gilt für die kleinsten Werte.

Diese einfache Betrachtung weist schon eindeutig auf die gleichartige Verteilung der Elemente in allen untersuchten Kammern hin und macht es wahrscheinlich, daß die Verteilung durch eine einzige Funktion eindeutig beschrieben werden kann.

III.

Der nächste Schritt der Verteilungsanalyse bestand darin, die schießen Verteilungen in GAUSSSche Normalverteilungen überzuführen. Es lag nahe, durch Umrechnung der

ergibt, haben die Kurven jetzt eine deutliche Symmetrie im Sinne einer Normalverteilung, wodurch nahegelegt wird, daß die gesuchte Verteilungsfunktion zumindest eine weitgehende Ähnlichkeit mit der von J. C. MAXWELL 1861 abgeleiteten Geschwindigkeitsverteilung der Moleküle eines Gasvolumens hat und mit ihr verglichen werden kann. Es handelt sich hierbei um eine Funktion vom Grundtyp

$$y = x^2 \cdot e^{-x^2}.$$

Diese Funktion entsteht durch Multiplikation der Glockenkurve $y = e^{-x^2}$ und der Parabel $y = x^2$. Wie Abb. 11 zeigt, hat die Funktion im positiven Bereich der x -Achse 2 Minima bei $x = 0$ und $x = +\infty$, ein Maximum bei $x = +1$. Bei $x = +3$ bis $+4$ ist der y -Wert praktisch Null (vgl. ASMUS, NERNST und SCHOENFLIESS).

Man kann zunächst sagen, daß der Bruchteil der Elemente einer Stichprobe $\frac{\Delta n}{n}$, der in einem bestimmten Intervall $(Q + \Delta Q) - Q = \Delta Q$ der x -Achse liegt, proportional der Funktion $y = x^2 \cdot e^{-x^2} = f(x)$ und der Intervall oder Klassenbreite ΔQ sein muß. Es folgt:

$$\frac{\Delta n}{n} = f(x) \cdot \Delta Q.$$

Da in den Verteilungskurven der Bruchteil der Elemente einer Größenklasse durch die jeweilige Klassenbreite dividiert wurde, erhält man den entsprechenden Wert, indem beide Seiten der Gl. 5 durch ΔQ dividiert werden.

$$\frac{\Delta n}{\Delta Q \cdot n} = f(x)$$

In Prozent ausgedrückt:

$$\frac{\Delta n}{\Delta Q \cdot n} \cdot 10^2 = \frac{\% n}{\Delta Q} = f(x) \cdot 10^2.$$

Nach Abb. 11 liegt bei Einteilung der Abszisse in Einheiten von x ein Minimum bei $x = 0$ und das Maximum bei $x = 1$. Es ergibt

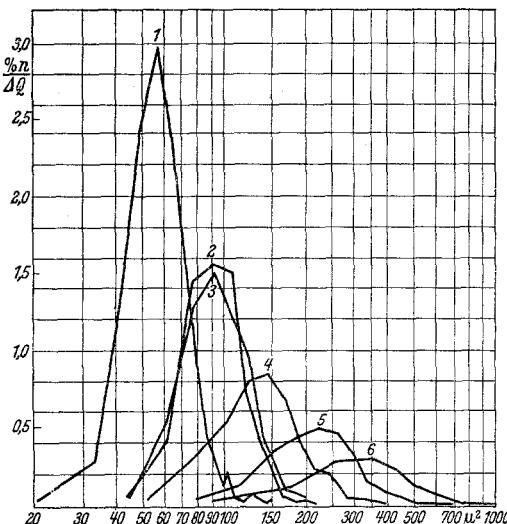


Abb. 10. Verteilung der Querschnittsflächen bei logarithmischer Aufteilung der Abszisse. Kammer 1–6. Ordinate: Häufigkeit. Abszisse: Querschnittsfläche der Muskelfasern in μ^2 .

sich die Aufgabe, den richtigen Vergleichsmaßstab, der in Querschnittsgrößen unterteilten Abszisse der Abb. 8 zu einem x -Maßstab der Abszisse in Abb. 11 zu finden. Der Wert $x = 1$ muß mit dem Orte der Abszisse der Verteilungskurven zusammenfallen, an welchem y ein Maximum hat. Dieser am häufigsten vorkommende Querschnitt sei als Q_1 , bezeichnet und die zugehörigen Werte in μ^2 sind empirisch angehähert aus den Messungen für alle Kammern bekannt.

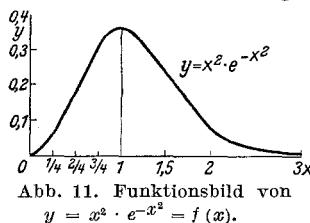


Abb. 11. Funktionsbild von $y = x^2 \cdot e^{-x^2} = f(x)$.

Das Minimum von $y = f(x)$ liegt aber bei dem Abszissenwert $x = 0$, während die Querschnitte in jedem Falle einen positiven Wert haben, da eine Herzmuskelkugel nicht unendlich klein sein kann. Um die entsprechenden, für die einzelnen Herzen verschiedenen Maßeinheiten der x -Teilung der Abszisse zu erhalten, muß vom Querschnittswert Q_1 , der Wert abgezogen werden, der dem vermutlichen kleinsten Querschnittswert der Verteilung entspricht. Dieser Wert sei als Q_{\min} bezeichnet und ihm wird der empirische Wert der linken Begrenzung der kleinsten Größenklasse zugeordnet. Das Intervall von Q_{\min} bis Q_1 , entspricht somit der jeweiligen Länge der Einheit des x -Maßstabes

und wird als Q_o bezeichnet (Abb. 12).

Eine genaue Bestimmung des Wertes von Q_{\min} ist wegen der geringen Anzahl der gemessenen Elemente in den extremen Größenklassen nicht möglich. Es kommt hinzu, daß die Klassenbreite bei den schweren Kammern sehr groß ist, so daß der Fußpunkt der Kurve oft erheblich kleiner ist, als der wirklich gemessene kleinste Wert. In grober Annäherung liegt Q_{\min} für die leichten Kammern bei $1/3 Q_1$ für die schweren bei etwa $1/5 Q_1$. Die größten Querschnitte zwischen $3x$ bis etwa $4x$.

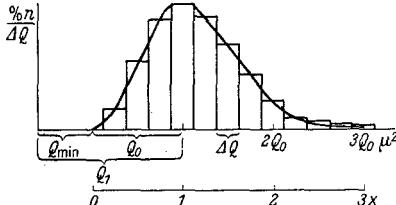


Abb. 12. Vergleich der Funktion $y = x^2 \cdot e^{-x^2}$ mit einer natürlichen Verteilung.

Annäherung liegt Q_{\min} für die leichten Kammern bei $1/3 Q_1$ für die schweren bei etwa $1/5 Q_1$. Die größten Querschnitte zwischen $3x$ bis etwa $4x$.

$$Q_o = Q_1 - Q_{\min}$$

Da auch die Vergleichskurven alle eine gleichgroße Fläche umschließen sollen, muß der Parameter der Vergleichskurven berücksichtigt werden und es ergibt sich

$$\frac{\% n}{\Delta Q} = f(x) \cdot 10^2 \cdot \frac{1}{Q_o}.$$

Es ist unwahrscheinlich, daß diese Funktion ohne Berücksichtigung einer Konstanten den empirischen Werten entspricht und die endgültige Funktion kann deshalb wie folgt geschrieben werden:

$$\frac{\% n}{\Delta Q} = f(x) \cdot 10^2 \cdot \frac{1}{Q_0} \cdot K, \quad (6)$$

worin K eine Konstante bedeutet.

Die Werte von $y = f(x)$ brauchen nur einmal jeweils für $x = 1$, $x = 0,5$, $x = 1,5$ usw. berechnet zu werden, da es sich in allen Vergleichsfällen um die gleiche Funktion handelt. Nur die Maßeinheit von x hat für verschiedene schwere Kammer verschiedene Werte und entspricht der Länge der Strecke von Q_0 (Abb. 12).

Für die Analyse der Maxima, bei welchen $x = 1$ ist, setzt man in Funktion 6 immer den entsprechenden Wert von $y = f(x)$ ein. Aus $y = f(x)$ folgt für $x = 1$

$$y = 1 \cdot e^{-1} = \frac{1}{e} = 0,368.$$

IV.

Die Größe der Konstanten K kann aus den empirischen Werten der Verteilungen angenähert ermittelt werden. Für die Maxima beträgt $f(x) = 0,368$. Die übrigen Größen der Funktion 6, $\frac{\% n}{\Delta Q}$ und $\frac{1}{Q_0}$ können aus den Messungen entnommen werden, so daß K ausgerechnet werden kann. Der aus den Maxima der 12 Fälle errechnete Mittelwert für K beträgt

$$K = 2,45.$$

Die Schwankungsbreite des Mittelwertes ergibt sich aus dem 3,85fachen mittleren Fehler, der 0,0882 beträgt, mit etwa $\pm 14\%$.

Abb. 13 zeigt das gesetzmäßige Verhalten der Maxima in einem Koordinatensystem mit doppelt logarithmischen Raster. Auf der Abszisse sind die Logarithmen von Q_0 , auf der Ordinate die Logarithmen von $\frac{\% n}{\Delta Q}$ eingetragen. Die Punkte liegen weitgehend auf einer geraden Linie und nur die beiden Werte des schwersten Herzens (Kammer 11 und 12) zeigen deutliche Abweichungen. Die ausgezogene Gerade entspricht der Funktion 6 nach Einsetzen der empirischen Werte und dem aus den Maxima errechneten Mittelwert der Konstanten.

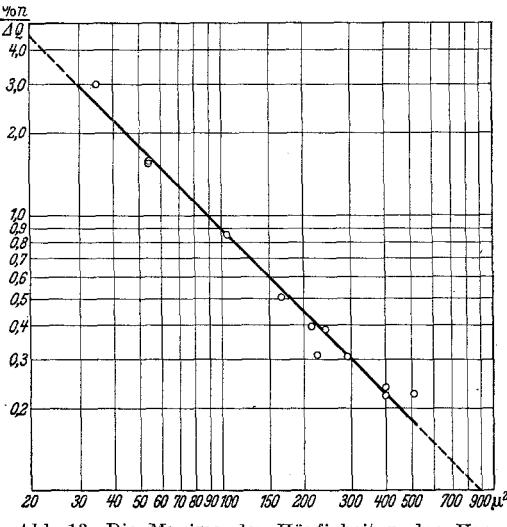


Abb. 13. Die Maxima der Häufigkeiten der Verteilungen entsprechend Abb. 8 im doppelt logarithmischen Raster. Ordinate: Häufigkeiten. Abszisse: Q_0 .

V.

Die Übereinstimmung trifft nicht nur für die Maxima, sondern auch für die übrigen Werte der Verteilungen zu, wie sich aus Abb. 14 ergibt. Die ausgezogenen Kurven entsprechen jeweils der vollständigen Funktion 6 für eine Kammer, wenn man allen x -Werten die aus den Maxima ermittelte Konstante $K = 2,45$ zugrunde legt.

Hierdurch ist das letzte Glied der Beweiskette geschlossen.

Unterhalb des kritischen Herzgewichtes haben alle Kammern eine angenähert gleichgroße Anzahl von Muskelfasern. Unterschiede fallen in den Fehlerbereich. Die Verteilung der Faservolumina oder der Querschnitte sind ebenfalls gleich und können in weitgehender Annäherung durch eine Funktion beschrieben werden. Die Voraussetzungen und die Folgerungen des 1. Teiles sind daher richtig.

3. Teil.

I.

Auf Grund der Ergebnisse der beiden ersten Teile lassen sich einige Aussagen über die Gesetzmäßigkeiten des Wachstums der Herzmuskelfasern machen. Der Wachstumsmodus des embryonalen Herzens muß sich grundsätzlich von dem Wachstum der postnatalen Entwicklungsperiode unterscheiden. Wäre es erlaubt, die aus den Mittelwerten errechneten ausgezogenen geraden Linien in den Abb. 4 und 8 bis zum Schnittpunkt des Koordinatenkreuzes zu verlängern, dann müßte es unendlich kleine Herzen mit unendlich kleinen Muskelfasern geben. Ein Wachstum mit konstanter Anzahl der Elemente kann also nur von einer bestimmten Herzgröße an möglich sein. Da jede endgültige Herzmuskelfaser der postnatalen Entwicklungs- und Wachstumszeit aus Kern, Sarkoplasma und Myofibrillen besteht, muß einem solchen zusammengesetzten Gebilde eine bestimmte räumliche Ausdehnung zugeordnet werden und man könnte die Frage nach der kleinstmöglichen räumlichen Ausdehnung stellen, innerhalb welcher eine Muskelfaser überhaupt realisiert werden kann. Der kleinste Muskelfaserquerschnitt der Untersuchungsreihe wurde in der rechten Herzkammer Nr. 1 gemessen und betrug $27,3 \mu^2$. Nimmt man nun als kleinstmöglichen vor kommenden Grenzwert $25 \mu^2$ an, so ergibt sich der Durchmesser des zugehörigen Faseräquivalentes mit $5,65 \mu$ und der Inhalt mit $22,5 \mu^3$. Diese Mindestgröße einer Herzmuskelfaser scheint auch in der Tierreihe nicht unterschritten zu werden woraus sich, wie weiter unten ersichtlich, wichtige theoretische Folgerungen ergeben.

Wenn man unter Annahme einer Faserkonstanz ein vollständiges Herz aus solchen kleinstmöglichen Faserelementen aufbauen würde, käme man durch Überschlagsrechnung etwa auf ein Gesamtherzgewicht

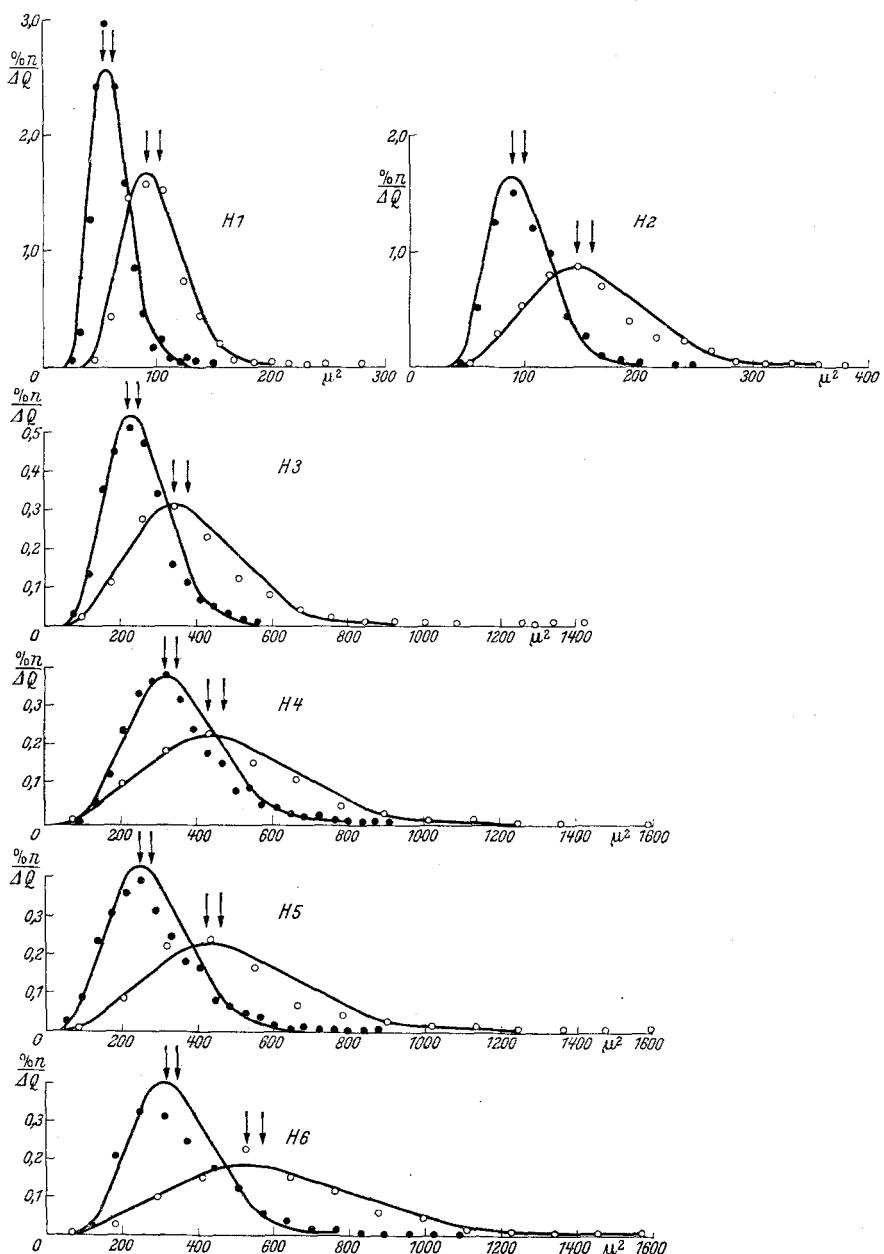


Abb. 14. Vergleich der empirisch gefundenen Häufigkeiten mit den theoretischen Verteilungen für sämtliche Herzkammern. Die Punkte entsprechen den empirischen Werten. • Rechte Kammern; ○ linke Kammern.

von 5,5 g. Ein solches Herzgewicht entspräche nach OPITZ und SAMMERT einer Fetenlänge von 34 cm. Nach vörläufigen orientierenden Messungen ergibt sich aber, daß die fetalen Muskelfasern einen erheblich größeren Querschnitt besitzen als die kleinstmöglichen Fasern der postnatalen Periode. Hieraus läßt sich der zwingende Schluß ziehen, daß ein fetales Herz von 5,5 g erheblich weniger Äquivalenteinheiten besitzen muß als das Herz nach der Geburt. Im 7. Schwangerschaftsmonat kann somit das Teilungswachstum der Elemente der Herzmuskulatur noch nicht abgeschlossen sein und der Zeitpunkt der endgültigen Differenzierung liegt sehr wahrscheinlich später, um den Geburtstermin. Hierfür sprechen auch Beobachtungen von MACMAHON, der nach der Geburt noch vereinzelte Mitosen gesehen hat. Außerdem ist es sehr unwahrscheinlich, daß die Variation der Fasergrößen jemals so klein wird, daß ein Herz nur aus kleinstmöglichen Muskelfasern zusammengesetzt sein könnte. Wenn man das Geburtsgewicht des Herzens mit rund 10 g veranschlagt, so ergibt sich angenähert der mittlere Faserquerschnitt eines solchen Herzens zu etwa $38 \mu^2$. Dieses Herzgewicht wäre für den Menschen also etwa das Kleinstmögliche, bei dem die konstante Anzahl der Muskelfasern weitgehend fixiert ist. Nur auf diese endgültigen Fasern beziehen sich die folgenden Ausführungen.

Vermutlich läuft der letzte Differenzierungsschritt der Herzmuskelfasern in einer sehr kurzen Zeitspanne ab, da außer dem Sistieren der Zellvermehrung noch die wahrscheinlich sehr schnell einsetzende Volumverkleinerung der einzelnen Fasern berücksichtigt werden muß. Es ist möglich, daß unmittelbar in den ersten Tagen nach der Geburt ein sehr starker Glykogenschwund der einzelnen Herzmuskelfasern einsetzt mit Verkleinerung der Faservolumina und endgültiger Differenzierung, die ein Teilungswachstum in der Folge unmöglich macht. Diesen Vorgang könnte man mit der Metamorphose der Kaulquappe in den Frosch vergleichen, bei der sich das Gewicht des Tieres während des Differenzierungsaktes auch verringert.

II.

Es soll versucht werden, den postnatalen Wachstumsmodus der Herzmuskelfasern in elementarer Weise zu beschreiben. An Stelle des komplizierten Standardgerüstes kann dabei der Einfachheit halber eine einzelne Muskelfaser betrachtet werden, z. B. ein kernhaltiges Fasersegment zwischen 2 Glanzstreifen.

Auf Grund der Messungen, diskutierter Theorien und eigener Überlegungen, können 2 verschiedene Typen des Wachstums der Organismen, der Organe oder Zellen unterschieden werden.

1. Das äquifinale Wachstum im Sinne von BERTALANFFY.
2. Das endogen ungehemmte Wachstum im Sinne von DEHLINGER und WERTZ.

Während die Wachstumsfunktion von DEHLINGER und WERTZ auf Elementarorganismen und mit gewissen Einschränkungen wohl auch auf bradytrophe Gewebe Anwendung finden kann, gestattet die äquifinale Vorstellung von BERTALANFFY nicht nur eine brauchbare Anwendung auf manche Organismen sondern auch auf Organe, bei welchen durch Ausbildung eines hochentwickelten Capillarsystems eine angeähnert homogene Versorgung der Elemente gewährleistet ist. Ein solches Organ ist z. B. das menschliche Gehirn, das relativ frühzeitig sein endgültiges maximales Grenzvolum erreicht. Aber auch das Herz gehört in gewisser Hinsicht in diese Organkategorie, obgleich bei ihm unter besonderen Bedingungen ein Wachstum auch dann noch möglich ist, wenn das artgemäße mittlere Durchschnittsvolum erreicht ist. Aus diesem Grunde muß man beim Herzen von einem fakultativen äquifinalen Wachstum sprechen.

Mit v. BERTALANFFY kann man unter zunächst angenommenen konstanten äußeren Bedingungen die Äquifinalität eines wachsenden lebendigen Systems durch folgende Differentialgleichung ausdrücken

$$dv = dt \cdot \varepsilon \cdot f - dt \cdot \alpha \cdot v.$$

Ist die Nahrungsaufnahme z. B. einer Zelle proportional der Zeit dt , einer Konstanten ε und der Oberfläche f und die in der gleichen Zeit im Stoffwechsel verbrauchte Nahrungsmenge proportional einer Stoffwechselkonstanten α und dem Volum der Zelle v , so ergibt sich der Volumzuwachs dv in der Zeit dt aus der Differenz der beiden Produkte. Dividiert man beide Seiten der Gleichung durch dt , so erhält man

$$\frac{dv}{dt} = \varepsilon \cdot f - \alpha \cdot v.$$

Ändert das Gebilde während seines Wachstums seine körperliche Gestalt nicht, d. h. sind die körperlichen Formen z. B. einer Zelle zu verschiedenen Zeitpunkten des Wachstums einander ähnlich, so behalten alle Konstanten ihren Wert bei und das Wachstum muß seinen Abschluß finden, wenn die aufgenommene Stoffmenge eben ausreicht, den Stoffwechsel zu erhalten. Da das Volum in 3 dimensionalen Schritten wächst, die Oberfläche aber nur in 2 dimensionalen, wird bei einer bestimmten, von den Werten der Konstanten abhängigen Größe die Differenz $\varepsilon \cdot f - \alpha \cdot v$ gleich Null. Es besteht dann unter konstanten äußeren und inneren Bedingungen ein der Art des Systems gemäßes finales, „quasistationäres Gleichgewicht“ oder „Fließgleichgewicht“ zwischen Milieu und Lebewesen.

III.

Diese scheinbar allzusehr vereinfachende von BERTALANFFY entwickelte Beschreibung eines wachsenden lebendigen Systems läßt sich sehr gut auf die wachsenden Herzmuskelfasern anwenden.

Nach den gegebenen Ableitungen ändern sich die Proportionen eines Äquivalentsegmentes während des Wachstums nicht. Angenommen, zwischen einem Äquivalentsegment der Größenordnung 1 und seiner Umgebung bestände ein quasistationäres Gleichgewicht, so kann ein Wachstum nur dann erfolgen, wenn das Gleichgewicht gestört wird und die Differenz $\varepsilon \cdot f - \kappa \cdot v > 0$ Null wird. Das Fasersegment wächst solange, bis sich ein neues Gleichgewicht entsprechend dem Volum des größeren Elementes 2 entwickelt hat. Die Elemente $1 < 2$ sind untereinander ähnlich.

Wir glauben, die elementaren Ursachen der Störung des Gleichgewichtes und damit die spezifischen elementaren Reize, die das physiologische Herzmuskelfaserwachstum auslösen, gefunden zu haben.

Diese Ursachen sind 1. die Oberflächenvergrößerung der Muskelfasern bei überdurchschnittlicher Dehnung, meist mit einer Leistungssteigerung einhergehend; 2. die mit der Leistungssteigerung verbundene, vermehrte coronare Durchblutung.

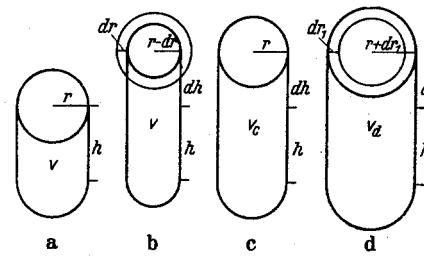


Abb. 15. Schema zur Erläuterung des Wachstums eines Herzmuskelfasersegmentes.

IV.

Gegeben sei der Äquivalentzylinder a , der sich mit seiner Umgebung in einem Fließgleichgewicht befindet (vgl. Abb. 15). Der Cylinder habe das Volum v , die Höhe h , den Radius r . Durch überdurchschnittliche Dehnung, z. B. bei vermehrtem Schlagvolumen, geht dieser Cylinder in den Cylinder b über, dessen Volum ebenfalls v beträgt, dessen Radius $r - dr$ und dessen Höhe $h + dh$ ist. Der Cylinder b hat einen relativ größeren Cylindermantel als der Cylinder a . Das Verhältnis zwischen Volum und Cylindermantel M_a beträgt bei Cylinder a

$$\frac{v}{M_a} = \frac{\pi r^2 \cdot h}{2 r \pi \cdot h} = \frac{r}{2}$$

bei Cylinder b dagegen

$$\frac{v}{M_b} = \frac{\pi (r - dr)^2 \cdot (h + dh)}{2 \pi (r - dr) \cdot (h + dh)} = \frac{r - dr}{2}.$$

Da der Quotient $\frac{r - dr}{2} > \frac{r}{2}$, ist Cylindermantel $M_b > M_a$, da $v = v$.

Nimmt man zunächst an, daß im Zustande überdurchschnittlicher Dehnung die Stoffwechselgröße κ und der komplexe Faktor ε konstant bleiben, so würde der Cylinder b zum Cylinder c auswachsen können,

dessen Volumen v_c , dessen Höhe $h + dh$ und dessen Radius r ist. Der Quotient Volumen v_c zu Cylindermantel M_c beträgt.

$$\frac{v_c}{M_c} = \frac{\pi r^2 \cdot (h + dh)}{2r\pi \cdot (h + dh)} = \frac{r}{2}.$$

Der Quotient zeigt den gleichen Wert wie Cylinder a und ein Gleichgewicht wäre möglich.

Nach den Messungen kann aber das Wachstum der Muskelfaser in c noch nicht abgeschlossen sein, weil das neue vergrößerte Gebilde dem Ausgangsäquivalent ähnlich sein muß. Der Cylinder c muß somit noch auf die Größe des Cylinders d heranwachsen, der das Volumen v_d , die Höhe $h + dh$ und den Radius $r + dr_1$ hat. Der Quotient $\frac{v_d}{M_d}$ beträgt:

$$\frac{v_d}{M_d} = \frac{\pi (r + dr_1)^2 \cdot (h + dh)}{2\pi (r + dr_1) \cdot (h + dh)} = \frac{r + dr_1}{2}.$$

Da v_d als 3 dimensionale Größe einen relativ stärkeren Zuwachs erfahren hat als die 2 dimensionale Größe M_d , muß der Cylinder d eine relativ kleinere Oberfläche haben als der Cylinder a , was in der Vergrößerung des Quotienten seinen Ausdruck findet. Der letzte Wachstumsschritt von c nach d kann daher nicht mehr allein durch die Oberflächenvergrößerung erklärt werden, da von c ab eine Verkleinerung der relativen Oberfläche einsetzt. Wenn der Stoffwechselkoeffizient α nicht kleiner wird, kann sich das Gleichgewicht in c nur dadurch in Richtung d verschieben, daß der komplexe Faktor ϵ eine Änderung erfährt.

Dieser Faktor setzt sich im wesentlichen aus 2 Größen zusammen: 1. aus der Anzahl der resorptionsfähigen Moleküle, die das äußere Medium der Oberflächeneinheit der Zelle in der Zeiteinheit spenden kann, 2. aus der Größe der Permeabilitätskonstanten der Plasmahaut für die verschiedenen Moleküle.

Sehr wahrscheinlich sind beim Muskelfaserwachstum Änderungen des Nahrungsangebotes und der Permeabilität zugleich im Spiele. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Messungsergebnisse, experimenteller Daten, morphologischer Befunde und deduktiv theoretischer Ableitungen ergibt sich im einzelnen folgendes Bild des Wachstums der Herzmuskelfasern:

Durch überdurchschnittliche Dehnung des Herzens kommt es zu einer relativen Oberflächenvergrößerung der Muskelfasern entsprechend Modell b . Bei Konstanz aller übrigen Faktoren der BERTALANFFYSchen Wachstumsfunktion würde die relative Oberflächenvergrößerung ausreichend sein, eine Verschiebung des Gleichgewichtes von Modell b nach c zu gestatten. Unmittelbar nach der Überdehnung würde das Wachstum der Faser in Gang kommen, um nach entsprechender Zeit asymptotisch den Grenzwert, Cylinder c zu erreichen.

Die Experimente am Herz-Lungenpräparat (STARLING, GOLLWITZER-MEIER, GREMELS, KIESE und GARAN) zeigen aber, daß jede überdurchschnittliche Dehnung nicht nur eine sofortige Leistungssteigerung des Herzens zur Folge hat, sondern auch einen erhöhten Stoffumsatz. Obwohl unmittelbar nach der Überdehnung die Bedingungen für ein Faserwachstum gegeben sind, ist der Gewichtszuwachs kurze Zeit nach der Überdehnung praktisch gleich Null, während die Stoffwechselsteigerung zu diesem Zeitpunkt schon in voller Höhe vorhanden ist. Hieraus folgt eine erhöhte Stoffwechselintensität je Volumeneinheit Herzmuskel, d. h. im Beginn der Anpassung muß die Stoffwechselkonstante α erhöht sein. Es wäre denkbar, daß der vergrößerte Stoffwechsel faktor die vermehrte Stoffaufnahme infolge relativer Oberflächenvergrößerung eben kompensiert. In diesem Falle würde sich die gedehnte Faser schon im Zustand b im Gleichgewicht befinden und es würde überhaupt kein Wachstum stattfinden. Ist die Leistungssteigerung nur kurzfristig, so würde auch eine gleichzeitige vermehrte coronare Durchblutung keinen wesentlichen Volumenzuwachs der Muskelfasern zur Folge haben und die Bedingungen entsprächen der „rein“ funktionellen Anpassung des Herzens.

Dauert die Leistungssteigerung bzw. die überdurchschnittliche Dehnung der Fasern an, so wird die funktionelle Anpassung schrittweise durch strukturelle ersetzt. Dieser Vorgang ist nach den Messungsergebnissen erst dann abgeschlossen, wenn die Faser ihr finales Fließgleichgewicht, der Größe d entsprechend, erreicht hat. Die initiale Gleichgewichtsstörung kann daher nicht schon im Stadium b kompensiert sein. Trotz erhöhter Stoffwechselintensität könnte die zum Wachstum notwendige vermehrte Stoffaufnahme durch ein größeres Nahrungsangebot infolge vermehrter Coronardurchblutung bei Leistungssteigerung gedeckt werden. Neuere Untersuchungen machen es jedoch wahrscheinlich, daß auch Permeabilitätsveränderungen mit im Spiele sind und insbesondere zu vermehrter Wasseraufnahme führen. Andererseits spricht das bekannte Gesetz, nach dem die Muskelkraft proportional dem physiologischen Querschnitt des Muskels ist, dafür, daß die Stoffwechselintensität je Volumeneinheit Muskel normalerweise keinen langdauernden Schwankungen unterliegt und daher der Faktor α eine angenähert konstante Größe ist.

Schon von JAQUES LOEB ist am arbeitenden Skelettmuskel eine Wasseraufnahme nachgewiesen worden. Desgleichen fanden KRAKOWER und HEINO an Kükenherzen bei überdurchschnittlicher Leistungssteigerung durch Kochsalzdiät schon nach 24 Std einen Gewichtszuwachs der Herzen um etwa 10% gegenüber den Kontrollen. Sie führen den bemerkenswerten initialen Gewichtszuwachs neben einer Vermehrung

fettfreier Trockensubstanz und N-haltiger Stoffe vor allem auf eine intracelluläre Bindung von Wasser zurück. Besonderes Interesse verdient die Tatsache, daß in den folgenden Tagen das Gewicht der Herzen zunächst ein wenig abfällt, um sich dann erst asymptotisch dem Gewicht der entsprechenden Leistungsgröße zu nähern, das weit über dem ersten Gipfel liegen kann.

Nach brieflicher Mitteilung glaubt KRAKOWER, daß eine größere Anzahl von Fällen zu einem Ausgleich des primären Gipfels führen würde und der Kurvenverlauf sich einer typischen Wachstumskurve mehr angleicht. HITCHINGS, DAUS, WEARN sahen bei Herzhypertrophie, nach experimentell hervorgerufenen Klappenschäden in den ersten Tagen zunächst ein interstitielles Ödem des Herzens, das bald zurückgeht, während die Muskelfasern gleichzeitig an Volum zunehmen.

Für eine stärkere Wasserspeicherung hypertropher Herzen könnte auch der Befund des sog. Faserödems sprechen, der zuerst von EH. ALBRECHT nachgewiesen und später von uns bestätigt werden konnte.

Wenn man mit RÖSSLE unter Wachstum „Zunahme durch Ansatz von strukturell und funktionell vollwertiger lebender Masse“ versteht, erhebt sich die Frage, ob eine primäre Wasseraufnahme wachsender Gewebe oder Zellen zum echten Wachstum dazugehört oder ein mehr nebensächlicher Vorgang ist. Für die Annahme, daß jedes echte Wachstum im Beginn mit einer intracellulären Wasserspeicherung einhergeht, die erst nachträglich mehr und mehr durch Anbau spezifischer Plasmastrukturen ersetzt wird, sprechen viele Tatsachen.

Der relative Wasserreichtum schnell wachsender normaler und pathologischer Gewebe ist bekannt. Viele Beobachtungen (Zusammenfassung bei WASSERMANN) bestätigen die Einleitung der mitotischen Zellteilung durch eine primäre wasserreiche Quellung des Protoplasmas und der Zellkerne infolge Permeabilitätsänderungen der Membranen. Nach SCHMALHAUSEN und ROMANOW steigt der Wassergehalt von Hühnerembryonen in den ersten 3 Tagen der Entwicklung von etwa 70 auf 95% an und fällt dann erst, wie allgemein bekannt, im Laufe der Entwicklung ab. Die übersichtliche Abbildung aus der Zusammenstellung der Daten verschiedener Untersucher über den Wassergehalt von Hühnerembryonen bei NEEDHAM Bd. 2, S. 871, ergibt vom 4. Tage bis zum Ausschlüpfungstag einen Abfall des Wassergehaltes von 95 auf rund 80%. Auch die Pädiater kennen eine das Wachstum einleitende initiale Gewebsdurchtränkung, die als „physiologisches Wachstumsödem“ bezeichnet wird. Man sieht dieses Ödem nach längeren Gewichtsstillständen als erste Äußerung eines neu einsetzenden Wachstumschubes (JOPPICH in Lehrbuch der Kinderheilkunde von FEER). Für das

Bindegewebe ist etwas Ähnliches bekannt. Nach RÖSSLER führt ein chronisches Ödem und das interstitielle seröse Exsudat bei der serösen Entzündung zur Sklerose, d. h. zu einem Anbau spezifischer bindegewebiger Strukturen.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen ist es sehr wahrscheinlich, daß jede Störung eines biologischen Gleichgewichtes mit Veränderungen sämtlicher Faktoren einhergeht, die an der Erhaltung des Gleichgewichtes beteiligt sind, auch dann, wenn der Anstoß der Störung zunächst nur an einem Faktor angreift. Die initialen Reaktionen in einem gestörten Gleichgewicht, die letzten Endes darauf abzielen, ein neues Gleichgewicht zu finden, können im Beginn über das Ziel hinausschießen, ebenso wie die ersten Ausschläge eines Pendels, das aus seiner Ruhelage bewegt wurde, am größten sind.

Auch bei der Herzmuskelfaser äußert sich die Störung des Gleichgewichtes bei Überdehnung nicht nur in einer relativen Vergrößerung der Oberfläche, sondern mit größter Wahrscheinlichkeit gleichzeitig in einer initialen Änderung der Permeabilität der Membranen und des Stoffwechsels. Unmittelbar nach Überdehnung könnte die vermehrte Stoffwechselintensität je Volumeneinheit Herzmuskel trotz der anlaufenden coronaren Mehrdurchblutung eine Hypoxie oder eine Anhäufung von Stoffwechselenschlacken in der Herzmuskelfaser hervorrufen, die zu einer Permeabilitätsstörung mit initialer vermehrter Wasseraufnahme führt. Die initiale Wasseraufnahme der Faser trägt wesentlich dazu bei, die Erhöhung des Stoffwechselkfaktors wenigstens teilweise wieder dem Ausgangswert anzugeleichen. Nimmt man an, die Wasseraufnahme würde den Volumzuwachs der Äquivalentmodelle von b nach d decken, so läge in d eine wasserreiche Faser vor, deren Stoffwechselintensität je Volumeneinheit genau so groß sein könnte, wie bei der Ausgangsfaser a . Zur Erhaltung des Fließgleichgewichtes in d wäre aber nach Ausgleich der Permeabilitätsstörung wegen relativer Verkleinerung der Oberfläche eine Erhöhung der Anzahl der angebotenen Nahrungsmoleküle je Oberflächeneinheit der Zelle in der Zeiteinheit notwendig. Die tatsächlich vorhandene coronare Mehrdurchblutung bei Leistungssteigerung müßte daher genau diesen Anforderungen entsprechen, da sonst ein Gleichgewicht in Form des Modells d nicht möglich wäre.

Es ist sehr unwahrscheinlich, daß die initiale Wasseraufnahme den ganzen Volumzuwachs eines Wachstumsschrittes z. B. von b nach d deckt. Ihre Bedeutung scheint im physiologischen Bereich vielmehr darin zu liegen, die Auswirkungen der Gleichgewichtsstörungen zu dämpfen, den intracellulären Stofftransport zu erleichtern und dadurch sowie durch den Gewichtszuwachs der Fasern die initiale Stoffwechselverhöhung wenigstens teilweise zu kompensieren und außerdem die damit verbundene Permeabilitätsstörung auszugleichen. Nach den Ergeb-

nissen von KRAKOWER und HEINO scheint die primäre Wasseraufnahme recht hoch zu sein und über das Ziel hinauszuschießen. Man könnte sich vorstellen, daß die initiale Wasseraufnahme allein nur einen Volumzuwachs, z. B. von b nach c oder darüber hinaus deckt, ohne wesentlichen Anbau von spezifischen protoplasmatischen Substanzen unmittelbar nach der Dehnung. Geht im weiteren Wachstumsverlauf die Entquellung der Faser schneller vor sich als der folgende langsamere Anbau protoplasmatischer Substanzen, so würde der Gewichtszuwachs der Fasern einen initialen primären Gipfel zeigen, dessen Maximum erst nach einigen Tagen durch den nachhinkenden protoplasmatischen Anbau wieder erreicht wird. Nur der rein spezifisch protoplasmatische Aufbau würde dann einer typischen s-förmigen Wachstumskurve folgen.

Die Frage, ob die initiale Wasseraufnahme integrierender Bestandteil echten Wachstums ist, muß bejaht werden. Das Quellungswachstum wäre danach der Schrittmacher des protoplasmatischen. Das Wasser schafft gewissermaßen die intracellulären Räume, innerhalb welcher der Anbau protoplasmatischer Substanzen möglich ist. So führt Aufnahme spezifischer Bausteine und Anbau spezifischer Muskelfaserelmente unter Ausgleich des Wassergehaltes bei andauernder Leistungssteigerung die Muskelfaser allmählich in ihre der Leistung entsprechende endgültige Größe über. Nach Normalisierung der Permeabilitätskonstanten ist die Faser d der Ausgangsfaser a chemisch funktionell und körperlich ähnlich.

Die initiale Wasseraufnahme ist besonders groß, wenn nach längerer Wachstumsruhe plötzlich erneutes Wachstum eintritt. Außer der Größe des Wachstumsreizes ist wahrscheinlich die Zeit von maßgeblicher Bedeutung, während welcher ein System in stationärem „ruhendem Gleichgewicht“ gestanden hat. Ist das Wachstum einmal in Gang gekommen, so könnte man sich vorstellen, daß das Gleichgewicht dauernde oscillierende Störungen unendlich kleiner Größenordnung erfährt, und daß die entsprechenden differentiellen Wachstumsschritte auch immer wieder mit kaum merklichen Permeabilitätsstörungen, Wasseraufnahme, Ersatz des Wassers durch Protoplasma usw. einhergehen. Eine glatt verlaufende Wachstumskurve würde daher in Wirklichkeit aus lauter winzigen diskontinuierlichen Wachstumsschritten bestehen. Für diese Ansicht spricht auch folgendes: Die Herzmuskelfaser besteht aus sehr kompliziert aufgebauten, zusammengesetzten Elementen. Ein vollständiger, differentieller Wachstumsschritt ist daher nur dann möglich, wenn die Zelle über alle die Bausteine verfügt, die zum Aufbau des kleinstmöglichen Quantum's Herzmuskelfaser notwendig sind. Vielleicht hat die Volumausdehnung der intercellulären Räume durch Wasser den Sinn, überhaupt erst einmal die

Bausteine der spezifischen Eiweißstoffe in einer Raumeinheit zu speichern, in der erst dann durch Autokatalyse die Reproduktion erfolgen kann, wenn alle Baustoffe in dieser Raumeinheit vollständig und in gehöriger Konzentration vorhanden sind.

Obwohl unmittelbar nach Überdehnung die Bedingungen für ein Faserwachstum gegeben sind, braucht die Faser einige Zeit, bis sie den neuen Gleichgewichtszustand erreicht hat, dem sie sich nur asymptotisch nähert. Die Frage, wann ist der Vorgang z. B. des Hypertrophiewachstums beendet, hat also nur einen Sinn, wenn man das einer bestimmten Leistungsgröße entsprechende Faservolumen kennt, nach welchem die Fasern durch Wachstum hinstreben sollen. Die Zeit, die zu diesem Wachstumsschritt notwendig ist, hängt von vielen Faktoren ab. Neben dem absoluten Wert der Gewichtsdifferenz der Ausgangsfaser und der hypertrophen Faser wird die allgemeine Anpassungsfähigkeit, die z. B. auch vom Alter abhängig ist, maßgeblich beteiligt sein. Im allgemeinen ist beim Menschen schon 2 Wochen nach Leistungssteigerung eine Hypertrophie grob erkennbar. Eine Unzahl von Faktoren müßte zur endgültigen Beantwortung dieser zeitlichen und subtillen quantitativen Fragen berücksichtigt werden. Es seien nur die nervöse und hormonale Regulation der coronaren Durchblutung, die Permeabilität, der Stoffwechsel, die Schlagfrequenz, die Arbeitsweise des Herzens (SCHIMERT) genannt. Alle diese Faktoren können die Größenordnung der Konstanten im Gleichgewichtssystem beeinflussen, zu einer Verlangsamung des Wachstums führen oder zum Ausgleich in abnormen Faserproportionen. Eine vermehrte Schilddrüsentätigkeit könnte z. B. den Wert des Stoffwechselfaktors erhöhen und ein Fasergleichgewicht vom Typ Modell *b* oder *c* erfordern. Eine solche Faser würde sich auf Grund ihrer anderen Proportionen den Belastungen des täglichen Lebens gegenüber durchaus anders verhalten als eine Faser mit Standardproportionen. Länger dauernde, pathologische, hormonale und neuroregulative Einstellungen, vorwiegender Sympathico- oder Vagotonus, müssen in Verschiebung des quantitativen Gleichgewichtes ihren Ausdruck finden und können Ursachen bestimmter Störungen und Eigenarten der Herzfunktion sein, auch ohne gleichzeitig nachweisbare qualitativ mikroskopische Veränderungen.

Welche Faktoren das physiologische Wachstum des Herzens regulieren, ist nicht mit Sicherheit bekannt. Es wäre aber durchaus denkbar, daß der ständige Zuwachs der strömenden Blutmenge während der Wachstumsperiode mit einer entsprechenden Vermehrung des Schlagvolumens und einer Erhöhung des Blutdruckes einhergeht, die dann ihrerseits das Wachstum der Herzkammern durch Überdehnung der Fasern auslösen. Wir wissen nicht, ob die zunehmende Blutmenge alleinige Ursache und alleiniger Regulator des Herzwachstums ist, aber

es könnte durchaus so sein. Dieses Beispiel soll nur zeigen, wie die elementaren Gleichgewichtssysteme im Organismus miteinander verzahnt und zu Systemen höherer Ordnung zusammengekoppelt sind. Der funktionelle Zusammenhang im mathematischen Sinne der Systeme höherer und niederer Ordnung ist dabei keineswegs eine Summation von Teilen, wie unter Verkennung der Dinge oft behauptet wird. Eine Funktion beschreibt die Abhängigkeit zweier oder mehrerer Größen untereinander und sie vermag oft sehr komplizierte Zusammenhänge auszudrücken, die nichts mit einer Summe zu tun haben.

V.

Für das harmonische Wachstum der Herzen unterhalb des kritischen Herzgewichtes, bei dem die Elemente einander ähnlich bleiben, spricht die kürzlich von SCHLOMKA gegebene theoretische Ableitung, nach der dieser Wachstumsmodus auch energetisch betrachtet, für den Herzmuskel am günstigsten ist.

Die eigenartigen Experimente über sog. Spannungshypertrophie der Skelettmuskulatur von MEYER, bei welcher ohne Arbeitssteigerung, allein durch fixierte Dehnung der Muskeln, eine Hypertrophie im Experiment erzeugt werden kann, findet durch die Gleichgewichtsbetrachtung ihre Erklärung. FROBOESE wies dabei einen echten Volumzuwachs der Fasern nach. Es wäre sehr interessant, zu wissen, ob die Spannungshypertrophie, die allein durch relative Oberflächenvergrößerung der Fasern ohne vermehrte Durchblutung zustande kommt, nur einen Volumzuwachs der Fasern bis Modell c zuläßt, wie es die Theorie verlangen würde.

Die sog. myokarditische Hypertrophie, die Verfasser quantitativ nachweisen konnte, sei nur genannt. Unter Berücksichtigung der Bedeutung der Oberfläche und anderer Zwischenglieder könnten diese Befunde sehr gut in Einklang zu den theoretischen Erörterungen von BOHNENKAMP gebracht werden.

Nach KRAKOWER und HEINO ist das Wachstum der Herzmuskelfasern die unmittelbare Antwort auf die Faserdehnung, eine Erkenntnis, die seit den Arbeiten von WEIZSÄCKER (1921), KIRCH und BOHNENKAMP allgemeine Anerkennung gefunden hat. Auf Grund der vorgetragenen Ergebnisse und der theoretischen Erörterungen wäre es richtiger zu sagen: Die unmittelbaren Ursachen des harmonischen Wachstums der Herzmuskelfasern sind 1. die relative Oberflächenvergrößerung nach Überdehnung, 2. die gleichzeitige vermehrte coronare Durchblutung; denn bei mangelnder Coronaranpassung kann trotz Überdehnung und „increased output“ das harmonische Wachstum der Fasern ausbleiben und z. B. eine Hypertrophie mit Dilatation resultieren.

VI.

Unter diesen Gesichtspunkten ergeben sich neue Ausblicke zum Verständnis der sog. ergogenen Insuffizienz (KERN). Wenn die coronare Durchblutung bei länger dauernder Leistungssteigerung aus verschiedenen Gründen nicht in notwenigdem Maße zunehmen kann, so ist ein harmonisches Muskelfaserwachstum mit Ähnlichkeit der Elemente nicht mehr möglich. Eine Oberflächenvergrößerung der Fasern durch überdurchschnittliche Dehnung ohne eine gleichzeitige vermehrte Coronardurchblutung kann nur zu einem Gleichgewicht etwa entsprechend Modell *c* führen. Ein solches Herz ist dilatiert und befindet sich im Zustande einer latenten Stoffwechselinsuffizienz. Eine weitere strukturelle Anpassung wäre nur durch stärkere Dilatation der Fasern mit gleichzeitig immer kleiner werdendem Gewichtszuwachs möglich. Ein solcher Zustand ist bei menschlichen Herzen oft beim kritischen Herzgewicht erreicht. Bei weiterem Gewichtszuwachs ist somit die zunehmende Dilatation durchaus verständlich, auch wenn diese Herzen weder makroskopisch noch mikroskopisch auffällige qualitative Veränderungen an der Muskulatur erkennen lassen. Die Ergebnisse von SCHOENMACKERS zeigen sehr eindeutig, daß das Wachstum der sog. funktionierenden Masse der Coronararterien beim kritischen Herzgewicht mehr oder weniger erschöpft ist und bestätigen damit auch die Konzeption BÜCHNERS von der latenten Coronarinsuffizienz. Diese Fälle von Hypertrophie mit Dilatation brauchen wahrscheinlich nicht immer mit einer leistungsmäßigen Insuffizienz des Herzens einherzugehen. Man könnte den Mechanismus des Faserwachstums bei zunehmender Verlängerung der Fasern viel eher als letzte Möglichkeit der strukturellen Anpassung des Herzens auffassen. Erst die weitere Entwicklung der pathologischen Hypertrophie zeigt den Übergang der latenten oder relativen Stoffwechselinsuffizienz in die absolute.

Das Ziel jeder Capillarversorgung eines hochentwickelten Organes ist die gleichmäßige homogene Versorgung seiner Elemente, ein Ziel, das wegen der netzartigen Anordnung der Capillaren in mikroskopischen Dimensionen niemals vollkommen, sondern nur angenähert erreicht wird. Im Zustande der latenten Stoffwechselinsuffizienz könnte die Versorgung noch mehr oder weniger „homogen“ sein, selbst dann, wenn die mittlere Versorgung der einzelnen Elemente kleiner geworden ist. Erst wenn ein gewisser Grenzwert überschritten wird, muß es zur absoluten Insuffizienz kommen. Im allgemeinen drückt sich diese absolute Stoffwechselinsuffizienz in herdförmigen Katastrophen mit Untergang von Herzmuskelfasern aus. Der herdförmige Charakter solcher Ereignisse ist nicht genügend erklärt.

Die bisherigen Vorstellungen über den Bau des Herzmuskelns setzen, wenn man von der inneren Struktur der Fasern absieht, ein homogenes Syncytium voraus, d. h. also, die Beschaffenheit der Muskulatur ist an allen Stellen des Syncytiums gleich. Ältere Beobachtungen von COHN, NIEUWENHUIJSE, STAMER und eigene zeigen aber, daß die Herzmuskulatur keine homogene Einheit in diesem Sinne ist. Bei degenerativer Verfettung der Herzmuskulatur kann man beobachten, daß sich die Verfettungen sehr häufig auf einzelne Muskelfasersegmente zwischen



Abb. 16. Isolierte Verfettung einzelner Muskelfasersegmente.

2 Glanzstreifen beschränken (Abb. 16) (EBEL). NIEUWENHUIJSE zog daraus schon den richtigen Schluß, daß die durch Glanzstreifen abgegrenzten Segmente eine „gewisse Selbständigkeit“ des Stoffwechsels zeigen können. Wenn eine Verschiedenheit der Segmente unter pathologischen Bedingungen besteht, muß sie logisch auch unter normalen Bedingungen vorhanden sein. Die Verschiedenheit der Stoffwechselbedingungen in den einzelnen Segmenten ist unter normalen Verhältnissen bei weitgehend angrenzender homogener Versorgung nur so gering, daß sie morphologisch nicht nachweisbar ist. Erst unter pathologischen Bedingungen wird die Variation oder das Spektrum der Stoffwechselzustände der einzelnen Segmente so breit, daß sie in Grenzfällen morphologisch, z. B. durch eine Verfettung, sichtbar wird. Eine Verschlechterung der coronaren Durchblutung kann z. B. die Ursache einer größeren Variation der Stoffwechsellagen der Segmente sein. Betrachtet man unter diesen Voraussetzungen die zunehmende „Verdünnung“ der

coronaren Versorgung des Herzmuskels beim kritischen Herzgewicht, so wird durchaus verständlich, daß es sehr leicht im Bereich einzelner Muskelsegmente zu einer Inhomogenität der Versorgung bzw. zu einer absoluten Stoffwechselinsuffizienz kommen kann mit morphologisch faßbaren Veränderungen am Muskel. Wenn man berücksichtigt, daß das Herzmuskelmyocytum und das capillare Netzwerk bzw. die Stoffversorgung schon unter normalen Bedingungen nur scheinbar homogene Systeme sind, die in einer funktionellen Abhängigkeit voneinander stehen, so kann ein Herzmuskelfaserwachstum jenseits des kritischen Herzgewichtes bei gleichzeitiger relativer „Verdünnung“ der coronaren Versorgung zu manifesten Inhomogenitäten in beiden Systemen führen. Vergleicht man die coronare Versorgung mit einem Gummifilm, der die Oberfläche der Herzmuselfasern bedeckt, so werden die latenten schwachen Stellen erst dann sichtbar, wenn dieser Film übermäßig gedehnt wird, d. h. wenn ohne zunehmende coronare Durchblutung die zu versorgende Oberfläche wächst. Den herdförmigen Charakter der lokalen Katastrophen, die seit BÜCHNER als miliare Nekrosen bezeichnet werden, kann man also durchaus statistisch verstehen. Das gleiche gilt für die Lokalisation der Herde, die, wie BÜCHNER nachwies, zuerst in den lichtungsnahen Myokardanteilen, also in der äußersten coronaren Peripherie, auftreten. Die Modellvorstellung ist insofern unvollkommen, als sie nicht die Bedeutung der Zeit berücksichtigen kann, innerhalb welcher sich eine absolute lokale Coronarinsuffizienz entwickeln kann. Wenn gleichzeitig noch besondere Mechanismen, wie Zellpolster an den Abgangsstellen der Coronaräste, die Durchblutung regulieren (ZINK), so können solche Mechanismen jenseits der natürlichen Anpassung die Inhomogenität der Versorgung eher verstärken.

VII.

Während des normalen und pathologischen Wachstums stehen dem Herzen noch viele strukturelle Ausgleichsmechanismen zu Gebote.

1. Die normale Herzmuselfaser ist nicht zylindrisch. Nur in Säuglingsherzen und in leichten rechten Kammern haben die Querschnitte angenäherte Kreisflächen. Bei schweren Kammern sind die Querschnitte ganz unregelmäßig gelappt und eingebuchtet, längs verlaufenden Rillen und Leisten der Fasern entsprechend. Hierdurch entsteht eine relative Vergrößerung der Cylindermäntel. Die Abweichungen von der Kreisfläche nehmen mit steigendem Herzgewicht zu.

2. Gehen Muskelfasern oberhalb des kritischen Herzgewichtes zu grunde, so kann die Durchblutung den überlebenden Fasern zugute kommen. Die Ausschaltung von Muskelfaserelementen bei pathologischen Hypertrophien und die Schwielenbildung kann dazu führen, daß

die restlichen Fasern ausreichend versorgt werden. Die übrig bleibenden Elemente sind ja gerade die, die von jeher versorgungsmäßig am besten gestellt waren. Diese Fasern können dann im weiteren Verlauf sogar eine kompensatorische Hypertrophie zeigen mit Querschnitten, die angenähert einem harmonischen Faserwachstum entsprechen. Da solche Herzen makroskopisch dilatiert sind, muß man eine Gefügedilatation annehmen, wie ich das in Virchows Archiv Bd. 314 und Klin. Wschr. 1948 ausgeführt habe.

3. In vielen Fällen kommt es zu Muskelfaserspaltungen. Wir beobachteten mehrere Herzen weit oberhalb des kritischen Herzgewichtes, die makroskopisch keine Dilatation zeigten sondern in ihren Proportionen einem normalen Herzen weitgehend ähnlich waren. Trotzdem zeigten die Faserquerschnitte zu kleine Werte. Da eine Dilatation fehlt, mußte in diesen Fällen eine echte Hyperplasie, eine Faservermehrung vorliegen. Ob eine solche in geringerem Maße auch schon unterhalb des kritischen Herzgewichtes zustande kommt, erscheint sehr fraglich, denn bei ausreichender coronarer Versorgung müßten dann die Fasern immer wieder auf ihre alten Proportionen heranwachsen. Deshalb scheint eine Faserspaltung sehr wahrscheinlich erst oberhalb des kritischen Herzgewichtes in nennenswertem Ausmaße möglich zu sein. Faservermehrung unterhalb des kritischen Herzgewichtes ist jedenfalls so gering, daß sie in den Fehlerbereich der Messungen fällt.

Der Mechanismus der Hyperplasie scheint so vor sich zu gehen, daß die Abzweigungswinkel der Anastomosen gewissermaßen einreissen, d. h. also, daß die Anastomosenbrücken mehr und mehr den Charakter „echter“ Muskelfasern annehmen. Die zunehmenden Längsfurchen der Fasern in höheren Gewichtsbereichen scheinen bei diesen Faserspaltungen wesentlich beteiligt zu sein. Bei einer Hyperplasie mit vermehrter Anzahl der Äquivalentsegmente ist eine ausreichende Versorgung auch oberhalb des kritischen Herzgewichtes möglich. Die Zählungen der ersten Untersuchungsreihe ergaben, daß hierbei eine Capillarvermehrung stattfindet und somit das urtümliche Verhältnis von etwa einer Capillare je Muskelfaser gewahrt bleibt.

Die Verteilungskurven der Äquivalentvolumina hyperplastischer Herzen müßten eine Bevorzugung der kleineren Größenklassen zeigen. Angedeutet ist eine solche Verschiebung schon bei den Herzkammern 11 und 12 zu beobachten und es handelt sich hierbei ja auch um ein Herz, welches etwas oberhalb des kritischen Herzgewichtes liegt.

Es wäre sehr wichtig, Kriterien zu finden, die erlauben, eine numerische Hyperplasie von einer Hypertrophie ohne lange Messungen zu unterscheiden. Es gibt, wie ich glaube, makroskopische und mikroskopische Kriterien.

1. Ein nicht dilatiertes Herz oberhalb des kritischen Herzgewichtes ohne wesentliche regressive Veränderungen an der Muskulatur ist meist ein hyperplastisches Herz.
2. Bei den Kernzählungen und den Fasermessungen fiel auf, daß es hin und wieder Muskelfaserquerschnitte gibt, die zwei ganz dicht nebeneinander liegende und getrennte Kerne haben.

Die makroskopisch auf Hyperplasie verdächtigen Herzen zeigen mikroskopisch eine Häufung solcher Doppelkerne auf Querschnitten. In charakteristischen Fällen kann man schon ohne Zählungen auf Querschnitten der Papillarmuskeln manchmal in einem Gesichtsfeld 4 doppelkernige Muskelfasern sehen, was bei leichten oder gar jugendlichen Herzen überhaupt nicht vorkommt. Es gibt also in der postnatalen Entwicklungsperiode außer der amitotischen Querteilung und der Kernteilung durch queren Kernbruch auch eine Längsspaltung der Kerne. Die Längsspaltung steht in enger Beziehung zu der zunehmenden Leistenbildung, die ebenfalls mit steigendem Herzgewicht zunimmt. Es gibt alle Übergänge von hirschgeweihartigen Kernquerschnitten bis zu Formen, wo 2 Kernsegmente auf dem Querschnitt durch eine dünne Lamelle in Verbindung stehen und schließlich zu endgültig getrennten Doppelkernen werden. HENSCHEL untersucht augenblicklich die quantitativen Verhältnisse der Doppelkernbildung.

Oberhalb des kritischen Herzgewichtes sind somit 4 verschiedene Reaktionsformen des Herzens zu unterscheiden:

1. Die konzentrische Hypertrophie. Das Herz behält seine normale Gestalt bei. Quantitativ liegt eine Hyperplasie mit Vermehrung der Elemente vor.

2. Exzentrische Hypertrophie.

a) Hypertrophie mit Dilatation. Gleichgewicht der Fasern in überdehntem Zustande, etwa Modell c entsprechend; bei latenter Stoffwechselinsuffizienz.

b) Gefügedilatation. Untergang von Herzmuskelfasern mit kompensatorischer Hypertrophie der überlebenden, Schwienbildung und Verschiebung der Elemente gegeneinander. Absolute herdförmige Stoffwechselinsuffizienz.

3. Mischformen.

VIII.

In neuerer Zeit mehren sich die Einwände gegen die begriffliche Trennung einer tonogenen und myogenen Dilatation. Inbesondere vertritt KERN die Ansicht, daß es nur eine Dilatationsform, nämlich die myogene, geben könne. Auf Grund der vorgetragenen Gleichgewichtstheorie wäre es aber durchaus möglich und notwendig, zumindest zwei verschiedene Dilatationsformen zu unterscheiden. Es ergeben sich folgende Möglichkeiten:

1. Eine überdehnte Faser vom Typ Modell *b* befindet sich nicht im Endgleichgewicht, sondern hat die Tendenz, ihre ursprünglichen Proportionen wieder herzustellen. Durch die Überdehnung und die gleichzeitig vermehrte Durchblutung ist eine größere Stoffaufnahme möglich geworden, die ein harmonisches Wachstum unter konstanten Proportionen zur Folge hat.

2. Eine überdehnte Faser vom Typ *b* oder *c* befindet sich im Endgleichgewicht und hat *nicht* die Tendenz auf die ursprünglichen Proportionen heranzuwachsen, da aus irgendwelchen Gründen ein Volumzuwachs nicht möglich ist.

In bezug auf die Lage ihrer Gleichgewichte können sich überdehnte Fasern also grundsätzlich voneinander unterscheiden, obwohl man ihnen das nicht immer ohne weiteres ansehen kann. Man müßte vielmehr erst abwarten, was daraus wird.

Wir schlagen deshalb vor, dann von einer tonogenen Dilatation zu sprechen, wenn durch die Überdehnung der Fasern ihr Gleichgewicht in dem Sinne gestört ist, daß ein harmonisches Faserwachstum ausgelöst wird. Diese Definition steht in Übereinstimmung mit KIRCH, der die tonogene Dilatation als Schrittmacher der Hypertrophie bezeichnet. Man könnte sogar soweit gehen und sagen, das harmonische Faserwachstum ist überhaupt das Kriterium dafür, ob die vorausgegangene Dilatation eine sog. tonogene war oder nicht. Das würde auch dann richtig sein, wenn bei kurzdauernden Leistungssteigerungen ein initialer Gewichtszuwachs wieder rückgängig gemacht wird, sobald die Ansprüche an das Herz kleiner werden.

Von einer myogenen Dilatation dürfte man nur dann sprechen, wenn eine überdehnte Faser sich im Endgleichgewicht befindet und keine Wachstumstendenz zeigt oder nur einen geringen Volumzuwachs, der nicht ausreichend ist, die ursprümlichen Proportionen der Fasern wieder herzustellen.

Diese Ansicht würde auch mit der Auffassung übereinstimmen, beide Dilatationsformen ihrer verschiedenen Ätiologie nach zu unterscheiden. Die tonogene Dilatation als funktionelle Anpassung im physiologischen Bereich, die myogene, meist mit qualitativer Schädigung der Muskulatur einhergehend, bei Giftwirkung oder Coronarinsuffizienz.

IX.

Das kritische Gewicht des Gesamtherzens liegt bei 500 g. Das kritische Gewicht der linken Kammer beträgt etwa 220 g, während das der rechten Kammer mitunter kleinere Werte aufweisen kann. Die dünnen Muskelfasern der rechten Kammer geben die Erklärung für die relative Seltenheit von Infarkten und Schwien in der rechten Kammer. Auf eine Besonderheit muß noch hingewiesen werden. Die

coronare Durchblutung scheint nach experimentellen Ergebnissen im Zusammenhang mit dem mittleren Blutdruck im Aortenconus zu stehen. Eine Mehrleistung der linken Kammer hat also notwendig eine vermehrte Coronardurchblutung zur Folge. Bei linkss seitiger Mehrleistung müßte auch die rechte Coronararterie verhältnismäßig mehr Blut als gewöhnlich bekommen. Bei Fällen von Hochdruck mit konzentrischer Hypertrophie und einseitiger Mehrleistung der linken Kammer könnte die manchmal sehr geringgradige Rechtshypertrophie ohne nachweisbare relative Mitralsuffizienz und Leistungssteigerung der rechten Herzkammer auf die gleichzeitig vermehrte rechtsseitige coronare Durchblutung zurückgeführt werden.

Besondere Beachtung verdient die einseitige strukturelle Anpassung der rechten Kammer bei Einengung der Strombahn im kleinen Kreislauf. In diesen Fällen scheint der Spielraum für die Anpassung jenseits des kritischen Gewichtes bei der rechten Kammer erheblich kleiner zu sein als bei der linken. Weder absolut noch relativ kommen jemals so hochgradige rechtsseitige Hypertrophien vor wie links. Die rechte Kammer scheint im kritischen Bereich viel schneller und ausgedehnter in eine Stoffwechselinsuffizienz hineingeraten zu können als die linke. Eine Rechtshypertrophie die dem kritischen Kammerge wicht entspricht, ist selten, während die linke Kammer das kritische Kammerge wicht oft sehr weit überschreitet. Die Ursache dafür liegt mit größter Wahrscheinlichkeit darin, daß die rechtsseitige Mehrbelastung nicht ohne weiteres mit einer vermehrten Coronardurchblutung einhergeht. Diese Aussage steht nicht in Widerspruch zu der relativen Seltenheit von rechtsseitigen Infarkten. Vielmehr scheint der Anpassungsspielraum im kritischen Bereich auf der rechten Seite viel kleiner zu sein, und wenn es einmal zu einer rechtsseitigen Stoffwechselinsuffizienz kommt, kann sie in vielen Fällen total sein und der Tod so schnell eintreten, daß es nicht zu morphologisch faßbaren Veränderungen an der rechten Herzkammer kommt.

X.

Wir haben uns die Frage vorgelegt, wie die eigenartige Schiefe der Verteilung zu erklären ist. Man könnte zunächst daran denken, daß die schiefen Verteilungskurven die Summe zweier oder mehrerer Normalverteilungen sind, die sich teilweise überlappen; vor allem auf Grund der Theorie von HEIDENHAIN und JACOBY über das Kern- und Zellwachstum in konstanten Proportionen könnte man an eine solche Zusammensetzung denken. In keinem der untersuchten Fälle fand sich aber irgendein Gipfel, der auf eine Bevorzugung von Volumgrößen in einer geometrischen Reihe hingewiesen hätte. Das HEIDENHAIN-JACOBYSche Wachstumsgesetz ist auf das postembryonale Herzmuskelfaserwachstum nicht anwendbar.

Es ist sehr unwahrscheinlich, daß die Kerne des erwachsenen und hypertrophen Herzens dem Gesetz folgen. Wie nachgewiesen, kommt es in hypertrophen Herzen zu Kernteilungsvorgängen, die man nicht mehr als gewöhnliche Amitosen bezeichnen kann, sondern als Frakturteilung. Vor allem gilt das für Querbrüche. Es ist schwer vorstellbar, daß die Bruchstellen immer mehr oder weniger zufällig ganzzählige Vielfache darstellen. Bezüglich der Analyse natürlicher Verteilungen sei auch auf die Darstellung von LUDWIG verwiesen.

Die Ähnlichkeit zwischen der MAXWELLSchen Geschwindigkeitsverteilung und der Verteilung der Muskelfaserquerschnitte scheint keine rein zufällige zu sein. Beide Verteilungen unterscheiden sich nur durch die Größe der Konstanten. In der MAXWELLSchen Gleichung hat die Konstante den Wert $\frac{4}{\sqrt{\pi}} = 2,26$, in unserem Falle 2,45 mit einer Schwankung von $\pm 0,3$. Die Maxwell-Konstante liegt also im Fehlerbereich der genannten Zahl.

Es müßte möglich sein, die Verteilung elementar zu entwickeln, d. h. also rein deduktiv abzuleiten und zu zeigen, daß die Verteilung so und nicht anders sein kann. Zu einem empirisch gegebenen Kurvenverlauf wird dann nicht eine passende Funktion gesucht, deren es praktisch unendlich viele geben kann, sondern die Funktion wird zunächst aus elementaren Vorstellungen entwickelt und dann wird der Nachweis geführt, ob die „verstandene“ Funktion mit den empirischen Daten übereinstimmt. Daß diese in der Physik seit Galilei übliche Methode auch in der Biologie anwendbar ist, zeigen die Ausführungen von DRUCKREY und KÜPFMÜLLER. Leider konnten wir diesen überaus fruchtbaren Weg nur in den ersten Teilen unserer Arbeit beschreiten. Das Verfahren umfaßt natürlich, selbst im günstigsten Falle, niemals den Naturvorgang vollkommen, sondern führt immer nur zu mehr oder weniger weitgehenden Annäherungen, was übrigens auch für die strengen physikalischen Gesetze der anorganischen Welt gilt und allzu leicht vergessen wird.

Die Übereinstimmung der Verteilung der Querschnitte mit einer solch grundlegenden natürlichen Verteilungsfunktion muß einen tieferen Sinn haben. Man könnte sich vorstellen, daß die Gesetze der Stoffaufnahme, des Stofftransportes und seiner Verteilung in den Organen weitgehende Ähnlichkeit mit dem Energietransport und der Verteilung kinetischer Energie in einem Gasvolumen hat. Beim Herzen müßte die charakteristische Verteilung schon vor der Geburt im großen und ganzen festgelegt sein, da in der postnatalen Entwicklungsperiode ein fixiertes Standardgerüst vorliegt. Ob beim postnatalen Wachstum die kleinsten Muskelfasern der Kindheit während des ganzen Lebens die kleinsten bleiben, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Es ist durchaus

möglich, daß einzelne kleine Fasern durch günstige Ernährungsbedingungen andere Fasern vielleicht überflügeln. Dies würde jedoch schwer mit der Oberflächenvergrößerung als Wachstumsreiz in Einklang zu bringen sein. Viel wahrscheinlicher ist es, daß bei Fixierung des Standardgerüstes auch das System des Stofftransportes durch Ausbildung eines Capillarnetzes mehr oder weniger fixiert ist. Obwohl im Herzen kein Stoff- oder Energieaustausch zwischen den einzelnen Elementen stattfinden kann, ist die Verteilung der „physiologischen Querschnitte“ die der Muskelkraft proportional sind, angenähert die gleiche, wie die Verteilung der Geschwindigkeiten der Moleküle eines Gasvolumens. Legt man die Maxwellverteilung zugrunde, so läßt sich aus dem mittleren Querschnitt Q_m der häufigste Querschnitt berechnen.

$$Q_m = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \cdot Q_o = 1,128 Q_o.$$

Die entsprechenden Werte sind in Abb. 14 durch kleine Pfeile markiert. Die speziellen Unterschiede beider Verteilungen könnten ihre Ursachen in den verschiedenen physikalischen Dimensionen und der Form der Körper haben, die den Spezialfällen zugrunde liegen. Wir möchten den vielleicht allzu kühnen Satz aussprechen, daß das biologische Wachstum eines Organes, das aus gleichartigen Elementen aufgebaut ist, wesentlich der Volumvermehrung eines Körpers bei Erwärmung sehr ähnlich ist, wenn dieser Vorgang auch nicht mit einer Gewichtsvermehrung, sondern nur mit Energiezuwachs des Körpers einhergeht.

XI.

Man gesteht biologischen Objekten nur ungern eine in Zahlen faßbare Regel- oder Gesetzmäßigkeit zu, da man glaubt, solche Formulierungen seien dem Lebendigen ungemäß und unbiologisch. Auf der anderen Seite muß aber zugegeben werden, daß die Konzeption der zahlenmäßigen Konstanz der Chromosomen einer Art und die weit darüber hinausgehende Konstanz der Gene, die zur Aufstellung von Chromosomenkarten mit Tausenden von Elementen geführt hat, eine unvorstellbare Entwicklung der Biologie in Gang gebracht hat. Im Vergleich zu diesen Dingen ist das Wunder einer konstanten Anzahl von Muskelfasern in menschlichen Herzen nicht größer, sondern höchstens eine ungewohnte Vorstellung. Es ist wohl die Gegenfrage erlaubt, wie lebenswichtige Organe aussehen würden, wenn diese artgemäße Ordnung nicht vorhanden wäre. Mit der Tatsache, daß in 1 cm³ Blut 5 Millionen Erythrocyten vorhanden sind, hat man sich abgefunden, ebenso mit der gleichartigen Verteilung der Erythrocytengrößen im normalen Zustand. Diese Tatsache ist auch nicht mehr oder weniger wunderbar, als die Zellkonstanz des menschlichen Herzens.

Es scheint so, daß das menschliche Herz nicht das einzige zellkonstante Organ ist. Vermutlich sind auch das Zentralnervensystem und die Niere, letztere wenigstens in bezug auf bestimmte Teile des Nephrons, zellkonstant. Nach einer mündlichen Mitteilung von LETTERER ist die Leber, unterhalb ihres kritischen Gewichtes, ebenfalls ein zellkonstantes Organ. (Vgl. die Arbeit von SIESS und STEGMANN in diesem Band.)

Zu wenig bekannt ist die Zellkonstanz mancher Organismen, wie z. B. der Nematoden und der Rotatorien (R. GOLDSCHMIDT, MARTINI). Man vermutete, daß eine solche Zellkonstanz gewissermaßen die letzte phylogenetische Ausschöpfung organischer Möglichkeiten der Anpassung sei, und daß diese Organismen sich phylogenetisch in einer Sackgasse befänden. Neuere Untersuchungen zeigen, daß bei den Rädertieren offenbar durch Mutation bedingte Änderungen der Zellzahlen möglich sind, die als Unterscheidungsmerkmale nahe verwandter Arten und sonst schwer unterscheidbarer Rassen dienen können.

In diesem Zusammenhang müssen auch die quantitativen Untersuchungsergebnisse von RENSCH Erwähnung finden. Eine Organvergrößerung im Laufe der phylogenetischen Entwicklung ist sowohl durch Vergrößerung der Zellzahl des Organs als auch durch Wachstum der Zellelemente möglich. Man könnte einen phylogenetischen Grob- und Feintrieb des Organwachstums unterscheiden, je nachdem, ob das Wachstum durch Vermehrung der Zellzahl oder durch Größerwerden der Zellen stattfindet. Im allgemeinen haben die Organe kleinerer Tierarten weniger Zellen als die entsprechenden schwereren Organe größerer Tiere. Die artgemäße Anzahl der Zellen einiger hoch differenzierter Organe ist offenbar genotypisch fixiert. Eine Änderung der Zellzahl wäre nur durch eine „quantitative“ Mutation möglich, die eine Erhöhung oder Verminderung der Teilungsrate der Organzellen während der Entwicklung zur Folge hat. Der Feintrieb des Organwachstums bezieht sich dagegen allein auf das Größerwerden der Zellen und ist durch den artgemäßen Spielraum der Anpassung der Organe begrenzt.

Die Herzen der Säugetiere besitzen nicht alle die gleiche Anzahl von Muskelfasern. Das niedrigste Herzgewicht mit Faserkonstanz beträgt für den Menschen etwa 10 g. Ist ein Herz ausschließlich aus kleinstmöglichen Muskelfasern aufgebaut, so ergibt sich ein Herzgewicht von rund 5,5 g. Tiere mit leichteren Herzen haben deshalb weniger Herzmuskelfasern als der Mensch. Es wäre sehr interessant zu wissen, ob die Anzahl der Muskelfasern verschieden schwerer Säugetierherzen in geometrischer Progression wächst, ähnlich wie es die Theorie der „Cephalisationsstufen“ von E. DUBOIS und R. BRUMMELKAMP für das Gehirn postuliert. Dies würde bedeuten, daß die kleinste Größenklasse der Säugetierherzen eine kleinste Faserkonstante N_x hat. Die nächsten

phylogenetischen Größenklassen haben dann die Muskelfaserkonstante $2N_x$, $4N_x$ usw. Die Herzen einer phylogenetischen Klasse brauchen nicht alle gleich schwer zu sein, da außerdem eine Gewichtsvariation durch Größer- oder Kleinerwerden der Elemente möglich ist.

Eine genaue Kenntnis dieser phylogenetischen Mechanismen wäre insofern von praktischer und theoretischer Bedeutung, als HARRISON und v. BOROS glauben, die Schlagfrequenz hänge vom mittleren Faservolum ab. Viel wahrscheinlicher ist die Schlagfrequenz in irgendeiner Weise proportional dem Kammerge wicht oder dem Schlagvolum. Von BOROS setzt ja auch die Schlagfrequenz zum Herzgewicht in Beziehung. Der Schluß vom Herzgewicht auf die Faser ist erst dann statthaft, wenn die Anzahl der Herzmuskelfasern bei den einzelnen Tieren bekannt ist.

Die Ergebnisse und die theoretischen Betrachtungen sollen Anregung geben, mehr als bisher die biologischen Probleme von der quantitativen strukturellen Seite her anzugehen. Der methodische Weg zur Erforschung des biologischen Mikrokosmos ist gegeben durch das Vorbild der exakten Naturwissenschaften. Es wird vielfach die Meinung vertreten, die Biologie und die Medizin habe die der klassischen Physik entsprechende Periode bereits hinter sich gebracht. Wir glauben dagegen, daß diese beiden Disziplinen erst am Anfang ihrer klassischen Periode stehen, also da, wo sich die Physik zu Galileis Zeiten befand, und es wird nicht möglich sein, in der Biologie diese geistige Entwicklungsphase zu ignorieren oder zu überspringen, wie das in neuerer Zeit von medizinischer Seite unter Verkennung der Dinge und aus einem Mißverständnis des Wesens der theoretischen Physik oft vorgeschlagen wird.

Zusammenfassung.

Durch direkte Messungen zahlreicher Muskelfaserquerschnitte in verschiedenen schweren, gesunden, linken und rechten Herzkammern wird der Nachweis geführt, daß normale menschliche Herzen unterhalb des kritischen Herzgewichtes von 500 g eine angenehert gleich große Anzahl von Herzmuskelfasern besitzen. Außerdem haben linke und die rechte Kammer gleich viele Muskelfasern. Das kritische Gewicht der linken Kammer beträgt etwa 220 g, das der rechten kann kleiner sein.

Die Verteilung der Fasergrößen ist in Herzen unterhalb des kritischen Gewichtes die gleiche und entspricht in weitgehender Annäherung der Geschwindigkeitsverteilung der Moleküle eines Gasvolumens (MAXWELLSche Geschwindigkeitsverteilung).

Die Muskelfasern sind in der linken Kammer tiefer gestaffelt als in der rechten.

Die Ergebnisse gestatten die gesamte innere Oberfläche der Herz-muskulatur und die capillare Oberfläche zu bestimmen.

Die Herzmuskelfasern wachsen normalerweise unter Beibehaltung ihrer ursprümlichen Proportionen (harmonisches Wachstum). Gesunde Herzen sind daher im geometrischen Sinne untereinander ähnlich.

Die Messungsergebnisse werden mit den theoretischen Wachstumsvorstellungen von BERTALANFFY verknüpft und hieraus eine elementare Theorie des Herzmuskelerwachstums entwickelt.

Die elementaren unmittelbaren Ursachen des harmonischen Wachstums der Herzmuskelfasern sind 1. die relative Oberflächenvergrößerung der Fasern nach Überdehnung; 2. die damit verbundene coronare Mehrdurchblutung. Ohne vermehrte coronare Durchblutung ist es bei konstanten übrigen Bedingungen nicht möglich, daß eine überdehnte Faser wieder bis auf ihre ursprünglichen Proportionen bei vergrößertem Volum heranwächst.

Das normale Wachstum ist kein kontinuierlicher sondern ein diskontinuierlicher Vorgang und erfolgt in kleinsten Wachstumsquanten.

Jeder differentielle Wachstumsschritt wird durch eine initiale Wasseraufnahme eingeleitet.

Die primäre Wasserspeicherung ist integrierender Bestandteil des normalen Wachstums.

Die Gleichgewichtsbetrachtung gestattet eine strenge definitionsmäßige Trennung von myogener und tonogener Dilatation.

Der Begriff der kleinstmöglichen Herzmuskelzelle läßt die Annahme zu, daß Herzen der Säugetierreihe, die leichter als 6 g sind, weniger Muskelfasern haben müssen als der Mensch. Die allgemeine biologische Bedeutung der Ergebnisse wird kurz dargestellt.

Literatur.

- ALBRECHT, EH.: Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik des Herzens. Berlin 1903. — ASMUS, E.: Einführung in die höhere Mathematik. Berlin 1947. — BACON, R. L.: Amer. J. Anat. **82**, 469 (1948). — BERTALANFFY, L. v.: Naturwiss. **28**, 521 (1940). — Theoretische Biologie, Bd. 2. Berlin 1942. — BOHNENKAMP, H.: Klin. Wschr. **1929 I**, 433. — BOROS, B. v.: Z. inn. Med. **3**, 343 (1948). — BRUMMELKAMP (zit. nach B. RENSCH S. 300ff.): Acta neerl. Morph. norm. et path. **2**, 188, 260, 268 (1939). — BÜCHNER-WEBER-HAAGER: Coronarinfarkt und Coronarinsuffizienz. Leipzig 1935. — BÜCHNER, F.: Klin. Wschr. **1942**, 721. — Arch. internat. Pharmacodynamic. **78**, 115 (1949). — BUDDENBROCK, W. v.: Grundriß der vergleichenden Physiologie, 2. Aufl., Bd. 2. Berlin 1939. — COHN, A. E.: Verh. dtsc. path. Ges. **13**, 182 (1909). — DEHLINGER, U., u. E. WERTZ: Naturwiss. **30**, 250 (1942). — DRUCKREY, H., u. K. KÜPFMÜLLER: Dosis und Wirkung. In Die Pharmazie, 8. Beih., Erg.-Bd. 1. Berlin 1949. — DUBOIS, E. (zit. nach B. RENSCH S. 300): Biol. Genetica **6**, 247 (1930). — Eppinger, H.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, II, S. 1401ff. Berlin 1931. — FROBOESE, K.: Beitr. path. Anat. **71**, 170 (1922). — GOLDENBERG, B.: Virchows Arch. **103**, 88 (1886). — GOLDSCHMIDT, R.: Z. Zool. **90** (1909); **92** (1910). — GOLLWITZER-MEIER, K.: Klin. Wschr. **1939 I**, 225. — GREMELS, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **169**, 689 (1933). — HARRISON, F. R.: Failure of the circulation. Baltimore 1935. — HEIDENHAIN, M.:

Klin. Wschr. **1925 I**, 97, 481. — HITCHINGS, G. H., M. A. DAUS and J. T. WEARN (zit. nach KRAKOWER): Amer. J. Physiol. **138**, 527 (1943). — JAKOBY, W.: Z. mikrosk.-anat. Forschg **38**, 161 (1935). — Arch. Entw.mechan. **141**, 584 (1942). — JOPPICH, G.: Lehrbuch der Kinderheilkunde von E. FEER, 16. Aufl., S. 19. Jena 1948. — KARSNER, H. T., O. SAPPHIR and T. TODD: J. Path. **1**, 351 (1925). — KERN, B.: Die Herzinsuffizienz. Stuttgart 1948. — KIESE, M., u. R. S. GARAN: Klin. Wschr. **1937**, 1219. — Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **188**, 226 (1938). — KIRCH, E.: Nauheim. Fortbild.lehrg. **14**, 47 (1938). — KOLLER, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, 2. Aufl. Leipzig 1943. — KRAKOWER, C. A., and H. E. HEINO: Arch. of Path. **47**, 475 (1949). — KROGH, A.: Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin 1929. — LINZBACH, A. J.: Virchows Arch. **314**, 534, 595 (1947). — Klin. Wschr. **1948**, 459. — LOEB, J.: Pflügers Arch. **56**, 270 (1894). — LUDWIG, W.: Forschg u. Fschr. **21/23**, 245 (1947). — MAC-MAHON, H. E.: Amer. J. Path. **13**, 845 (1937). — MARCK, E. v.: Z. Zellforschg **32**, 557 (1943). — MARTINI, E.: Z. Anat. **70**, 179 (1924). — MEYER, A. W.: Dtsch. Z. Chir. **162**, 122 (1921). — MÜLLER, W.: Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg u. Leipzig 1883. — NEEDHAM, J.: Chemical Embryologie, Bd. II. Cambridge 1931. — NERNST, W., u. A. SCHOENFLESS: Einführung in die mathematische Behandlung der Naturwissenschaften, 11. Aufl. München-Berlin 1931. — NIEUWENHUIJSE, P.: Verh. dtsch. path. Ges. **23**, 491 (1928). — OPITZ, E.: Naturwiss. **35**, 80 (1948). — OPITZ u. SAMLERT: Pflügers Arch. **251**, 355 (1949). — RENSCH, B.: Neuere Probleme der Abstammungslehre. Stuttgart 1947. — Zool. Jb. **61**, 337 (1948). — RÖSSLER, R.: Verh. dtsch. path. Ges. **27**, 152 (1934). — Wachstum und Altern. München 1923. — ROMANOV, A. L.: Zit. nach NEEDHAM, Bd. II, S. 871. — SCHIMERT, G. jr.: Klin. Wschr. **1948**, 449. — SCHLOMKA, G.: Virchows Arch. **316**, 439 (1949). — SCHMALHAUSEN, J.: Zit. nach J. NEEDHAM, Bd. II, S. 871. — SCHOENMACKERS, J.: Z. Kreisl.forschg **37**, 617 (1948); **38**, 321 (1949). — SHIPLEY, R. A., L. J. SHIPLEY and J. T. WEARN: J. of exper. Med. **65**, 29 (1937). — STAMER, A.: Beitr. path. Anat. **42**, 310 (1907). — STARLING, E. H., and M. B. VISSCHER: J. of Physiol. **62**, 243 (1926/27). — VERWORN, M.: Allgemeine Physiologie, 7. Aufl. Jena 1922. — VOLKMANN, R. v., u. E. v. MARCK: Z. Zellforschg **32**, 545 (1943). — WARBURG, O.: Biochem. Z. **142**, 317 (1923). — WASSERMANN, F.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 1, Teil 2, S. 270ff. Berlin 1929. — WEARN, J. T.: J. of exper. Med. **47**, 273 (1928). — WEIZSÄCKER, V. v.: Erg. inn. Med. **19** (1921). — WENDT, L., u. H. HESSE: Virchows Arch. **314**, 294 (1947). — ZINK, K. H.: Virchows Arch. **305**, 288 (1939). — Klin. Wschr. **1940 II**, 577.

Prof. Dr. A. J. LINZBACH, Pathologisches Institut der Universität Berlin.