

Aus der Pathologisch-Anatomischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses  
Berlin-Tempelhof (Leiter: Prof. Dr. R. RÖSSLE).

## **Morphologische und physiologische Untersuchungen an Ratten während eines Lauftrainings und nach dem Training.**

Von

**WALDEMAR HORT.**

Mit 11 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 21. Dezember 1950.)*

### **I. Einführung und Aufgabenstellung.**

Mensch und Tier vermögen sich durch Übung mannigfachen Bedingungen anzupassen. Dabei treten entweder morphologisch faßbare Veränderungen an Organen auf, oder die im Verlauf der Übung erworbenen Anpassungen bleiben unseren Augen verborgen.

Es ist bekannt, daß Anpassungen sich wieder zurückbilden können, wenn der Reiz, der ihre Entstehung auslöste, nicht mehr einwirkt. So werden z.B. arbeitshypertrophe Herzen nach dem Einstellen des Trainings wieder kleiner, und auch der Uterus, dessen Wachstum im Lauf der Schwangerschaft einen der großartigsten Anpassungsvorgänge darstellt, nimmt nach der Geburt wieder (annähernd) seine ursprüngliche Gestalt an. Bei ihm bleiben jedoch, besonders nach mehreren Schwangerschaften, gewisse histologische Veränderungen an den Blutgefäßen zurück (R. MEYER).

In unserem Versuch sollten im Tierexperiment Anpassungsvorgänge im Verlauf schwerer körperlicher Arbeit und deren Rückbildung in einer darauffolgenden Ruhezeit untersucht werden. Solche Anpassungen wurden häufig studiert (Literatur bei V. Frhr. v. WEIZSÄCKER und FRANK), Rückbildungen dagegen selten. Gewöhnlich wurde jedoch nur der Einfluß der Arbeit auf ein bestimmtes Organ untersucht, in der Regel auf das Herz oder die Skelettmuskulatur.

Wir wollten

1. an einer Reihe von Organen die allmähliche Entstehung und Rückbildung von Anpassungen verfolgen,
2. untersuchen, ob sich geübte Organe, besonders das Herz, längere Zeit nach dem Aufhören des Trainings von ungeübten Organen morphologisch unterscheiden lassen,
3. an verschiedenen Organen aufgefundene Veränderungen miteinander vergleichen.

Für diesen Versuch schien uns als Arbeitsform Laufarbeit geeignet, weil sie genau dosierbar ist. Als Versuchstiere wurden eben ausgewachsene, männliche, weiße Laboratoriumsratten gewählt. Insgesamt standen uns 50 Tiere zur Verfügung. 12 davon dienten zur Kontrolle, 38 zum Versuch. Von 34 Ratten (Tier 1—30 und 47 ff.) war das Geburtsdatum bekannt. Sie bildeten den Kern der Untersuchungsreihe. Sie waren zu Beginn des Trainings (am 29. 6. 50) im Durchschnitt  $4\frac{1}{2}$  Monate alt ( $136 \pm 15$  Tage) und wogen  $180 \pm 20$  g. Die restlichen 16 Ratten ohne Geburtsdatum waren schwerer und deshalb wohl älter. Sie wogen  $230 \pm 25$  g. Die Streuung um die Mittelwerte wurde in der üblichen Weise berechnet (s. RÖSSLE und ROULET).

## II. Trainieren der Tiere.

### 1. Methode.

Die Ratten liefen in zwei 1 m langen Trommeln, die mit feinmaschigem Draht bespannt waren, so daß die Tiere während des Laufens beobachtet werden konnten. Durchgehende Holzleisten von  $\frac{1}{2}$  cm Höhe und 1 cm Breite, die mit 1 cm Zwischenraum in den Trommeln am Draht befestigt waren, erleichterten ihnen das Laufen. Für jedes Tier wurden mit Pappscheiben in den Trommeln Fächer von etwa 8 cm Breite abgeteilt, in denen es genug Platz beim Laufen hatte. Unterläßt man diese Trennung, so behindern sich die Ratten leicht gegenseitig. Die Trommeln wurden mit einem Umfang von 1 m gebaut, um mit Hilfe eines Wegmessers Wege und Laufgeschwindigkeiten ablesen zu können.

### 2. Laufleistungen.

In einem 4tägigen Vortraining sollten sich die Tiere an das Laufen in der Trommel gewöhnen. Am 1. Tage liefen sie nur 25 m in 5 min (5 m/min), am 4. Tag in derselben Zeit 75 m (15 m/min). Anschließend wurden die Ratten 50 Tage lang trainiert. In der Regel leisteten sie 2mal am Tage — am Morgen und am Abend — dieselbe Arbeit. In der 2. Hälfte des Trainings liefen sie jedoch öfter nur 1mal am Tage. Insgesamt wurden 3 Ruhetage eingeschaltet (nach dem 3., 16. und 30. Tag). Danach liefen die Tiere nicht besser als sonst. Die Ratten liefen nie bis zur Erschöpfung. Sie saßen nach dem Training gewöhnlich für kurze Zeit ruhig in der Trommel, liefen aber, in den Stall zurückgesetzt, gleich umher oder begannen zu fressen. Die täglichen Laufleistungen sind aus Abb. 1 zu ersehen.

In der Abbildung ist immer nur ein Lauf am Tage eingetragen. Die Tiere liefen insgesamt:

in 10 Tagen: 5100 m,  
 in 20 Tagen: 18400 m,  
 in 30 Tagen: 33650 m,  
 in 40 Tagen: 46050 m,  
 in 50 Tagen: 62450 m.

In den ersten 3 Trainingstagen verlangten wir von den Ratten zu viel. Zahlreiche Tiere bekamen leichte Blutungen unter einzelnen oder mehreren Finger- oder Zehennägeln, die wohl durch ungeschickte Bewegungen der ermüdeten Tiere entstanden waren. Deshalb wurden in den folgenden Tagen die Anforderungen vermindert. Vom 6. Tage ab stiegen die Leistungen allmählich an: Von 200 m, die in etwa 13 min am 6. Tage gelaufen wurden (15 m/min), bis auf 1000 m in 40 min (25 m/min) am 25. Tage. Um diese Zeit liefen die Tiere wieder schlechter. Immer mehr Ratten wurden gegen Ende der Laufzeit müde und hielten sich — anstatt am Boden der Trommel zu laufen — für Augenblicke an den Holzleisten fest und ließen sich dann auf den Boden der Trommel herabfallen. Sie sprangen, offenbar ermüdet, in der Trommel umher. Deshalb wurden die Anforderungen vom 26. Tage an wieder etwas gesenkt, und erst gegen Ende des Trainings erreichten die Tiere wieder dieselben hohen Leistungen wie am 25. Tag. Einen ähnlichen Leistungsabfall hat FRANK beobachtet. Er unterwarf Meerschweinchen einem anstrengenden, allmählich länger werdenden Schwimmtraining und beobachtete zwischen dem 20.—50. Tag kritische Leistungsvermindernngen mit Erschöpfungen. Seine Tiere mit Herzversagen hatten einen hohen Ruhepuls.

FRANK vermutet, daß beim Auftreten des Leistungssturzes die vegetativen Regulationen noch nicht eingespielt und daß die Struktur- und Formveränderungen im Herzen noch im Gange waren. Seine Meerschweinchen hatten zu dieser Zeit noch keine Bradykardie. KORENYI und HAJDU führen gute Gründe für ihre Anschauung ins Feld, daß ein Leistungsabfall bei körperlicher Arbeit häufig durch eine relative Insuffizienz der Nebennierenrinde bedingt sei.

Bei unserem Versuch fällt auf, daß die Leistungsverminderung zu einer Zeit eintrat, als Herz- und Nebennierenhypertrophie ihrem Höhepunkt entgegenstrebten oder ihn schon erreicht hatten.

Gegen Ende des Trainings liefen von 24 noch im Versuch stehenden Ratten 6 gut, d.h. stets am Boden der Trommel, 10 dagegen schlecht. Sie sprangen häufig, hielten sich ab und zu an den Stäben fest und ließen sich dann auf den Boden der Trommel herabfallen. 8 Tiere waren mittelmäßige d.h. manchmal gute und manchmal schlechte Läufer.

Im Verlauf der Übung verrichteten unsere Ratten eine anstrengende, aber nicht erschöpfende körperliche Arbeit, die sich mit dem Training eines Langstreckenläufers vergleichen ließe.

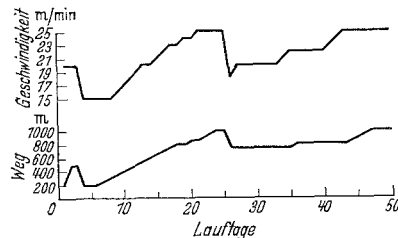


Abb. 1. Tägliche Laufleistungen der Ratten (Laufwege und -geschwindigkeiten).

### 3. Gewichtskurven.

Die Ratten wurden rein vegetarisch ernährt. In Abständen von etwa einer Woche wurden sie gewogen. Während des Trainings blieb ihr Gewicht annähernd konstant. Gegen Ende der Laufzeit hatte die Hälfte der Tiere im Durchschnitt um 20 g zugenommen, nur 2 zeigten eine geringe Gewichtsabnahme (20 g). Bei den übrigen war das Gewicht unverändert geblieben. In der Ruhezeit nach dem Aufhören des Trainings stieg das Gewicht der Ratten allmählich mäßig an.

## III. Physiologische Beobachtungen.

### *Messung der Pulsfrequenz.*

Es interessierte die Frage, ob sich bei den Tieren gegen Ende des Trainings eine Pulsverlangsamung eingestellt hatte, wie sie bei Leistungssportlern bekannt ist, und ob sich die Pulsfrequenzen der guten von denen der schlechten Läufer unterschieden.

Auskultatorisch gelang die Pulsmessung nicht mit hinreichender Genauigkeit. Auch Versuche, den Herzspitzenstoß mit einer MAREYSchen Kapsel aufzuzeichnen, führten nicht zum Ziel. Deshalb wurde das Elektrokardiogramm herangezogen.

Wie auch andere Nager reagieren Ratten bereits auf kleine Erregungen mit beträchtlichen Erhöhungen der Pulszahl. Für Kaninchen beispielsweise gibt E. KOCH einen Ruhepuls von 145 Schlägen je Minute an, während er beim aufgespannten Tier die doppelte Höhe erreicht. Ähnliches fand sich auch bei unseren Ratten. So stieg bei dem Tier Nr. 24 der Puls von 275/min auf den fast doppelten Wert (495/min), als es etwas verängstigt dasaß.

Es sollte deshalb versucht werden, den Puls bei der ruhig dasitzenden Ratte zu messen.

Als Elektroden wurden kleine Stanniolstreifen benutzt. Einer davon wurde in ein jäckchenähnliches Stückchen Stoff eingenäht, in das die Tiere mit den Vorderpfoten hineinschlüpften. Es wurde über den Schultern mit einer Schleife zugebunden. Die Elektrode lag über dem Nacken. Die zweite Stanniolelektrode wurde mit einem Band am Schwanz der Ratten befestigt, etwa 3 cm von der Schwanzwurzel entfernt, weil die Tiere in der Umgebung der äußeren Genitalien sehr empfindlich sind. Diese Art der Befestigung störte die Ratten offenbar wenig. Sie putzten sich trotz angelegter Elektroden und fraßen sogar. Zum Pulsmessen wurden sie in eine etwa 30 cm lange, 10 cm breite und 10 cm hohe Pappschachtel gesetzt, in deren Deckel ein großes, mit Fliegengaze bespanntes Fenster eingeschnitten war.

Mit der Messung wurde gewartet, bis die Ratte ganz ruhig in dem Pappkasten saß. Dies dauerte je nach ihrem Temperament 10–45 min. Von dem ruhig sitzenden Tier wurden dann bei jeder Messung in Abständen etwa 5 EKG mit durchschnittlich je 50 Pulsfrequenzen aufgeschrieben. Die Messungen wurden gegen Ende des Trainings an allen damals noch im Versuch stehenden 24 Lauftieren durchgeführt. Bei jedem Tier wurde der Puls an durchschnittlich 4 Tagen gemessen, so daß von jedem Tier etwa 20 EKG aufgenommen wurden. Der Ruhepuls wurde aus dem EKG mit der niedrigsten Frequenz bestimmt. Seine Auszählung machte keine Schwierigkeiten, da die EKG-Filmgeschwindigkeit mit 3,8 cm/sec bekannt war. Ein typisches EKG zeigt die folgende Abb. 2.

Für die einzelnen Tiere wurden die folgenden Ruhepulse (je Minute) gemessen.

Tier Nr. 1: 380	Tier Nr. 12: 310	Tier Nr. 22: 285	Tier Nr. 32: 300
„ „ 4: 335	„ „ 15: 310	„ „ 23: 320	„ „ 34: 285
„ „ 5: 350	„ „ 17: 360	„ „ 24: 275	„ „ 36: 320
„ „ 6: 370	„ „ 18: 325	„ „ 26: 320	„ „ 37: 325
„ „ 8: 345	„ „ 19: 335	„ „ 29: 325	„ „ 40: 325
„ „ 9: 325	„ „ 21: 365	„ „ 30: 325	„ „ 41: 315

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Pulsfrequenz von 326/min. Da wir nicht die Möglichkeit hatten, die Pulsfrequenzen unserer Lauftiere vor dem Training zu messen, wurden einige Kontrolltiere zum Vergleich herangezogen. Bei 5 untrainierten Ratten, die ungefähr so alt waren wie die Lauftiere, ergab sich eine mittlere Pulsfrequenz von 425/min. Dieser Wert stimmt mit Literaturangaben gut überein.

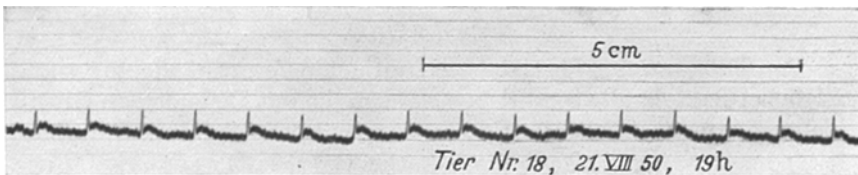


Abb. 2. EKG von Tier Nr. 18 am 21. 8. 50.

M. v. BEZNAK gibt für die narkotisierte Ratte eine Frequenz von 431/min an, v. WEIZSÄCKER in seinem Referat eine von 388/min.

Daraus schließen wir, daß unsere Tiere auf dem Höhepunkt des Trainings einen langsameren Ruhepuls hatten als vor dem Versuch. Dafür spricht ferner der Anstieg der Pulsfrequenz in der Ruhezeit nach dem Training.

Eine Beziehung zwischen der Pulsfrequenz der Tiere und ihren Laufleistungen, die in der Tabelle 5 angegeben sind, bestand nicht. Es fanden sich folgende Durchschnittspulse:

Gute Läufer: 335/min,  
Mittelmäßige Läufer: 316/min,  
Schlechte Läufer: 329/min.

Die Pulse wurden stets am Abend gemessen. Mit dem Messen der Trainingsruhepulse wurde 10 Tage vor dem Ende der Laufzeit begonnen und 6 Tage danach aufgehört. Da sich in dieser Zeit keine merklichen Änderungen der Frequenzen zeigten, bestand die Bradykardie mindestens seit dem 40. Trainingstage. Auch war am Ende der 1. Ruhewoche noch keine Pulsbeschleunigung eingetreten. FRANK fand dagegen beim Schwimmtraining seiner Meerschweinchen erst vom 3. Monat an eine Pulsverlangsamung.

40 Tage nach dem Training wurde bei 4 Tieren, deren durchschnittlicher Trainingspuls 344/min betrug, nachgemessen und ein Mittelwert von 400 gefunden. Im einzelnen ergaben sich folgende Werte (min):

Tier Nr.	Trainingspulse	Pulsfrequenz 40 Tage nach dem Training
4	335	410
5	350	370
6	370	430
26	320	390

Bei jedem der Tiere lag demnach der Ruhepuls 40 Tage nach dem Aufhören des Trainings über dem Trainingspuls.

Die 78 Tage nach Beendigung des Trainings gemessenen Werte stimmten in guter Näherung mit den am 40. Ruhetag gemessenen Frequenzen überein.

Aus diesen Befunden schließen wir, daß die Bradykardie 40 Tage nach dem Training nicht mehr bestand. Ob sich genau die ursprüngliche Pulsfrequenz wieder eingestellt hat, läßt sich nicht sagen.

#### *Form der EKG.*

Von THÖRNER sind für trainierte Laufhunde Formveränderungen am EKG bei Bradykardie beschrieben worden, die mit Befunden an Olympiakämpfern mit deutlichem Vagotonus gut übereinstimmen. Die Überleitungszeit war verlängert, die T-Zacke vergrößert.

Bei unseren Ratten war bei der Art unserer Ableitung (Nackenschwanz-Ableitung) die P-Zacke nicht immer deutlich zu sehen, so daß eine Messung der Überleitungszeit nicht möglich war. Formveränderungen an der T-Zacke sahen wir nicht.

### **IV. Anatomische Beobachtungen.**

Außer 12 Kontrolltieren wurden in Abständen 18 Ratten während des Trainings und 20 in der darauffolgenden Ruheperiode seziert, um die Ausbildung der Anpassungen und deren Rückbildung verfolgen zu können. Von den Versuchstieren wurden während des Trainings jeweils 2 am 3., 9., 15., 20., 25., 30. und 40. Tage und 4 am 50. Tage seziert, in der Ruhe nach dem Training jeweils 2 Ratten am 5., 10., 15., 20., 30., 40., 50., 65. und 4 am 79. Tage. Mindestens von einem der beiden Tiere, die am gleichen Tag seziert wurden, war das Geburtsdatum bekannt.

Die Tiere in der Ruhezeit nach dem Training werden im folgenden öfter der Kürze halber als „Ruhetiere“ bezeichnet. Sie dürfen mit den Kontrolltieren nicht verwechselt werden.

#### *Ausführung der Sektionen.*

Die Sektionen wurden immer am Nachmittag ausgeführt, ungefähr 12 Std nach dem letzten Füttern und dem letzten Laufen der Tiere. (Die Ratten wurden morgens und abends gefüttert.)

Die Tiere wurden mit Äther getötet. Die Einwirkungen des Narkoticums waren auf alle Tiere sehr ähnlich: Nach etwa 1—3 min machten sie für kurze Zeit lebhaftere Bewegungen und versuchten, vom äthergetränkten Wattebausch wegzukommen. Bald verloren ihre Bewegungen an Kraft, der Oberkörper wurde

schlaff, dann lag das Tier matt am Boden und atmete flach und schnell. Nach etwa 5—7 min lebte die Atmung noch einmal auf, und die Tiere machten für kurze Zeit ausgiebige, fast zuckende Atembewegungen. Kurz danach farbte sich die Schnauze cyanotisch, und der Tod trat ganz allmählich (nach 7—10 min) ein. Das getötete Tier wurde gewogen. Darauf eröffneten wir seinen Leib durch einen medialen Längsschnitt, schnitten ein Stückchen aus dem vorliegenden Leberlappen zum Glykogennachweis heraus, wogen es und fixierten es nach CARNOY. Ebenso fixiert wurde ein Stückchen aus dem linken Musculus gastrocnemius, der vorher gemeinsam mit dem zugehörigen Musculus soleus gewogen worden war, mit dem er den Musculus triceps surae bildet. Dann wurde der Thorax eröffnet und das Herz sezziert. Eine genauere Beschreibung der Herzsektion findet sich im Herzkapitel. Anschließend wurden gewogen und zum Teil in Formol 1:10 fixiert: Lungen, Leber, Milz, Thymus, Hoden, Magen-Darmkanal, Nebennieren. Zum Schluß wurden alle Eingeweide aus dem Tier entfernt, das Fell abgezogen, der Schwanz in Höhe des Sitzbeinhöckers und der Kopf in Höhe des Foramen occipitale magnum abgetrennt und das „leere Tier“ gewogen.

Zum Vergleichen der Organgewichte wurden ihre relativen Gewichte berechnet, welche bei verschiedenen schweren Tieren in weitaus geringeren Grenzen schwanken als die absoluten Gewichte. Wir setzten die Organgewichte in Beziehung zum Körpergewicht des Tieres ohne Magen-Darmkanal (vom Ösophagus unterhalb des Zwerchfells bis zum unteren Rectum). So ging schon GROBER bei der Berechnung des relativen Herzgewichtes von Hasen und Kaninchen vor. Bei unseren Tieren schwankte das Gewicht des Verdauungskanals wegen seines verschiedenen Füllungszustandes zwischen 7,8% (Tier Nr. 5) und 14,3% (Tier Nr. 48) des Körpergewichtes, obgleich alle Tiere ungefähr zu derselben Zeit nach dem Füttern getötet worden waren. Deshalb erscheint es zweckmäßig, bei vergleichenden Untersuchungen über Organgewichte bei Pflanzenfressern (oder vegetarisch ernährten Allesfressern) den Relationsgewichten das „reduzierte Körpergewicht“, d.h. das Gewicht des Tieres ohne Magen-Darmkanal, zugrunde zu legen. Die Tabelle 5 enthält die wesentlichsten Gewichte der sezzierten Tiere.

### 1. Herz.

*Sektionsmethode.* Etwa 10 min nach dem Tod des Tieres wurde der Thorax eröffnet und am Herzen in situ mit dem Stechzirkel die Kammerlängsachse und der größte quere Durchmesser bestimmt. Beim Abmessen der Längsachse lag die eine Zirkelspitze an der Herzbasis zwischen dem linken Herzohr und der A. pulmonalis, dorsal von ihrem Ursprung, die andere an der Herzspitze. Zum Abgreifen des größten queren Durchmessers, der annähernd senkrecht zur Längsachse steht, berührten die Zirkelspitzen die Herzkanten. Dieser Durchmesser lag gewöhnlich dicht unterhalb der Herzbasis. Nachdem eine Skizze vom Herzen angefertigt war, wurde es von seinen Gefäßen etwa in Höhe der Herzbeutelumschlagstellen abgetrennt und nach W. MÜLLER (zit. nach RÖSSLE) sezziert. Dabei ließen sich die Vorhöfe und der freie Anteil des rechten Ventrikels mit hinreichender Genauigkeit abpräparieren. Die einzelnen Herzteile wurden gewogen, der Flächeninhalt des abgetrennten freien Anteils des rechten Ventrikels bestimmt. Dazu legten wir diesen dünnen Herzabschnitt flach auf einen Objektträger und zeichneten seine Umrisse auf Cellophanpapier auf. Dieses lag auf der Rückseite des Objektträgers.

Die umrandete Fläche wurde auf Millimeterpapier ausgezählt, die einzelnen Herzabschnitte in Formol 1:10 fixiert. Der freie Anteil des rechten und linken Ventrikels sowie das Septum wurden mit feinen Mullfäden lose auf Deckgläsern gebunden, um später möglichst genaue Längsschnitte anfertigen zu können.

#### *A. Makroskopische Befunde.*

*a) Herzgewicht.* Tierexperimentell ist die Entstehung einer Herzhypertrophie bei hinreichend gesteigerter Arbeitsleistung des öfteren studiert worden. KÜLBS untersuchte sie zuerst an trainierten Hunden. Auch für den Menschen wies KIRCH eine Arbeitshypertrophie des Herzens bei Sportlern nach, die einen anstrengenden Dauersport betrieben. SECHER zeigte, daß sich im Tierversuch die Arbeitshypertrophie des Herzens nach dem Training wieder zurückbildet. Dies machte übrigens schon KÜLBS wahrscheinlich. Er fand bei wilden Kaninchen, die im Stall gehalten wurden, die Herzen in der Gefangenschaft leichter werden und meinte, daß die durch erhöhte körperliche Tätigkeit „erzielte größere Herzmuskelmasse in der Zeit geringerer Übung ebenso zurückgeht, wie der Herzmuskel der wilden Kaninchen in der Gefangenschaft“.

In unserem Versuch wurde das Verhältnis vom Gewicht der Herzkammern zum reduzierten Körpergewicht berechnet. Dieses Relationsgewicht hielt sich bei den 12 Kontrolltieren in engen Grenzen und betrug  $2,85 \pm 0,19\%$ .

Während des Trainings und in der Ruhezeit danach wurden an jedem Sektionstage 2 Tiere getötet, das arithmetische Mittel ihrer relativen Kammergewichte berechnet und graphisch dargestellt. Dies zeigt Abb.3.

Das relative Kammergewicht der Lauftiere stieg — offenbar nach einer kurzen Latenzzeit — zunächst steil, später allmählich an. Der deutliche Anstieg begann schätzungsweise am Ende der 1. Versuchswoche. Eine genauere Angabe läßt die für diese Fragestellung zu geringe Zahl unserer Versuchstiere nicht zu.

Vom 15. Versuchstage an lagen die relativen Kammergewichte über dem Gewicht des relativ größten Vergleichsherzens (Tier Nr. 43). Etwa vom 25. Tage an blieb das Herzgewicht (ziemlich) konstant. Die Herzen waren nun beinahe 30% schwerer als die der Kontrolltiere. RÖSSLE rechnet Arbeitshypertrophien mit einer Organgewichtszunahme von 30% zu den physiologisch möglichen Ausmaßen. „Darüber hinaus verliert die Hypertrophie ihren responsiven Charakter, und wir sehen innere und äußere Disharmonien auftreten.“

Aus der Abb.3 ersieht man, daß unter den Bedingungen unseres Versuches die Herzhypertrophie nach etwa 3—4 Wochen voll ausgebildet war.

Nach dem Lauftraining fiel das Herzgewicht zunächst steil, später allmählich ab. Schon nach 5 Tagen war der Gewichtsabfall klar zu



erkennen. Für den 5. Ruhetag sind die relativen Kammergewichte beider Tiere getrennt eingetragen worden, da die eine der beiden Ratten (Tier Nr. 29) ein sehr niederes relatives Kammergewicht aufwies. Dieses Tier hatte entweder normalerweise ein niedriges Kammergewicht, oder der Grad seiner Herzhypertrophie war nur gering. Ähnliches gilt für Ratte Nr. 10, die am 30. Lauftage seziert wurde. Ihr relativ niedriges Kammergewicht bedingt den abweichenden Wert an diesem Tag. Die Rückbildungskurve wurde für die ersten Ruhetage ziemlich frei gezeichnet. Sie ist in guter Näherung ein Spiegelbild der Wachstumskurve. Nach etwa 4–5 Ruhewochen war das Ausgangsrelationsgewicht wieder erreicht und blieb nun (annähernd) konstant.

b) *Gewicht des freien Anteils des rechten Ventrikels.* KIRCH wies bei Lauf- und Ruhetieren eine stärkere Hypertrophie der rechten Kammer nach. Bei seinen Schwimmern war dies noch deutlicher. GROBER und LISSAUER fanden bei wilden Enten,

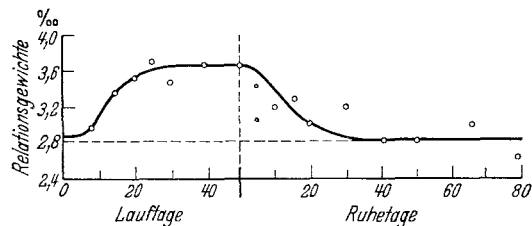


Abb. 3. Relative Herzkammergewichte von Lauf- und Ruhetieren.

wilden Kaninchen und Hasen an deren höherem Herzgewicht (im Vergleich zu den Stalltieren) den rechten Ventrikel stärker als den linken beteiligt. KÜLS beobachtete ein solches Verhältnis bei seinen Arbeitstieren jedoch nicht. FRANK sah bei seinen Meerschweinchen, die er schwimmen ließ, den linken Ventrikel stärker als den rechten hypertrophiert. Bei Sportlern fand KIRCH die rechte und linke Kammer wechselnd stark an der Hypertrophie beteiligt, betont aber, daß allgemein beim sportlichen Training die rechte Herzhälfte schneller und stärker hypertrophiere als die linke.

Bei unseren 12 Kontrolltieren nahm der freie Anteil des rechten Ventrikels  $20,6 \pm 2,5\%$  vom Kammergewicht ein, bei 16 Lauftieren  $19,3 \pm 2,7\%$  und bei den 20 Ruhetieren  $19,6 \pm 2,0\%$ . Demnach wich das Verhältnis vom Gewicht des freien Anteils des rechten Ventrikels zum Kammergewicht während des Versuches nicht wesentlich von den Kontrollwerten ab. Daraus schließen wir, daß sich die einzelnen Herzabschnitte in gleichem Ausmaß an der Hypertrophie beteiligt haben. Das Herz ist bei unseren Arbeitstieren harmonisch hypertrophiert.

c) *Herzform.* Herzachsen. Es wurde in den einzelnen Versuchsgruppen (Kontroll-, Lauf-, Ruhetiere) das arithmetische Mittel der Längs- und Querdurchmesser des Herzens berechnet. Herzen mit einem Kammergewicht über 700 mg fanden keine Berücksichtigung (insgesamt 7 Herzen), weil die Achsen dieser großen Herzen zum Teil stark vom

Mittelwert abwichen. Die Messungen führten zu folgendem Ergebnis (Tabelle).

Tabelle 1.

Versuchsgruppe	Anzahl der be- werteten Tiere	Durchschnittswerte			
		Kammer- gewicht mg	Quer- durch- messer mm	Längs- durch- messer mm	Differenz mm
Kontrolltiere . . . . .	11	490	9,6	11,4	1,8
Lauftiere 15.—50. Tag . .	12	565	11,3	12,3	1,0
Ruhetiere 5.—40. Tag . .	9	575	10,9	12,0	1,1
Ruhetiere 50.—79. Tag . .	7	585	10,3	11,8	1,5

Die Herzen der Lauftiere waren demnach im allgemeinen etwas länger, aber auch deutlich breiter als die der Kontrolltiere.

In der Ruhe nach dem Training näherten sie sich allmählich wieder ihrer Ausgangsform.

KIRCH fand die hypertrophen Herzen von Sportlern verlängert. Auch bei seinen Laufratten beschrieb er eine Herzvergrößerung, vorwiegend mit Verlängerung, und die Herzen der trainierten Hunde in THÖRNER'S Versuch waren ebenfalls überwiegend verlängert.

Die Röntgenuntersuchungen von Sportlern haben bisher zu keinem klaren oder gar einheitlichen Ergebnis über die Größe „des Sportherzens“ geführt (s. BERGER und OLLOZ). KIRCH hat betont, daß die verschiedenen Sportarten einen unterschiedlichen Einfluß auf das Herz ausüben, und H. STRAUB wies darauf hin, daß eine Vergrößerung des Schlagvolumens nicht zu klinisch nachweisbarer Herzvergrößerung führen muß.

Herzdilatation. Die Herzform unserer Lauftiere war im wesentlichen durch eine Erweiterung und Verlängerung der Herzhöhlen bedingt. Zur Beurteilung einer Kammererweiterung eignete sich in unserem Versuch der muskelschwache rechte Ventrikel. KIRCH hat die Herzdilatation definiert als eine „meßbare Höhlenerweiterung, gleichgültig, welche Form diese Höhle dadurch bekommt und welche Wanddicke vorliegt“.

In unserem Versuch bezeichneten wir den rechten Ventrikel als dilatiert, wenn seine Wand nicht, gut kontrahiert, dem Kammerseptum eng anlag. Bei schwacher Dilatation wulstete sich die muskelschwache Kammerwand am Sulcus interventricularis ventralis auf, bei stärkerer blieb der rechte Ventrikel prall mit Blut gefüllt und nahm ein dem Vorhof ähnliches Aussehen an.

Bei Kontrolltieren wurde keine Dilatation beobachtet. Von den Lauftieren hatten 7 von 18 ein rechtsdilatiertes Herz. Die früheste Dilatation trat bei einem Herzen am 15. Trainingstag auf. ROSENBACH

zeigte schon 1878, daß bei experimentellen Klappenfehlern die Dilatation der Hypertrophie vorausgeht.

Nach dem Training waren bis zum 20. Ruhetag 5 von 8 Herzen rechts-dilatiert, später nur noch ein Herz am 50. Ruhetag (Tier Nr. 12 mit ganz geringfügiger Dilatation). Zeichen einer Blutstauung im großen Kreislauf fanden sich niemals.

Es ist bekannt, daß sich Dilatationen des Herzens zurückbilden können, wenn längere Zeit hindurch die Ursache nicht mehr einwirkt, die zur Dilatation führte. SECHER zwang wilde, braune Ratten bis zur Erschöpfung zum Laufen. Er konnte anatomisch zeigen, daß die Herzen dieser Tiere noch nach 3 Tagen mehr Blut als die der Kontrolltiere enthielten. HAMMER und MIES fanden röntgenologisch, daß die mäßige Herzdilatation, die sich bei Kaninchen nach dem Ausschalten der Blutdruckzügler entwickelt hatte, langsam bis zum 60. Tag nach Versuchsbeginn wieder zurückging. (Nach dem Ausschalten der Pressorezeptoren steigt der Blutdruck, wie E. KOCH zeigte, nur vorübergehend an.)

Ähnliche Zeiten wurden auch für den Menschen angegeben. Bei einem 16jährigen Schüler, der übermäßig Sport getrieben hatte, bildete sich die Überanstrengungsdilatation des Herzens im Laufe von 6 Wochen wieder zurück (KLAUS).

In unserer Versuchsreihe bestätigte die Flächenbestimmung des rechten Ventrikels bei starker Dilatation immer, bei schwacher in der Regel die Anblicksdiagnose: Ihr Flächeninhalt war relativ groß. Es wurden jedoch auch relativ große Flächeninhalte bei einigen rechten Ventrikeln gefunden, die dem Aussehen nach nicht dilatiert waren. Bei unseren Angaben über die Herzform muß berücksichtigt werden, daß die Messungen etwa 10—15 min nach dem Tode vorgenommen wurden. Zu dieser Zeit schlug der rechte Vorhof häufig noch unregelmäßig.

*d) Herzform und Laufleistung.* Rechtsdilatierte Herzen kamen bei guten, mittleren und schlechten Läufern vor. Eine Beziehung zur Laufleistung bestand demnach nicht. Auch die Mittelwerte der Herzachsen wichen während des Trainings und in der darauffolgenden Ruhe (bis zum 40. Ruhetag) bei den Tieren mit verschiedenen Laufleistungen nicht deutlich voneinander ab. Das Tier Nr. 36 mit dem verhältnismäßig schmalsten Herzen war ein guter Läufer. FRANK erwähnt, daß er gute Schwimmleistungen bei Meerschweinchen mit kaum vergrößerten Herzen sah.

*e) Herzgewicht und Laufleistung.* Die relativen Kammergewichte betrugen für Lauftiere vom 25.—50. Trainingstag (in dieser Zeit war das relative Herzgewicht annähernd konstant) im Mittel: bei guten Läufern (4 Tiere):  $3,82\%$ ; bei schlechten Läufern (5 Tiere):  $3,47\%$ . Die Herzen der schlechten Läufer waren demnach im allgemeinen relativ leichter

als die der guten Läufer. Die wenigen Tiere in jeder Leistungsgruppe lassen jedoch keinen allgemeineren Schluß zu.

### *B. Mikroskopische Befunde.*

*a) Qualitative Untersuchungen.* Im Hämatoxylin-Eosin- und im fettgefärbten Präparat unterschieden sich die Herzen der Versuchstiere nicht von denen der Kontrolltiere. Insbesondere sahen wir niemals während der Laufzeit oder in der Ruhe danach fettige Degenerationen der Herzmuskelfasern. Zu demselben Ergebnis kamen SECHER an hypertrophen Ratten — und FRANK an hypertrophen Meerschweinchenherzen.

*b) Quantitative Untersuchungen.* Da keine qualitativen Besonderheiten an den Herzen der Versuchstiere gefunden wurden, sollte eine quantitative Untersuchung weiterhelfen. Es interessierte uns die Frage, ob sich bei den Rattenherzen in den einzelnen Versuchsgruppen Unterschiede in der Anzahl der Herzmuskelkerne finden lassen, und wie sich die Zahl der Muskelkerne beim schnellen hypertrophen Wachstum der Herzen und bei ihrem allmählichen Größerwerden in der Zeit des allgemeinen Körperwachstums verhält. Zur Klärung dieser Frage erschien es ausreichend, mit Hilfe einer geeigneten Methode die Zahl der Muskelkerne in einem bestimmten Herzabschnitt zu ermitteln. Zur Untersuchung wurde der freie Anteil des linken Ventrikels ausgewählt.

LINZBACH hat eine Methode zur quantitativen Analyse des Herzmuskels angegeben, die auf einer Auszählung von Querschnitten durch den Papillarmuskel beruht. Mit dieser Methode untersuchte er normale und hypertrophe Herzen und fand, daß das menschliche Herz unterhalb des kritischen Herzgewichtes ein zellkonstantes Organ ist. Auf den Querschnitten war bei den verschiedenen schweren Herzen das Verhältnis von der Anzahl der Herzmuskelkerne zu den Muskelfasern konstant. Daraus schloß er, daß die Kerne ebenso größer geworden waren wie die Muskelfasern. Da die Papillarmuskeln der Ratten sehr klein sind und sich an anderen Stellen des Herzens Querschnitte nicht mit hinreichender Genauigkeit anfertigen ließen, haben wir Längsschnitte verwendet und nach einer Methode gesucht, die deren quantitative Auswertung gestattet.

Eine Methode zum Bestimmen der Anzahl der Herzmuskelkerne in einem bestimmten Herzabschnitt.

*Verwendete Abkürzungen:* *a* Seitenlänge eines Meßfeldes; *d* mittlerer Muskelfaserdurchmesser; *k* mittlere Kerndicke.

Von einem bestimmten Herzabschnitt (etwa dem freien Anteil des rechten oder linken Ventrikels) werden histologische Präparate angefertigt, in denen die Herzmuskelfasern längsgeschnitten sind. An diesen Schnitten lassen sich die Herzmuskelkerne auszählen. Von jedem Längsschnitt werden eine Anzahl Meßfelder ausgezählt. Die Fläche ( $a^2$ ) eines solchen Meßfeldes wird bestimmt durch die Abmessungen eines in das Okular eingelegten Zählquadrates und durch die benutzte

Vergrößerung, seine Höhe durch die Schnittdicke (z. B.  $10\mu$ ). Damit ist das Volumen des Meßfeldes bekannt. Wir nennen es „tatsächliches Schnittvolumen“ (Abb. 4). Alle im Meßfeld liegenden Herzmuskelkerne werden ausgezählt; einige sind nur angeschnitten, andere liegen vollständig im Präparat. Eine Beziehung zwischen der mittleren Anzahl der im Meßfeld ausgezählten Muskelkerne und ihrer gesamten Anzahl in dem untersuchten Herzabschnitt ergibt sich durch folgende Überlegung:

Zeichnet man im „tatsächlichen Schnittvolumen“ alle jene Muskelfasern, von denen Kerne getroffen sind, in ihrem vollen Umfang ein, so erhält man das „ergänzte Schnittvolumen“ (Abb. 5). (Das begleitende Bindegewebe ist in der Abbildung der Übersichtlichkeit halber nicht mitgezeichnet worden.)

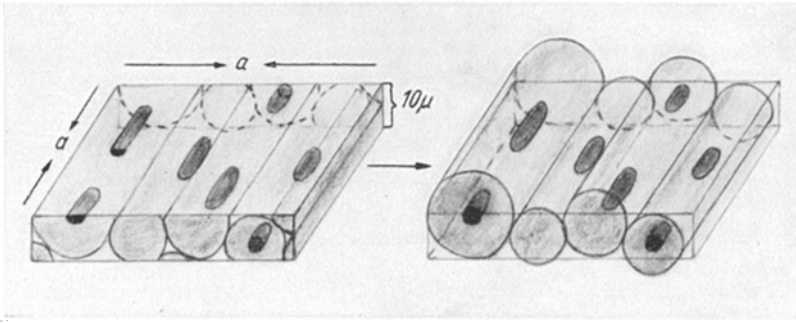


Abb. 4. Tatsächliches Schnittvolumen.

Abb. 5. Ergänzte Schnittvolumen.

Die Anzahl der Herzmuskelkerne in einem bestimmten Herzabschnitt ist aber gleich dem Volumen dieses Herzabschnittes geteilt durch das „ergänzte Schnittvolumen“ multipliziert mit der durchschnittlichen Anzahl der in einem Meßquadrat ausgezählten Muskelkerne.

Für diese Berechnung muß man die Beziehung vom „ergänzten“ zum „tatsächlichen Schnittvolumen“ kennen und muß wissen, ob sich das Verhältnis beider zueinander mit unterschiedlicher Faserdicke und unterschiedlicher Kerndicke ändert. (Große Herzen haben dickere Muskelfasern als kleinere.)

Zur Berechnung des „ergänzten Schnittvolumens“ bedienen wir uns eines vereinfachten Herzmodells. An Stelle des syncytialen Geflechtes der Herzmuskelfasern soll ein Verband parallelverlaufender Fasern treten, etwa wie in der Skelettmuskulatur. Die annähernd runde Herzmuskelfaser und ihr Bindegewebe wird durch eine im Querschnitt quadratische Faser ersetzt, die Kantenlänge des Quadrates soll so groß sein wie der mittlere Muskelfaserdurchmesser ( $d$ ) des zu untersuchenden Herzabschnittes (s. Abb. 6).

An Stelle der einzelnen Kerne denken wir uns in der Längsachse jeder Faser einen durchlaufenden Kernzylinder, welcher den mittleren Durchmesser der Herzmuskelkerne hat. An einem großen und einem kleinen Rattenherzen (Tier Nr. 35 und 16) wurden zur Orientierung einige Muskelfaser- und Kerndurchmesser bestimmt. Die mittleren Kerndurchmesser ( $k$ ) beider Herzen wiesen keinen deutlichen Unterschied auf. Sie betrugen  $3\mu$  und schwankten zwischen  $2-4\mu$ . Die extremen Muskelfaserdurchmesser lagen bei  $8$  und  $20\mu$  (Celloidineinbettung).

Zunächst soll an einem Beispiel für  $d = 12\mu$  und  $k = 4\mu$  das „ergänzte Schnittvolumen“ berechnet werden.

Dazu betrachten wir eine Anzahl Muskelfasern unseres Modellherzens von vorn, so daß wir sie im Querschnitt sehen. Sie seien wie die Steine eines Baukastens

angeordnet (Abb. 7). Aus diesem Modell nehmen wir 2 übereinanderliegende Muskelfasern heraus (Abb. 8) und schneiden aus diesem Zweifasermmodell im Abstand von  $\frac{1}{2}\mu$  soviel Scheiben von  $10\mu$  Dicke heraus, bis wir durch die ganze Faserdicke „hindurchgewandert“ sind, d.h. 24 Scheiben (die 25. Scheibe würde aus der oberen Muskelfaser dasselbe Stück heraus schneiden wie die erste Scheibe aus der unteren Faser). In der Abb. 8 sind die 1., 7. und 25. Scheibe von  $10\mu$  Dicke eingetragen. Von den insgesamt herausgeschnittenen 24 Scheiben enthalten 3 je 2

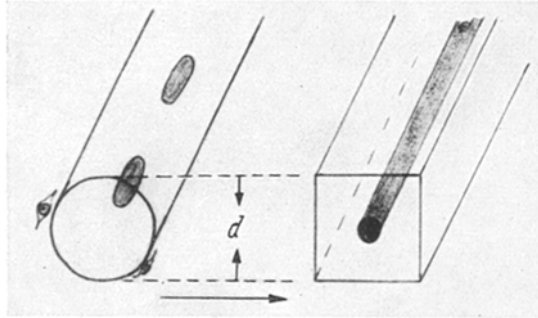


Abb. 6. Muskelfaser im Herzmodell.

(angeschnittene) Kernzylinder, die anderen nur einen (ganzen oder angeschnittenen) Kernzylinder. Somit entfallen auf alle 24 Längsschnitte insgesamt 27 Kernzylinder. Dabei wird vorausgesetzt, daß von den Kernzylindern mindestens  $\frac{1}{2}\mu$  im Schnitt

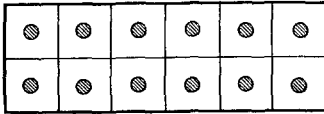


Abb. 7. Muskelfasern des Modellherzens von vorn gesehen.

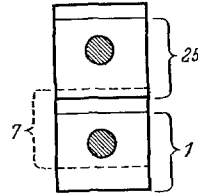


Abb. 8. Zweifasermmodell (Maßstab 1000:1).

liegen muß, um deutlich erkennbar zu sein. Daher werden die lediglich tangierten Kernzylinder nicht mitgezählt.

Legt man die gleiche Anzahl Schnitte (24) in Abständen von  $1-11\mu$  an, so werden bei 24 Schnitten ebenfalls 27 Kernzylinder getroffen. Am Zweifasermmodell enthält somit ein an beliebiger Stelle angelegter Schnitt wahrscheinlich  $\frac{27}{24}$  Kernzylinder. Praktisch wird man diesem Wert um so näher kommen, je mehr Schnitte man an beliebiger Stelle anlegt und den Mittelwert aus allen Messungen errechnet. Da auch im histologischen Präparat die Schnitte willkürlich angelegt werden, muß man — das sei vorweggenommen — eine genügende Anzahl Messungen vornehmen, um einen brauchbaren Mittelwert zu erhalten.

*Andere Muskelfaserdicken* (konstante Kerndurchmesser).

Für ein der Abb. 8 entsprechendes Zweifasermmodell mit beliebigem Muskelfaserdurchmesser (von  $4\mu$  an unbegrenzt aufwärts) erhält man dieselben Zahlen wie für eine Faserdicke von  $12\mu$ : Stets entfallen bei einer Kerndicke von  $4\mu$  auf 2 · d Schnitte 27 Kernzylinder.

Folglich ist für das einfache Zweifasermmodell bei einer Schnittdicke von  $10\mu$ , vorausgesetzt, daß wie in Abb. 4 die eine Seite des Meßfeldes ( $a$ ) den Muskelfasern parallel verläuft,

$$\text{das „tatsächliche Schnittvolumen“} = 10 \cdot d \cdot a \cdot \mu^3,$$

$$\text{das „ergänzte Schnittvolumen“} = \frac{27}{2 \cdot d} \cdot d^2 \cdot a \cdot \mu^3 = 13,5 \cdot d \cdot a \cdot \mu^3.$$

Daraus folgt, daß sich das „ergänzte Schnittvolumen“ zum „tatsächlichen Schnittvolumen“ unabhängig von der Muskelfaserdicke wie 13,5:10 verhält, d.h. es ist um 35% größer als das „tatsächliche Schnittvolumen“.

*Andere Kerndicken* (konstante Muskelfaserdurchmesser).

Für  $k = 3\mu$  entfallen auf  $2 \cdot d$  Schnitte = 25 Kernzylinder.

Für  $k = 2\mu$  entfallen auf  $2 \cdot d$  Schnitte = 23 Kernzylinder.

Aus den Berechnungen folgt, daß das „ergänzte Schnittvolumen“ für Herzmodelle mit beliebig dicken Muskelfasern bei konstanten Faser- und Kerndurchmessern konstant ist. Da es stets im gleichen Verhältnis zum „tatsächlichen Schnittvolumen“ steht, läßt sich aus der durchschnittlichen Anzahl der in einem Meßfeld ausgezählten Kerne ( $M$ ) leicht die Gesamtzahl der Herzmuskelkerne ( $Z$ ) des untersuchten Herzabschnittes berechnen. Das Gewicht dieses Herzabschnittes sei  $G$ . Unter der Voraussetzung, daß Herzgewicht und -volumen einander proportional sind, gilt die Beziehung:

$$Z = M \cdot G \cdot K.$$

$K$  = Konstante, die sich aus den bei der Ableitung des Herzmodells entwickelten Überlegungen berechnen läßt.

Für vergleichende Messungen kommt man ohne diese Konstante aus und benutzt die Formel:

$$Z \sim M \cdot G.$$

### Fehlerquellen beim Übertragen des Modells auf das Rattenherz.

*Unterschiedliche Schnittdicke.* Werden die Schnitte  $9\mu$  bzw.  $11\mu$  dick, so erhält man bei einer mittleren Kerndicke von  $3\mu$  einen Fehler von  $\pm 8\%$ . Dieser Fehler läßt sich weitgehend vermeiden, wenn man mit einem guten Mikrotom von jedem Herzen mehrere Schnitte anfertigt und auszählt.

*Ungenau Schnittrichtung.* Werden die Muskelfasern nicht genau parallel, sondern unter einem Winkel von  $10^\circ$  geschnitten, so wird (nach einer Schätzung am gezeichneten Modell) der Fehler weniger als 3% betragen. An Längsschnitten kann man jedoch auch schon geringe Abweichungen von der exakten Längsrichtung erkennen und diese Bezirke einfach nicht mit auszählen.

*Verschiedene Kerndicken.* Sind die Kerne nicht  $3\mu$ , sondern  $2\mu$  bzw.  $4\mu$  dick, so weicht das Resultat um  $\pm 8\%$  ab. Die Kerndicken schwanken jedoch bei verschieden großen Herzen nur sehr wenig.

*Verwechslung von Herzmuskel- und Bindegewebskernen.* An Längsschnitten ist manchmal die Unterscheidung beider Kernarten nicht möglich. Wir zählen daher nur diejenigen Kerne, die sich nach unserer Meinung sicher als Herzmuskelkerne erkennen lassen.

*Unterschiedliche Muskelfaserdicke des natürlichen Herzens.* Im natürlichen Herzen schwankt im Gegensatz zum Modellherzen die Dicke der Muskelfasern. Für das

menschliche Herz zeigte LINZBACH, daß die Muskelfasergrößen im Herzen unterhalb des kritischen Herzgewichtes (500 g) „in weitgehender Annäherung der Geschwindigkeitsverteilung der Moleküle eines Gasvolumens (MAXWELLSche Geschwindigkeitsverteilung)“ folgt. Da jedoch am Modellherzen die Muskelfaserdicke ohne Einfluß auf das verbesserte Schnittvolumen ist, wird die unterschiedliche Faserdicke des natürlichen Herzens praktisch zu vernachlässigen sein.

*Unterschiedlicher Bau des Herzmuskels.* WENDT und HESSE zeigten, daß die Herzmuskelfasern an bestimmten Stellen der Kammern (Herzbasis und -spitze) eine unterschiedliche mittlere Faserdicke haben können.

Untersucht man jedoch stets entsprechende Stellen des Herzens, etwa immer den freien Anteil des linken Ventrikels, oder — bei größeren Herzen — einen bestimmten Ausschnitt eines Herzteils, und findet den untersuchten Herzabschnitt in allen Herzen ähnlich gebaut, so ist anzunehmen, daß diese Ähnlichkeit auch für die übrigen Herzabschnitte gilt. Dies hat LINZBACH ausführlicher begründet. Übersieht man in jedem Schnitt einen großen Anteil des zu untersuchenden Herzabschnittes — bei kleinen Herzen ist dies leicht möglich — so ist zu erwarten, daß man zu einem brauchbaren Mittelwert für diesen Herzabschnitt kommt, wenn genügend Meßfelder ausgezählt werden. — Nach diesen Überlegungen glauben wir, daß die am Modellherzen gewonnene Formel ohne wesentlichen Fehler beim natürlichen Herzen angewendet werden kann.

#### *Anwendung der Methode.*

Der freie Anteil des linken Ventrikels wurde nach dem Fixieren in Formol 1:10 langsam in Celloidin eingebettet. Dadurch ließen sich stärkere Schrumpfungen vermeiden, und die Herzmuskelfasern lagen in der Regel sehr dicht nebeneinander. Die ausgezählten Schnitte entstammten dem äußeren Drittel der Wand des linken Ventrikels. Sie waren  $10\mu$  dick. An einer größeren Anzahl von Schnitten aus demselben Herzen wurden zunächst Zählungen zur Kontrolle der Schnittdicke ausgeführt. Alle Ergebnisse stimmten gut überein.

Von jedem Herzen wurden in der Regel 4 Schnitte und an jedem Schnitt 10 Meßfelder ausgezählt, das arithmetische Mittel der Anzahl der Herzmuskelkerne in einem Meßfeld berechnet, ebenso die Streuung um den Mittelwert. Mit Hilfe eines  $25\text{ mm}^2$  großen, in das Okular eingelegten Meßquadrates wurde bei 225facher Vergrößerung (Okular  $5\times$ ) ausgezählt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Die Anzahl der Herzmuskelkerne im freien Anteil des linken Ventrikels wurde nach der oben angeführten Formel berechnet:  $Z \sim M \cdot G$ . ( $Z$  Anzahl der Herzmuskelkerne im untersuchten Herzabschnitt;  $M$  mittlere Anzahl der Muskelkerne in einem Meßfeld;  $G$  Gewicht des untersuchten Herzabschnittes.)

Da wir nicht sicher sind, ob uns die Abtrennung des freien Anteils des linken Ventrikels vom Septum immer an derselben Stelle gelang, zogen wir es vor, für  $G$  das Gewicht der ganzen Herzkammer (= freier Anteil beider Ventrikel und Kammerseptum) einzusetzen. Der hierdurch entstandene Fehler wird — da die Herzen unserer Ratten harmonisch hypertrophiert sind — geringer sein, als ein durch ungleiches



Tabelle 2.

Tier-Nr.	Kammergewicht mg	Anzahl der aus- gezählten Herz- muskel- kerne	Aus- gezählte Meß- felder	Herz- muskel- kerne im Meßfeld	Streuung um den Mittel- wert	Herzmuskelkerne im linken Ventrikel
<i>Kontrolltiere.</i>						
28	465	1126	40	28,2	4	131
39	645	1244	50	24,9	3	161
7	465	1332	40	33,3	5	155
38	710	640	40	16,0	2	114
52	545	1504	40	37,6	3	205
50	490	1494	40	37,4	4	183
47	520	1292	40	32,3	4	168
48	420	1296	40	32,4	5	136
Mittelwert	530 ± 90					157 ± 27 (± 17%)
<i>Lauftiere.</i>						
35	(3 Lauftage) 675	1466	60	24,4	4	165
25	(9 „ ) 550	1376	40	34,4	4	189
20	(9 „ ) 440	1531	40	38,3	4	168
42	(15 „ ) 655	708	40	17,7	4	116
46	(20 „ ) 600	1007	40	25,2	3	151
31	(25 „ ) 570	956	40	23,9	3	136
3	(25 „ ) 550	1027	40	25,7	3	141
45	(40 „ ) 520	1210	40	30,3	4	158
14	(40 „ ) 575	1089	40	27,2	4	156
8	(50 „ ) 605	870	40	21,8	2	132
23	(50 „ ) 560	961	40	24,0	4	134
36	(50 „ ) 900	705	40	17,6	4	158
Mittelwert	600 ± 110					150 ± 18 (± 12%)
<i>Ruhetiere.</i>						
29	(5 Ruhetage) 510	1164	40	29,1	4	148
18	(5 „ ) 575	956	40	23,9	3	137
22	(10 „ ) 480	1314	40	32,9	4	158
15	(15 „ ) 570	1021	40	25,5	3	145
40	(20 „ ) 550	1057	40	26,4	4	145
17	(30 „ ) 520	1035	40	25,9	3	135
19	(40 „ ) 605	1012	40	25,3	3	153
12	(50 „ ) 640	479	20	24,0	3	154
21	(50 „ ) 510	1210	40	30,3	3	155
Mittelwert	550 ± 50					148 ± 7 (± 5%)

Die Streuung um den Mittelwert ist ganzzahlig abgerundet; auch die Mittelwerte der Kammergewichte sind abgerundet. Hinter der absoluten Streuung der Herzmuskelkerne im linken Ventrikel ist die prozentuale Streuung eingetragen. (Letzte Rubrik der Mittelwerte.)

Abtrennen des linken Ventrikels bedingter. Die errechneten Muskelkernzahlen für den freien Anteil des linken Ventrikels sind Verhältniszahlen. Diese genügen für unsere vergleichenden Untersuchungen.

Außer bei den Kontroll- und Versuchstieren wurde die Zahl der Herzmuskelkerne bei einer Anzahl kleinerer Ratten mit folgendem Ergebnis bestimmt (s. Tabelle 3).

Tabelle 3.

Tier Nr.	Alter Tage	Kammergewicht mg	Anzahl der ausgezählten Herzmuskelkerne	Ausgezählte Meßfelder	Herzmuskelkerne im Meßfeld	Streuung um den Mittelwert	Herzmuskelkerne/linker Ventrikel
H 1	1	20	1713	5	343	32	69
H 2	15	50	2855	10	286	16	143
H 3	30	112	3142	20	157	14	174
H 4	47	238	1700	20	85	12	202
H 6	76	250	1580	20	79	9	198
H 7	92	240	1504	20	75	6	180

Wegen der sehr dichten Anordnung der teilweise übereinanderliegenden Herzmuskelkerne in den beiden kleinsten Herzen (H 1, H 2) ist die Fehlerquelle bei diesen beiden Untersuchungen recht groß. Zudem kann es sich bei der Berechnung der Gesamtzahl der Herzmuskelkerne dieser beiden Herzen störend bemerkbar machen, daß in der Formel  $Z \sim M \cdot G$  für  $G$  das Herzkammergewicht eingesetzt worden ist.

*Aus den Zählungen geht folgendes hervor:* Bei den untersuchten wachsenden und ausgewachsenen Ratten mit einem Herzkammergewicht von 50—900 mg war die Anzahl der Herzmuskelkerne im freien Anteil des linken Ventrikels annähernd dieselbe. Die Abweichungen vom Mittelwert bewegten sich an der oberen Grenze der biologischen Schwankungsbreite. Die Kernzahl änderte sich unter dem Einfluß des Trainings nicht: Die hypertrophierten Herzen und die Herzen der Ruhetiere, welche nach dem Training wieder kleiner geworden waren, hatten dieselbe Anzahl Herzmuskelkerne wie die Kontrolltiere. Somit fand sich in bezug auf die Anzahl der Herzmuskelkerne kein Unterschied zwischen dem schnellen hypertrophen Wachstum und dem gewöhnlichen Wachstum (außerhalb der ersten Lebenstage bzw. -wochen).

Die Kernzählungen lassen auch einen Schluß auf die Anzahl der Herzmuskelfasern bei den Tieren der verschiedenen Versuchsgruppen zu: LINZBACH hat gezeigt, daß normal große menschliche Herzen und hypertrophe Herzen unterhalb des kritischen Herzgewichtes dieselbe Anzahl Herzmuskelfasern haben. In unserem Versuch fanden sich keine Anzeichen für den Untergang von Herzmuskelfasern in den Herzen der Ruhetiere. Außerdem war die Anzahl ihrer Muskelkerne ebensogroß wie beim untrainierten Tier. Daher ist es sehr wahrscheinlich, daß es in der Ruhezeit nach dem Training beim Rückgang des Herzgewichtes lediglich zu einer Verkleinerung der Herzmuskelfasern ohne Verminderung ihrer Anzahl kam.

Bei den Tieren H 4 und H 6 fallen verhältnismäßig hohe Kernanzahlen auf. Ob dies auf methodische oder andere Gründe zurückzuführen ist, läßt sich bei den wenigen untersuchten Tieren dieser Altersklasse nicht entscheiden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß auch die Tabelle der Kontrolltiere ebenfalls einzelne stärkere Schwankungen aufweist. Daher wird man eine größere Anzahl Herzen untersuchen müssen, um einen brauchbaren Mittelwert für die Anzahl ihrer Herzmuskelkerne zu erhalten.

Ganz alte Ratten wurden nicht untersucht.

Die neugeborene Ratte H 1 hatte weniger Herzmuskelkerne als die übrigen Tiere. Da die 15 Tage alte Ratte (H 2) schon die volle Anzahl Herzmuskelkerne besaß, vermuten wir, daß sich die Herzmuskelkerne bei der Ratte im freien Anteil des linken Ventrikels nur in den ersten Lebenstagen (höchstens Wochen) vermehren.

Die weiße Laboratoriumsratte verläßt erst ungefähr vom 14. Lebenstage an ihr Nest. Damit werden dem Herzen andere Lasten aufgebürdet als in der bewegungsarmen Embryonalzeit oder in den ersten Lebenstagen. Weitere Untersuchungen müßten klären, ob die Vermehrung der Herzmuskelkerne aufhört, sobald das Herz erhöhten Beanspruchungen ausgesetzt ist.

Durch unsere Kernzählungen an normalen und hypertrophen Rattenherzen werden die oben erwähnten Ergebnisse unterstützt, die LINZBACH am menschlichen Herzen erhob.

KARSNER, SAPHIR und TODD untersuchten ein atrophisches menschliches Herz und beschrieben die Zahl seiner Muskelkerne als erhöht. Ähnliches haben wir bei den Herzen unserer Ruhetiere nicht finden können.

## 2. Skelettmuskeln.

### a) Gesamtmuskelgewicht.

Vom Relationsgewicht des „leeren Tieres“ (s. S. 203), das nur aus Muskeln und Knochen besteht, läßt sich auf die Gesamtmuskelmasse schließen.

Da die Relationsgewichte der schweren Tiere keine merklichen Abweichungen den jungen Tieren gegenüber zeigten, wurden die Mittelwerte für alle Tiere bestimmt.

Es fanden sich für die leeren Tiere folgende Relationsgewichte:

Kontrolltiere:	52,9 %,
Laftiere:	53,2 %,
Ruhetiere:	52,6 %.

Diese Abweichungen sind praktisch zu vernachlässigen. Demnach unterschied sich das relative Gesamtmuskelgewicht unserer Versuchstiere nicht von dem der Kontrolltiere, vorausgesetzt, daß das Skelet sein Gewicht unter den Bedingungen des Versuches nicht wesentlich änderte.

b) *Laufmuskeln.*

PETOW und SIEBERT zeigten, daß für das Eintreten der Skelettmuskelhypertrophie die Leistung des Muskels, nicht seine Arbeitssumme verantwortlich ist. A. HOFFMANN fand bei trainierten, schnellaufenden Kaninchen eine Neigung zur Gewichtszunahme der Laufmuskeln, bei langsam laufenden Tieren dagegen eine Gewichtsabnahme.

V. WEIZSÄCKER faßte die experimentellen Ergebnisse über die Skelettmuskelhypertrophie dahingehend zusammen, daß diese Muskeln nur bei vermehrter Spannungsleistung hypertrophieren. Später wies A. W. MEYER nach (zit. nach FROBOESE), daß auch im Gipsverband Muskeln hypertrophieren können, wenn sie bei optimaler Dehnung ruhiggestellt werden.

*Gewicht der Laufmuskeln.* Zur Untersuchung wurde der *M. triceps surae* ausgewählt. Er wird beim Laufen stark beansprucht und läßt sich leicht herauspräparieren.

Seine Sehne wurde dicht über dem Calcaneus durchschnitten, die Muskelbäuche so dicht wie möglich von Fibula und Tibia abgetrennt. Gewogen und untersucht wurde stets der rechte dreiköpfige Wadenmuskel. Die Gewichte des rechten und linken Wadenmuskels zeigten gewöhnlich kleine, jedoch nicht gesetzmäßige Gewichts differenzen. Dies bemerkte auch SCHUMANN. Er zeigte außerdem, daß das Muskelgewicht von der Ernährung der Tiere abhängt. Bei fleischgefütterten, weißen Laboratoriumsratten fand er den *M. triceps surae* um etwa 10% schwerer als bei den mit pflanzlicher Kost ernährten.

Zur Berechnung der Gewichtsverhältnisse wurden nur die Muskeln der etwa gleichaltrigen Tiere verwendet, d.h. die Muskeln der Tiere mit Geburtsdatum. Die entsprechenden Muskeln unserer älteren Tiere waren häufig relativ leichter.

Das Durchschnittsgewicht des *M. triceps surae* betrug bei 8 Kontrolltieren  $6,47 \pm 0,20\%$  (Extreme 6,24 und  $6,83\%$ ), bei 10 Lauftieren  $6,82 \pm 0,40\%$  vom reduzierten Körpergewicht.

Sechs davon hatten ein höheres oder dasselbe relative Gewicht wie der schwerste Kontrollmuskel. Demnach entstand unter dem Einfluß des Trainings eine geringgradige Hypertrophie des dreiköpfigen Wadenmuskels. Sie hat sich offenbar sehr schnell entwickelt und war wohl schon am 9. und 15. Lauftage vorhanden. FROBOESE fand bei den im MEYERSchen Versuch in gedehnter Stellung eingegipsten Muskeln schon nach einer Woche eine deutliche Hypertrophie, die ihren Höhepunkt nach dem Ablauf der 3. Woche erreicht hatte.

Bei den Ruhetieren lag bis zum 20. Ruhetag das durchschnittliche Relationsgewicht bei  $6,95 \pm 0,35\%$  (bei 5 von 6 Muskeln über 6,83), vom 30.—79. Tage im Mittel bei  $6,29\%$ . In dieser letzten Zeitspanne hatte nur ein Tier (Nr. 21) am 50. Ruhetag einen noch etwas schwereren

Wadenmuskel als das extreme Kontrolltier. Daraus folgern wir, daß sich die Laufmuskelhypertrophie in etwa einem Monat zurückgebildet hatte.

VANOTTI fand bei einem Kaninchen, dessen Muskeln einer Hinterpfote auf elektrische Nervenreizung hin hypertrophiert waren, noch 3 Monate nach Versuchsende die muskuläre Hypertrophie makroskopisch und mikroskopisch erhalten. FROBOESE dagegen konnte im MEYERschen Versuch an einem Kaninchen nach 14 Tagen keine Hypertrophie mehr nachweisen.

Da die Hypertrophie der Laufmuskeln bei unseren Versuchstieren nur gering war, ist es nicht verwunderlich, daß im Relationsgewicht bei den leeren Tiere keine merklichen Abweichungen auftraten.

*Glykogengehalt der Laufmuskeln.* Der mediale Bauch des M. gastrocnemius wurde etwa 10 min nach dem Tode nach CARNOY fixiert. Ein aus der Mitte dieses Muskels quer herausgeschnittenes Stückchen wurde in Paraffin eingebettet, die Schnitte mit BESTschem Carmin gefärbt.

Auf den Querschnitten sahen wir den üblichen Befund: Das Glykogen war an einer Seite der Muskelfasern angehäuft, der übrige (größte) Teil der Muskelfasern war frei davon.

Wir haben uns mit einem groben Abschätzen des Glykogengehaltes begnügt. Dabei konnten keine deutlichen oder gar gesetzmäßigen Abweichungen im Glykogengehalt der Versuchstiermuskeln im Vergleich zu den Kontrollmuskeln gefunden werden. Der Glykogengehalt der Leber und der Skelettmuskeln wichen häufig voneinander ab. Hervorgehoben sei, daß auch zu Anfang der Ruheperiode bei den Skelettmuskeln die Glykogenfärbung in der üblichen Stärke ausfiel, obwohl die Lebern dieser Tiere ein auffälliges Verhalten zeigten (s. S. 223).

Im trainierten Muskel ist ein vermehrter Glykogengehalt beschrieben worden. EMBDEN und HABS (zit. nach FERRARI) fanden in Kaninchenmuskeln, die durch faradische Reizung trainiert worden waren, mehr Glykogen als in den entsprechenden untrainierten Muskeln. FERRARI wies in den Laufmuskeln der von KNOLL schonend trainierten Ratten mit chemischen Methoden etwas mehr Glykogen als in den Muskeln der Ruhetiere nach. KNOLL fand bei der histologischen Untersuchung die Glykogenfärbung in den Muskeln der trainierten Tiere eine Spur stärker als bei den Kontrolltieren. THÖRNER konnte dagegen bei seinen Laufhunden chemisch keine nennenswerte Glykogenvermehrung finden.

#### *Quantitative Untersuchung.*

*(Zur Frage der Capillarisation des vermehrt tätigen Skelettmuskels.)*

Die Frage Hypertrophie oder Hyperplasie wurde wegen der nur geringen Gewichtsvermehrung der Laufmuskeln nicht behandelt. Eine

Skelettmuskelhyperplasie ist bisher nicht sicher nachgewiesen worden (vgl. KOZLIK). MORPURGO fand in seinem klassischen Versuch am Laufhund lediglich eine beträchtliche Verdickung der Muskelfasern unter dem Einfluß des Trainings.

Es steht fest, daß der Skelettmuskel während der Arbeit besser als in der Ruhe durchblutet wird. Ob im geübten oder hypertrophen Muskel dagegen eine Capillarvermehrung stattfindet, ist bisher — soweit wir die Literatur übersehen — nicht sicher entschieden.

SCHIEFFERDECKER hat bei dem hypertrophierten *M. sartorius* des MORPURGOschen Laufhundes den gesamten Flächeninhalt der Muskelfaserquerschnitte und die Größe der freien Räume zwischen den einzelnen Muskelfaserquerschnitten bestimmt. Das Verhältnis beider zueinander fand er beim hypertrophierten und Kontrollmuskel konstant. SCHIEFFERDECKER sah in der Größe der Spalträume zwischen den einzelnen Muskelfaserquerschnitten ein Maß für die Menge des interstitiellen Bindegewebes und glaubte daher, daß im hypertrophen Muskel eine Bindegewebsvermehrung eingetreten wäre.

VANOTTI fand bei Lebendbeobachtungen, daß die auf elektrische Reizung hin hypertrophierten Skelettmuskeln beim Kaninchen auch in der Ruhe besser durchblutet waren als die Kontrollmuskeln. PETRÉN und SJÖSTRAND haben Meerschweinchen einem anstrengenden Dauertraining unterworfen und die Tiere im Histaminschock in Abständen während des Trainings und in der anschließenden Ruhezeit getötet. Sie fanden mit zunehmender Dauer des Trainings eine stetig steigende Anzahl blutgefüllter Capillaren im Herzen und in den Skelettmuskeln (auf dem Höhepunkt des Trainings knapp die Hälfte mehr als bei den Kontrollen) und einen allmählichen Rückgang zur Norm nach dem Laufen. Sie schlossen aus ihren Befunden, daß während des Trainings eine Capillarneubildung „äußerst wahrscheinlich“ eingetreten sei.

Ihre für die Herzcapillaren in den hypertrophen Versuchsherzen erhobenen Befunde sind mit anderer Methodik nicht bestätigt worden. SHIPLEY, SHIPLEY und WEARN haben die Blutgefäße hypertropher Rattenherzen injiziert und dabei keine Capillarneubildung nachweisen können. Zum gleichen Ergebnis kam LINZBACH an hypertrophen menschlichen Herzen. Er hat mit seiner oben angeführten Methodik die Anzahl der interstitiellen Kerne an Herzmuskelquerschnitten bestimmt und sieht in der Zahl dieser Kerne ein Maß für die Capillarisation, denn die meisten der interstitiellen Herzmuskelkerne sind Capillar-Endothelkerne.

Für unsere Fragestellung erschien uns die LINZBACHsche Methode am geeignetsten. Die Schwierigkeit lag in dem besonderen Verhalten des Skelettmuskels. Infolge der wandständigen Anordnung seiner Muskelkerne und der dichten Lage der einzelnen Fasern gelang eine quantitative Bestimmung der interstitiellen Kerne mit der üblichen Methodik nicht (Formalinfixierung, Einbetten in Paraffin oder Celloidin). Bei einigen nach CARNOY fixierten Muskelstückchen lagen die einzelnen Faserquerschnitte jedoch so weit auseinander, daß eine Zählung der interstitiellen Kerne möglich war. Zur Anszählung ließ sich das zur Glykogenfärbung fixierte Muskelstückchen verwenden, weil es wegen des parallelen Faserverlaufes in diesem Muskelabschnitt das Anfertigen brauchbarer Querschnitte ermöglichte.

Die untersuchte Muskelpartie besteht zum großen Teil aus weißen, zum kleineren aber aus roten Muskelfasern. Es ist bekannt, daß rote Muskeln ein besser ausgebildetes Bindegewebsgerüst haben als weiße. Dementsprechend fanden sich bei der zur Orientierung vorgenommenen Auszählung eines ganzen Muskelquer-

schnittes in dem Anteil an roter Muskulatur mehr interstitielle Kerne als in den weißen Partien (ungefähres Verhältnis: 88:74).

Bei unseren Schnitten ließen sich die Randpartien häufig schlechter auszählen, weil hier die Muskelfasern nicht weit genug auseinanderlagen. Um vergleichbare Bedingungen zu erhalten, wurde an jedem Querschnitt ein etwa gleich breiter Teil der Peripherie mit Tinte übermalt und nur im Zentrum gezählt. Von jedem Muskel wurden vier  $10\mu$  dicke Querschnitte ausgezählt. Unterschiede in der Schnittdicke traten nach eingehender Kontrolle praktisch nicht auf.

An jedem Schnitt wurden etwa 10 gleichmäßig über die ganze auszuwertende Querschnittsmitte verteilte Muskelfasergruppen ausgezählt (mit etwa 15—20 Muskelfaserquerschnitten in jeder Gruppe) und die Anzahl der Muskelfaserquerschnitte sowie die Zahl der zu ihnen gehörenden interstitiellen Kerne bestimmt.

Verwendet wurden nur Muskeln von etwa gleichalten Tieren. Leider waren von 30 nach CARNOY fixierten Muskeln nur 5 zum Auszählen geeignet. Für diese ergab sich folgendes Resultat (s. Tabelle 4).

Tabelle 4.

Tier Nr.	Trainingsdauer	Insgesamt ausgezählt		Auf 100 Muskelfasern entfallen ... interstitielle Kerne
		Muskelfaserquerschnitte	Interstitielle Kerne	
7	Kontrolltier	730	621	85
20	9 Lauftage	537	442	82
10	30 Lauftage	759	696	92
14	40 Lauftage	1983	1666	83
22	10 Ruhetage	660	570	87

Demnach wichen die gefundenen Werte für das Kontrolltier, das Tier zu Anfang des Trainings und für die 3 Lauftiere auf dem Höhepunkt des Trainings kaum voneinander ab.

Wir setzen voraus, daß im Skelettmuskel ähnlich wie im Herzen ein bestimmtes Verhältnis zwischen der Anzahl der Endothel- und interstitiellen Kerne besteht und glauben auf Grund unserer Zählung, daß in den 3 untersuchten Laufmuskeln von Ratten auf dem Höhepunkt des Trainings wahrscheinlich keine Capillarneubildung stattgefunden hat. Die Zahl der untersuchten Muskeln ist zu gering für eine bestimmtere Aussage.

### 3. Nebennieren.

#### a) Gewichte.

Bei der neugeborenen und sehr jungen Ratte waren die Nebennierenrelationsgewichte ungefähr doppelt so groß wie bei der 5 Monate alten. Diese Verhältniszahlen fallen im Lauf des Lebens allmählich ab. Bei unseren schweren Tieren (die sicher älter waren als jene mit Geburtsdatum) lag das relative Nebennierengewicht deutlich unter dem der Tiere mit Geburtsdatum. Auch beim Menschen werden die Nebennieren

während des extrauterinen Lebens relativ leichter. Allerdings ist beim Menschen der relative Gewichtsabfall während der ersten Lebenszeit viel ausgeprägter, ist doch auch sein relatives Nebennierengewicht zur Zeit der Geburt sehr hoch. (Etwa 7mal so groß wie beim jugendlichen Menschen). Wegen der mit dem Lebensalter schwankenden Relationsgewichte stützten wir uns in unserer Versuchsreihe auf die Nebennieren der etwa gleichalten Tiere (mit Geburtsdatum).

Bei unseren Kontrolltieren betrug das mittlere relative Nebennierengewicht  $0,186 \pm 0,02\%$ . Vom 15. Tage der Arbeit an zeigte sich eine deutliche Nebennierenhypertrophie, vom 20.—30. Tage ab blieb das

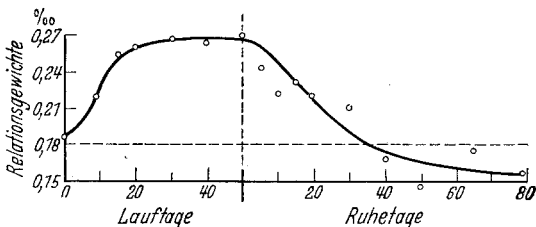


Abb. 9. Relative Nebennierengewichte der Versuchstiere.

Nebennierengewicht etwa konstant und war ungefähr um 45% höher als das der Kontrolltiere. [Es gelingt im Experiment auch, erheblich größere — bis 100% — Nebennierengewichtszunahmen zu

bewirken (HAUSBERGER)]. Schon 5 Tage nach dem Aufhören des Trainings war die Gewichtsabnahme der hypertrophen Nebennieren deutlich. In der graphischen Darstellung der Abb. 9 ist der Anfangsteil der Rückbildungskurve ziemlich frei eingezeichnet. Gut einen Monat nach dem Training hatten die Nebennieren ihr Ausgangsgewicht wieder erreicht. Danach fiel ihr Relationsgewicht allmählich weiter. Dies wird auf die Verringerung des relativen Nebennierengewichtes mit zunehmendem Alter der Ratten zurückzuführen sein.

Vergleicht man die Gewichtskurven von Herz- und Nebennieren während des Trainings und in der anschließenden Ruhezeit (Abb. 10) und sieht von dem allmählichen weiteren Absinken des relativen Nebennierengewichtes gegen Ende der Ruhezeit ab, so sieht man:

Entwicklung und Rückbildung von Herz- und Nebennierenhypertrophie gingen unter den Bedingungen unseres Versuches parallel. Zu diesem Ergebnis ist kritisch zu bemerken, daß — im Gegensatz zu den Herzgewichten — nur die Nebennierengewichte der Tiere mit Geburtsdatum berücksichtigt wurden.

Eine Nebennierenhypertrophie bei gleichzeitig bestehender Herzhypertrophie ist auch für den Menschen bekannt, etwa beim Hypertonus (vgl. VOLHARD). Auch in der Schwangerschaft kommt es zu einer Hypertrophie der Nebennierenrinde [besonders der Zona fasciculata (s. STÖCKEL)] und zu einer geringen Gewichtszunahme des Herzens (s. ASCHOFF).



Bei der Akromegalie sind die Nebennieren häufig vergrößert, zu einer Gewichtszunahme des Herzens scheint es bei dieser Krankheit dagegen nur selten zu kommen, manchmal tritt sie als Teilerscheinung einer allgemeinen Splanchnomegalie auf.

#### b) Histologische Untersuchungen.

Es wurden 10 Nebennieren untersucht (von 3 Kontroll-, 3 Lauf- und 4 Ruhetieren). Auffällige Unterschiede im histologischen Bild bei Kontroll- und Versuchstieren wurden nicht gefunden. (Hämatoxylin-Eosin und Fettfärbung.)

Die Glomerulosa war stets stark fettbeladen. Dies hebt auch YOFFEY für die Nebennieren der normalen männlichen Ratte hervor. Die Zona fasciculata enthielt viel oder mittelreichlich Fett. Bei den Lauftieren war der Fettgehalt dieser Zone gewöhnlich etwas geringer als bei den Kontroll- und Ruhetieren.

Auch bei der Maus beobachtete MILLER bei der

Nebennierenhypertrophie in der Zona fasciculata eine Abnahme des Lipidgehaltes (und eine Zunahme der Mitochondrien).

In der Zona reticularis wurde bei den meisten Versuchstieren wenig Fett in feinen Tropfen gefunden.

Es wird schwer sein, aus dem histologischen Bild einen sicheren Anhalt für die — physiologisch wichtige — Intensität der Hormoninkretion zu gewinnen. Das Schnittpräparat läßt im günstigsten Falle einen Schluß auf die Menge der Hormone zu, die zu einer bestimmten Zeit in bestimmten Zellen vorhanden waren. WALLRAFF gibt an, daß sekretorisch voll einsatzfähig nur die lipoidbeladene (und zugleich tannophile) Nebennierenrindenzelle sei. Sie verliere beim Eintritt in die Sekretion allmählich ihre Lipoidstoffe.

Die Frage, welche Teile der Nebenniere bei ihrer Gewichtszunahme hypertrophieren, läßt sich gewissenhaft nur mit Hilfe von Rekonstruktionen beantworten. A. v. BEZNAK hat diese Methode bei arbeitshypertrophen Nebennieren angewandt und gefunden, daß nur die Nebennierenrinde hypertrophiert war.

Bei den Nebennieren unserer Versuchstiere erwies sich die Zona glomerulosa bei Kontroll- und Lauftieren als etwa gleich breit. Daher dürfte in unserem Versuch die Gewichtszunahme der Nebennieren auf einer Hypertrophie der übrigen Zonen der Nebennierenrinde beruhen,

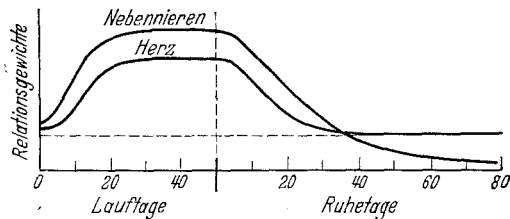


Abb. 10. Relative Herz- und Nebennierengewichte der Versuchstiere.

nämlich entweder der Zona fasciculata, oder der Zona reticularis, oder beider Zonen.

#### 4. Leber.

##### a) Gewichte.

Bei den Kontrolltieren betrug das relative Lebergewicht bei nur geringen Abweichungen vom Mittelwert im Durchschnitt  $48,9\%$ , bei den Lauftieren  $50,1\%$ . Es hatte sich also bei den Lauftratten keine Leberhypertrophie eingestellt. KÜLBS sah bei seinen Laufhunden beträchtliche Leberhypertrophien, und RÖSLE beschrieb deutlich vergrößerte Lebern bei schwer arbeitenden Menschen, die fast immer gleichzeitig eine Herzhypertrophie hatten.

Nach dem Training lag das durchschnittliche relative Lebergewicht bis zum 20. Ruhetag bei  $48,2\%$ , also etwas niedriger als bei den Lauftieren. In dieser Zeit enthielten die Lebern nur spärlich Glykogen (s. unten). Die wenigen in diesem Zeitabschnitt seziierten Tiere lassen aber keinen bindenden Schluß darüber zu, ob das geringe Absinken des relativen Lebergewichtes mit dem Glykogenschwund zusammenhängt. Starke Gewichtsverminderungen bei Glykogenverarmung sind übrigens nicht zu erwarten, da das Glykogen nur einen kleinen Anteil am Lebergewicht hat. So gibt beispielsweise FORSGREN für das Kaninchen einen Leberglykogengehalt von 1,3—13% an, für die Katze liegt er im Mittel bei 1,2% (nach BRITTON).

Auffallend waren die relativen Lebergewichte am 30. Ruhetag. Sie lagen (Mittelwert für beide an diesem Tage seziierten Tiere) mit  $61,8\%$  an der Spitze aller ermittelten Leberrelationsgewichte. Diese beiden Lebern enthielten viel Glykogen im Gegensatz zu den glykogenarmen der ersten Ruhezeit. Vielleicht steht ihr hohes Relationsgewicht mit dem steilen Wiederanstieg des Glykogengehaltes um diese Zeit in Zusammenhang.

Vom 40.—79. Ruhetag betrug das durchschnittliche relative Lebergewicht  $47,0\%$ . Die Ruhetiere wurden allmählich älter und setzten Fett an. Vielleicht erklärt sich daraus das relativ niedrige Durchschnittsgewicht ihrer Lebern. Es ist aber auch möglich, daß diese geringen Schwankungen im Lebergewicht noch innerhalb der normalen Schwankungsbreite liegen.

##### b) Histologische Untersuchung.

*Glykogengehalt.* Die nach CARNOY ungefähr 5 min nach dem Tode fixierten Leberstückchen wurden mit BESTSchem Carmin gefärbt und ihr Glykogengehalt grob quantitativ beurteilt.

Mehrere Untersucher stellten fest, daß der histologische Glykogenachweis mit dem quantitativ-chemischen in guter Näherung übereinstimmt (z. B. EISNER). Nach JAFFÉ soll der Glykogengehalt der Nagetier-

leber im allgemeinen in allen Leberpartien gleichmäßig sein. GOMORI und GOLDNER zeigten jedoch, daß in verschiedenen Teilen derselben Leber der Glykogengehalt unterschiedlich sein kann. Da diese Abweichungen aber nicht extrem sind, glauben wir, daß die histologische Untersuchung eines Leberstückchens einen groben Schluß auf den Glykogengehalt der ganzen Leber zuläßt.

Bei vergleichenden Untersuchungen muß man wegen der rhythmischen Schwankungen des Leberglykogengehaltes (FORSGRÉN, s. auch v. EULER und HOLMQUIST, SARREITHER und RÖCKEL) darauf achten, daß die Tiere ungefähr zur gleichen Tageszeit und zur selben Zeit nach der letzten Fütterung getötet werden. Diese Bedingung ist bei unseren Versuchen erfüllt worden.

Bei der histologischen Untersuchung haben wir unterschieden Lebern mit viel, mittelreichlich, wenig und sehr wenig Glykogen und solche, bei denen sich im Schnitt kein Glykogen angefärbt fand. Der durchschnittliche Leberglykogengehalt der Kontrolltiere und der Versuchstiere an den einzelnen Sektionstagen ist in Abb. 11 graphisch dargestellt.

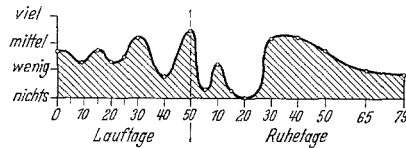


Abb. 11. Leberglykogengehalt der Kontroll- und Versuchstiere.

Die Kontrolltiere besaßen im Durchschnitt einen mittelreichlichen Glykogengehalt, der der Lauftiere wiewährend der gesamten Trainingsdauer nicht wesentlich davon ab. Auch THÖRNER fand bei seinen Laufhunden einen normalen Glykogengehalt der Leber. Bei den einzelnen Kontroll- und Lauftieren schwankten die Werte zwischen viel und wenig Glykogen, lediglich in der Leber eines Kontroll- (Tier Nr. 52) und eines Lauftieres (Tier Nr. 45) wurde nur sehr wenig Glykogen gefunden.

Die Lebern der Ruhetiere zeigten ein merkwürdiges Verhalten. Bis zum 20. Ruhetag war bei 4 (von 8) Tieren in den untersuchten Schnitten kein Glykogen nachweisbar, in 3 Lebern wurde sehr wenig und lediglich bei einem Tier (Tier Nr. 37) mittelreichlich Glykogen gefunden. Vom 30. Ruhetag an enthielten die Lebern wieder mittelreichlich Glykogen. Gegen Ende der Ruheperiode (Anfang November 1950) sank der Glykogengehalt wieder etwas ab, eine Leber am 65. Ruhetag (Tier Nr. 9) und 3 am 79. Ruhetag (Tiere Nr. 4, 6 und 26) enthielten nur sehr wenig Glykogen.

Am auffälligsten erscheint uns bei der Untersuchung des Glykogengehaltes, daß die Lebern der Ratten in der ersten Ruhezeit nach dem Training (mindestens bis zum 20. Ruhetag) nur sehr wenig Glykogen enthielten.

*Hämatoxylin-Eosinfärbung.* Bei dieser Färbung zeichnen sich die Rattenlebern durch eine verschieden starke Granulierung ihrer Zellen

aus. In einzelnen Lebern waren die Zellen wenig granuliert, sie glichen Pflanzenzellen wegen ihrer protoplasmaarmen, hellen Zone in der Umgebung des Kernes. In den meisten Lebern fand sich aber in den Parenchymzellen ein dichteres Protoplasma. Sie waren mit Granula, auch in der Umgebung des Kernes, vollgestopft. Bei JAFFÉ findet sich die Bemerkung, daß in Rattenleberzellen gewöhnlich eine grobschollige Struktur mit Lückenwerk vorherrscht. Die Lebern mit wenig granulierten Zellen enthielten reichlich Glykogen, während in den glykogenarmen Lebern die Zellen (von den vakuolisierten abgesehen) in der Regel fast homogen gefärbt oder zumindest stark granuliert waren. Ähnliche Beobachtungen über die Beziehung der Leberzellstruktur zum Glykogengehalt machte PICHOTKA an Meerschweinchen.

Bei der Betrachtung der Blutgefäße der Leber erwiesen sich die Capillaren in den Läppchenzentren lediglich bei einem Kontrolltier (Tier Nr. 7) etwas erweitert, niemals jedoch bei Versuchstieren, auch nicht bei denen mit stark rechtsdilatierten Herzen.

In einer Anzahl Lebern fanden sich *vakuolige Veränderungen* von Leberzellen, am ausgeprägtesten bei 3 Tieren (Nr. 18, 15 und 24) in der ersten Ruhezeit nach dem Training (5, 15, 20 Ruhetage). Die vakuolisierten Leberzellen lagen in diesen Lebern überwiegend in einem Streifen unter der Leberkapsel. In diesem Gebiet enthielten fast alle Leberzellen Vakuolen, meist in der Mehrzahl. Oftmals waren die Leberzellen so stark vakuolisiert, daß nur noch schmale Protoplasmastrücken zwischen den Vakuolen übriggeblieben waren. Die einzelnen Vakuolen waren gewöhnlich etwas kleiner als der Leberzellkern, sie enthielten kein Fett und auch kein Glykogen (in diesen 3 Lebern hatte sich histologisch kein Glykogen nachweisen lassen). Häufig waren die Zellkerne durch die Vakuolen eingedellt.

Schwächere Grade der Vakuolenbildung fanden sich in den Lebern folgender Tiere: Tier Nr. 50 (Kontrolltier); bei den Lauftieren Nr. 45 und 36 (40 bzw. 50 Lauftage) und bei den Ruhetieren Nr. 40 und 12 (20 bzw. 50 Ruhetage), nach 65 Ruhetagen bei den Tieren Nr. 32 und 9 und nach 79 Ruhetagen bei den Tieren Nr. 4 und 26.

Bei diesen Ratten lagen die Vakuolen in kleineren Gruppen von Leberzellen, gewöhnlich unter der Leberkapsel. Die Lebern mit vakuolig veränderten Zellen waren in der Regel — jedoch nicht durchweg — glykogenarm.

Aus den erwähnten Befunden ergibt sich, daß nur 3 Lebern von Kontroll- bzw. Lauftieren (von insgesamt 30 Tieren), dagegen aber 9 Lebern von Ruhetieren (von insgesamt 20 Tieren) Vakuolen in Leberzellen enthielten. Sie traten somit in der Ruhe nach dem Training gehäuft auf.

Die vakuolige Veränderung der Leberzellen ist in der jüngsten Zeit stärker beachtet worden. So fanden sie ALTMANN und PICHOTKA (aus der BÜCHNERSCHEN Schule) bei Sauerstoffmangel, KETTLER bei gestörter Leberdurchblutung im Tierversuch. Am laufenden Sektionsmaterial wurde sie von MANZINI und KETTLER eingehend studiert. Die letztgenannten Untersucher sind der Ansicht, daß der akute schwere Sauerstoffmangel nicht die einzige Ursache für die Entstehung der Vacuolen ist.

*Fettgehalt.* Die Lebern von Kontroll- und Versuchstieren unterschieden sich in ihrem Fettgehalt an sudangefärbten Präparaten nicht. Die Lebern enthielten im allgemeinen nur wenig Fett, das in feinen Tropfen diffus über die Zellen des Läppchens verteilt war, oder die Läppchenmitte bzw. seine Peripherie bevorzugte. Etwa in jeder zweiten Leber fanden sich in zahlreichen Sternzellen wenig bis reichlich Fetttropfchen. SCHILLING hält einen geringen, zur Zeit der Verdauung vielleicht auch größeren Fettgehalt der Sternzellen in der menschlichen Leber für physiologisch.

Im allgemeinen war auf den Schnitten das Fett auf die einzelnen Läppchen gleichmäßig verteilt, selten zeigten sich leichte Unterschiede. Ähnliches fand sich auch für den Glykogenegehalt der Leberläppchen.

## Übrige Organe.

### 1. Hoden.

Die durchschnittlichen relativen Hodengewichte wurden für die Tiere mit Geburtsdatum berechnet. Sie betrugen in Promille

bei Kontrolltieren:  $13,0 \pm 0,8$ ,

bei Lauftieren:  $13,9 \pm 1,4$ ,

bei Ruhetieren:  $12,8 \pm 1,6$  (bis zum 50. Ruhetag).

Es ist möglich, daß die geringe Gewichtszunahme der Hoden bei den Lauftieren noch innerhalb der normalen Schwankungsbreite liegt.

Histologisch wurden einige Hoden von Lauf- und Kontrolltieren untersucht. In den Kanälchenlichtungen fanden sich durchweg reichlich Spermatozoen, in den Kanälchenepithelien Zeichen einer lebhaften Spermiogenese.

### 2. Milz.

Das Milzgewicht schwankte in weiten Grenzen, auffällige Abweichungen traten in den einzelnen Versuchsgruppen nicht ein. Bei 48 Ratten lag das mittlere relative Milzgewicht bei  $4,03\%$  (Extreme:  $2,59$  und  $6,36\%$ ).

## V. Besprechung der Befunde.

### 1. Skelettmuskeln.

Die Durchblutung eines Muskels richtet sich nach der Größe seines Stoffwechsels. Dieser steigt beim Laufen mit wachsender

Geschwindigkeit an, weil die einzelnen Schritte dann rascher aufeinanderfolgen müssen und weil bei jedem Schritt eine verhältnismäßig große Energie umgesetzt wird. Denn die Kraft, mit der ein Körper bei jedem Schritt vom Boden abgestoßen wird, ist der Beschleunigung proportional, die ihm erteilt wird.

Die der gesteigerten Leistung entsprechende höhere Blutversorgung des tätigen Muskels wird durch eine vermehrte Durchblutung seines Gefäßsystems ermöglicht. Ob es dabei zu einer Capillarvermehrung kommt ist unsicher. Unter den Bedingungen unseres Versuches waren keine Anzeichen dafür zu finden. Es sei aber darauf hingewiesen, daß auch das Gefäßbindegewebe des Skelettmuskels die Fähigkeit zur Capillarneubildung auf bestimmte Reize hin besitzt, etwa bei einer Entzündung. Die Frage lautet demnach, ob unter dem Einfluß gesteigerter Muskelleistung die im Muskel schlummernde Fähigkeit zur Capillarneubildung geweckt wird oder nicht.

Im Verlauf des Trainings entwickelten unsere Ratten eine nur geringgradige Hypertrophie ihrer Laufmuskeln. Dieses Ergebnis stimmt mit Beobachtungen am Menschen überein. Dauerläufer haben eine schlanke Muskulatur, während Schwerathleten, deren Muskeln in kurzer Zeit eine beträchtliche Kraft entwickeln müssen, große Muskelpakete haben.

## 2. Herz.

Die vermehrte Durchblutung der tätigen Skelettmuskeln wird ermöglicht mit Hilfe einer „Spardurchblutung“ der ruhenden Organe, einer Erhöhung der zirkulierenden Blutmenge und einer größeren Geschwindigkeit des Blutstroms. Dies setzt eine gesteigerte Herzleistung voraus. Schon kurz nach dem Beginn der Muskelarbeit steigt der venöse Zufluß zum Herzen, im wesentlichen durch Entleerung der Blutspeicher. Dieses vermehrte venöse Angebot bewältigt der Herzmuskel durch eine Steigerung seines Schlagvolumens und eine Erhöhung seiner Frequenz. Die vermehrte Ventrikelfüllung beim vergrößerten Schlagvolumen führt zu einer passiven Dehnung der Herzmuskelfasern. Durch diese Ausgangsstellung werden sie (ebenso wie gedehnte Skelettmuskelfasern) zu einer kräftigeren Kontraktion befähigt: Nach STARLING (zit. nach KRAKOWER und HEINO) ist die Energielieferung bei jedem Herzschlag eine einfache Funktion der Länge der Herzmuskelfasern. Die bei der einzelnen Systole geleistete Arbeit steigt an. In der Dehnung liegt zugleich ein Wachstumsreiz für die Herzmuskelfasern. Die Ausbildung der Herzhypertrophie ist jedoch an die Mitwirkung der Hypophyse gebunden: Das Herz hypophysektomierter Ratten atrophiert. HAJDU und v. BEZNAK fanden, daß bei hypophysektomierten Ratten das Herz selbst dann atrophiert, wenn es eine beträchtliche hämodynamische Mehrarbeit leisten muß (infolge künstlicher Aortenstenose), welche bei Kon-

trollieren zur Herzhypertrophie führt. Diese Herztrophie ist genau so stark wie bei Vergleichstieren, denen lediglich die Hypophyse entfernt wurde. Die genannten Untersucher vermuten, daß von den Hormonen des Hypophysenvorderlappens zur Ausbildung der Herzhypertrophie eher das Wachstumshormon als ein besonderes Cardiotrophhormon notwendig sei. Sie weisen auch darauf hin, daß wahrscheinlich der Schilddrüse eine Nebenrolle bei der Entstehung der Herzhypertrophie zukommt.

Wir sehen die wesentlichste Ursache für die Entwicklung der Herzhypertrophie unter den Bedingungen unseres Versuches in der Vergrößerung des Schlagvolumens. Es ist bekannt, daß dieses bei schwerer Arbeit um ein vielfaches größer werden kann als das Ruheschlagvolumen. Daneben werden auch Blutdrucksteigerungen während der Arbeit eine Rolle spielen.

Die Arbeit, die das Herz bei jeder Systole leistet, ist (abgesehen von der geringen Beschleunigungsarbeit) proportional dem Produkt aus dem systolischen Druck und dem Schlagvolumen.

Vergleichend-physiologische und -anatomische Erwägungen (Vergleich des Schlagvolumens mit dem Herzgewicht bei verschiedenen großen Tieren und beim Menschen im Lauf der postfetalen Entwicklung) haben v. WEIZSÄCKER zu dem Schluß geführt, daß das Herzgewicht in guter Näherung der bei dem einzelnen Herzschlag geleisteten Arbeit proportional ist. M. DÜLL setzt dieses beispielsweise in ihrer Arbeit über Gewichtsverhältnisse einzelner Herzabschnitte unter pathologischen Bedingungen voraus.

Die Herzen unserer Lauftiere sind harmonisch hypertrophiert, d. h. beide Ventrikel vermehrten ihr Gewicht im gleichen Verhältnis; daher liegt die Vermutung nahe, daß auch die Arbeit jeder Kammer bei jedem Herzschlag im gleichen Verhältnis anstieg. Das Schlagvolumen aber ist in beiden Kammern um denselben Betrag angestiegen, denn auf die Dauer müssen die Schlagvolumina beider Kammern dieselben sein. [Daß vorübergehende Unterschiede auftreten können, hat HOCHREIN (zit. nach SCHLEICHER) gezeigt.] Es wäre deshalb denkbar, daß bei der Arbeit unserer Ratten in der A. pulmonalis und Aorta einander ähnliche Druckveränderungen auftraten.

Bei unseren Untersuchungen ist zu bedenken, daß die Tiere nur verhältnismäßig kurze Zeit am Tage liefen. Unter diesen Bedingungen war bei unseren Versuchstieren die Herzhypertrophie nach etwa 3—4 Wochen voll ausgebildet. Nach LINZBACHS Sektionserfahrungen (aus einem Nephritis-Lazarett) braucht das menschliche Herz zur Entwicklung einer Hypertrophie mindestens 2—3 Wochen, auch bei jugendlichen Menschen.

Diese ungefähre zeitliche Übereinstimmung dürfte eher eine zufällige sein. M. v. BEZNAK und HAJDU weisen darauf hin, daß bei der Entstehungsgeschwindigkeit der Herzhypertrophie die rasch ablaufenden Stoffwechselvorgänge bei der Ratte (im Gegensatz zu den langsameren Stoffwechselvorgängen größerer Tiere) berücksichtigt werden müssen. So gelingt es im Experiment, Herzhypertrophien in kürzerer Zeit und auch in größerer Stärke, hervorzubringen als in unserem Versuch. GRANDJEAN ließ ausgewachsene Ratten mit Bleiringen einmal täglich bis zur Erschöpfung schwimmen. Nach 10 Tagen hatte sich eine Herzhypertrophie von etwa 60% eingestellt. v. BEZNAK und HAJDU drosselten bei Ratten die Aorta unter dem Zwerchfell und sahen nach 5 Tagen eine fast 50%ige Herzhypertrophie. Unter denselben Bedingungen erzielten sie in einer anderen Versuchsreihe schon nach 2 Tagen eine 14%ige Hypertrophie. KRAKOWER und HEINO fütterten Küken mit 6%iger Kochsalzdiät und erreichten bereits am 2. Versuchstage eine 24%ige Herzhypertrophie. Auffallend war bei ihrem Experiment, daß „die Wachstumskurve“ bis zum 4. Tag wieder auf 7,9% abfiel, danach auf 27,5% am 9. Tage anstieg und anschließend etwa auf derselben Höhe blieb. Es fragt sich, wieweit diese Versuchsergebnisse sich mit rein mechanisch bedingten Herzhypertrophien vergleichen lassen.

KRAKOWER und HEINO fassen die Herzhypertrophie auf als „an immediate response to Starlings law of increased energy output of the heart“ und glauben, daß das Herzgewicht nicht stabil ist, sondern die unterschiedlichen Anforderungen während des täglichen Lebens mit fortwährenden Änderungen seiner Masse beantwortet.

Es erscheint heute sicher, daß das Herz um so stärker und um so schneller hypertrophiert, je größer die Leistungssteigerung bei der Systole des Herzens ist.

Grad und zeitliche Entwicklung der Herzhypertrophie sind jedoch nicht nur Funktionen der erhöhten Schlagleistung, sie hängen auch von inneren Faktoren ab. KÜLBS fand bei jungen Tieren im Experiment eine stärkere Herzhypertrophie als bei älteren, und SCHOENMACKERS beschreibt, daß bei gleichmäßiger Belastungserhöhung die Blutgefäße bei Jugendlichen schneller und stärker hypertrophieren als bei älteren Personen.

Schließlich ist Vorsicht beim Vergleichen von Ergebnissen geboten, die an verschiedenen Tierarten gewonnen wurden.

Die zur Herzhypertrophie führenden mechanischen Bedingungen können dauernd oder nur zeitweise einwirken. Es ist heute noch unbekannt, wie oft eine kurzdauernde Mehrarbeit wiederholt werden muß, damit das Herz zum Wachstum angeregt wird und welche Grade der Herzhypertrophie unter solchen Bedingungen zu erwarten sind. Die



Trainingsdaten für unsere Tiere sind eingehender mitgeteilt worden, um einen Beitrag zu dieser Frage zu liefern.

Die genauere Kenntnis dieser Verhältnisse ließe beispielsweise Schlüsse auf die Herzgröße beim Ausüben bestimmter Sportarten oder bei zeitweisen Blutdrucksteigerungen zu, etwa beim schwankenden Hochdruck. Da das Herz nach der Belastung wieder kleiner wird, erhebt sich die Frage, ob häufigere Schwankungen der Herzgröße von Einfluß auf die Herzleistung sein können, ob — unter extremen Bedingungen — das Herz dadurch etwa „ausgeleiert“ werden könnte.

Unsere Versuchstiere bekamen im Lauf des Trainings eine Bradykardie, die in der Ruhe nach dem Laufen wieder zurückging. BOHNENKAMP und GREMELS (zit. nach REIN) zeigten, daß das Herz unter der Einwirkung des N. vagus mit größerem Nutzeffekt arbeitet.

### 3. Nebennieren.

Über die Arbeitshypertrophie der Nebennieren ist heute folgendes bekannt:

Bei schwerer körperlicher Arbeit kommt es im Tierversuch zur Hypertrophie der Nebennieren.

Diese Hypertrophie betrifft ausschließlich die Nebennierenrinde. Während der Arbeit werden (mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit) mehr Nebennierenrindenhormone abgegeben. Dafür sprechen z.B. folgende Befunde: Tiere, denen Nebennierenrindenextrakte eingespritzt werden, vermögen vermehrt körperliche Arbeit zu leisten (zit. nach A. v. BEZNAK und PERJES). Auch werden nach Muskellarbeit im Harn vermehrt steroide Substanzen vom Typ der Nebennierenrindenhormone ausgeschieden (zit. nach ABELIN). Bei der Arbeit gibt der Muskel vermehrt Stoffwechselprodukte ab (organische, anorganische Säuren, Cholesterin). Werden diese Stoffe (die sog. „hypertrophogenen Substanzen“) nichtarbeitenden Tieren eingespritzt, so hypertrophieren deren Nebennieren. Es ist demnach sehr wahrscheinlich, daß auch im physiologischen Geschehen die Nebennierenhypertrophie bei der Arbeit unter dem Einfluß der vermehrt abgegebenen Stoffwechselprodukte entsteht.

Außerdem spielt jedoch die Hypophyse eine bedeutende Rolle bei der Ausbildung der Nebennierenhypertrophie. Nach Hypophysenextirpation atrophiert die Nebennierenrinde. Die Atrophie bleibt aus, wenn Hypophysenvorderlappenextrakt zugeführt wird. Somit ist die Funktion des Hypophysenvorderlappens für die Aufrechterhaltung der normalen Nebennierenmasse notwendig (SMITH, zit. nach KORENYI und HAJDU). Hypophysektomierte Tiere bekommen keine Nebennierenhypertrophie, weder bei schwerer körperlicher Arbeit, noch nach dem Einspritzen von hypertrophogenen Substanzen.

Es sind demnach mindestens 2 Faktoren zur Ausbildung der Nebennierenrindenhypertrophie bei der Arbeit notwendig:

1. Eine vermehrte Abgabe von Muskelstoffwechselprodukten,
2. ein funktionstüchtiger Hypophysenvorderlappen.

Daneben gibt es sicher noch eine Reihe von Mitursachen. A. v. BEZNAK hat z. B. die Rolle des Vitamins B experimentell untersucht.

Es erhebt sich die Frage, ob die hypertrophogenen Substanzen eine vermehrte Sekretion von Hypophysenhormonen bewirken, unter deren Einfluß die Nebenniere hypertrophiert, oder ob die hypertrophogenen Substanzen lediglich die Empfindlichkeit der Nebennierenrinde gegenüber einem gleichmäßigen Spiegel von Hypophysenwirkstoffen erhöhen. Für die erste Möglichkeit sprechen folgende Tatsachen:

1. Beim Einspritzen von corticotropem Hormon (aus dem Hypophysenvorderlappen) hypertrophiert die Nebennierenrinde bei infantilen weiblichen (ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD) und männlichen (JORES und BECK) Mäusen, aber auch bei erwachsenen Mäusen und Ratten fanden sich deutliche Hypertrophien.

2. Die Nebennieren hypertrophieren auch beim Einspritzen einer Reihe unphysiologischer Substanzen, z. B. Formalin. SELYE und COLLIP (zit. nach HAJDU und v. BEZNAK) fanden, daß bei hypophysektomierten Tieren auf Formalineinspritzung keine Nebennierenhypertrophie bei solchen Tieren eintritt, denen die Hypophyse entfernt wurde und bei denen durch genau dosierte Gaben von Hypophysenextrakt die Nebennierenatrophie gerade verhindert worden war.

Wir stellen uns nach den erwähnten Untersuchungen die Entstehung der Arbeitshypertrophie der Nebennieren so vor: Unter dem Einfluß der bei der Muskelarbeit vermehrt abgegebenen Stoffwechselprodukte gibt die Hypophyse mehr corticotropes Hormon ab. Daraufhin hypertrophiert die Nebennierenrinde. Möglicherweise steht die Größe der Nebennierenrinde bei körperlicher Arbeit in einfacher Beziehung zum Spiegel der corticotropen Hormone im Blut. Nach dem Aufhören des Trainings wird die Abgabe des corticotropen Hormons in Anpassung an die geringe Muskelleistung während des Stallebens der Tiere wahrscheinlich wieder vermindert: Das Gewicht der Nebennierenrinde nimmt ab. Die Nebennieren erreichen (ungefähr) wieder ihre Ausgangsgröße.

Bei unserem Versuch fiel auf, daß die Entwicklung der Herzhypertrophie und deren Rückbildung mit den Wachstumsvorgängen der Nebenniere parallel liefen. Die Gewichtsveränderungen an beiden Organen waren in der ersten Lauf- und Ruhezeit groß, später wurden sie geringer.

Die allmählich abnehmende Wachstumsgeschwindigkeit ist ein Charakteristikum der Wachstumsvorgänge überhaupt. Ähnliches gilt übr-

gens auch für geistige Anpassungen, etwa bei neuerlernten Berufen oder sonstigem Tätigkeitswechsel. PRZIBRAM hat gezeigt, daß das regeneratorsche Wachstum als Beschleunigung des normalen Wachstums angesehen werden kann. Er faßt den Eingriff, der die Regeneration im Gefolge hat, als eine Störung des dynamischen Gleichgewichtes auf. BERTALANFFY wies darauf hin, daß Gleichgewichtsprozesse ganz allgemein mit um so größerer Geschwindigkeit verlaufen, je weiter das System noch vom Gleichgewichtszustand entfernt ist. Der Ausgleich erfolgt demnach zunächst sehr rasch, dann jedoch um so langsamer, je näher das Endgleichgewicht ist.

Die Herzen und Nebennieren unserer Kontrolltiere befanden sich im Gleichgewichtszustand mit den geringen Anforderungen des Stall-daseins. Durch das Lauftraining wurde dieses Gleichgewicht gestört. Die Anpassung an die erhöhte Leistung (die Einstellung auf das neue Gleichgewicht) erfolgte einer typischen Wachstumskurve entsprechend, ebenso die Rückbildung, d.h. die Anpassung an die verminderten Ansprüche in der Ruhe nach dem Training.

Wir wollten einen Beitrag zu der Frage liefern, ob sich das schnell ablaufende hypertrophe Wachstum morphologisch vom Wachstum während der Entwicklung des Organismus unterscheiden läßt. Die Anzahl der Herzmuskelkerne wies beim schnellen hypertrophen Wachstum des Herzens keine Besonderheiten gegenüber dem „gewöhnlichen“ postfetalen Wachstum auf, denn die Herzmuskelkerne vermehren sich bei der Ratte wohl nur noch kurze Zeit nach der Geburt.

V. WEIZSÄCKER vermutet, „daß wir im Wachstum der mechanischen Hypertrophie grundsätzlich dasselbe vor uns haben, wie im physiologischen Wachstum überhaupt“. RÖSSLE hat das Wachstum definiert als „Zunahme durch Ansatz strukturell und funktionell vollwertiger lebender Masse“.

Es ist schade, daß wir unsere Untersuchungen nicht durch chemische Analysen erweitert haben. Auch läßt sich aus unseren morphologischen Befunden nicht sagen, warum die Wachstumskurven von Herz- und Nebennieren bei unseren Versuchstieren parallel verliefen. Beim Wachstum dieser beiden Organe greifen mehrere Vorgänge ineinander, so daß verschiedene Möglichkeiten erwogen werden müssen.

Die histologische Untersuchung der Hypophyse hätte vielleicht manchen Aufschluß bringen können, während zum Vertiefen unserer Kenntnisse über den Einfluß hypophysärer Hormone auf die Entstehung von Organhypertrophien die Methoden der physiologischen Chemie geeignet erscheinen. So sind neuerdings beispielsweise im Blut von akromegalen Riesen hohe Werte von Hypophysen-Wachstumshormonen gefunden worden (KINSELL).

#### 4. Leber.

Die Lebern unserer Ruhetiere enthielten mindestens bis zum 20. Ruhetag sehr wenig Glykogen. Für das Absinken des Glykogengehaltes zu dieser Zeit sind folgende Möglichkeiten zu erwägen:

1. Unmittelbar nach angestrenzter Arbeit — zum Beispiel auch bei langer Exzitation während der Narkose — nimmt der Leberglykogengehalt ab.

Der langanhaltende Leberglykogenschwund unserer Ruhetiere kann nicht als unmittelbare Folge des Glykogenverbrauches bei der Arbeit angesehen werden.

Ebenso läßt sich nicht eine besonders starke Exzitation für das Absinken des Glykogens unserer Ruhetiere verantwortlich machen, denn die Narkosen verliefen bei ihnen nicht anders als bei Lauf- und Kontrolltieren.

2. Nach Adrenalininjektion kommt es zur Hyperglykämie durch Mobilisieren der Glykogenvorräte in der Leber, vor allem aber in den Skelettmuskeln.

Eine Änderung der Adrenalininkretion während der Versuchsperiode können wir nicht ausschließen. Da aber bei der Arbeitshypertrophie der Nebennieren keine Vergrößerung des Nebennierenmarkes eintritt, halten wir es für unwahrscheinlich, daß eine gesteigerte Adrenalinabgabe nach dem Aufhören des Trainings die Glykogenverminderung bewirkt haben sollte. Das Pankreas (Insulin) wurde nicht untersucht.

3. Auch Nebennierenrindenhormone (NRH) können auf das Leberglykogen einwirken. Von den bisher bekannten NRH haben jene 4 Hormone, deren 11. C-Atom oxydiert ist, einen Einfluß auf den Zuckerhaushalt im Körper. Es sind dies das Corticosteron (Cst), das 11-Dehydro-Cst, das 17-Oxy-11-Dehydro-Cst (= Cortison) und das 17-Oxy-Cst (zit. nach R. ABDERHALDEN).

Nach Injektion von NRH nimmt der Leberglykogengehalt zu (BRITTON, s. auch ABELIN). Nach Injektion von corticotropem Hormon nimmt der Cholesteringehalt der Nebennierenrinde ab, der Leberglykogengehalt steigt an (zit. nach ABELIN).

Nach Nebennierenexstirpation und auch nach Hypophysenvorderlappenentfernung nimmt der Leberglykogengehalt ab (BRITTON, s. auch ABELIN). Demnach können bestimmte NRH den Leberglykogenaufbau fördern, und das corticotrope Hormon der Hypophyse kann eine Abgabe von NRH bewirken.

Bei unseren Versuchstieren enthielten die Lebern in den ersten 20 Ruhetagen sehr wenig, vom 30. Ruhetag an wieder die durchschnittliche Menge Glykogen. Nach etwa 30 Tagen hatten aber auch die Nebennieren unserer Ratten ungefähr ihre ursprüngliche Größe (d.h. das Gewicht vor dem Training) wieder erreicht. Das Absinken des Leber-

glykogens fiel also zeitlich mit der Rückbildung der Arbeitshypertrophie der Nebennieren zusammen.

Wir halten es deshalb für wahrscheinlich, daß der Leberglykogenschwund bei unseren Ruhetieren durch eine verminderte Abgabe von NRH in der Zeit der Rückbildung der Nebennierenhypertrophie bedingt wurde und vermuten, daß die Ursache dafür in einer verringerten Inkretion von corticotropem Hormon zu dieser Zeit zu suchen ist.

Eine gewisse — wenn auch schwache — Stütze unserer Anschauung, daß der Glykogenschwund in den Lebern der Ruhetiere hormonal bedingt ist, liegt zudem in folgendem: Während der Abnahme des Leberglykogens traten keine Veränderungen im Glykogenegehalt der Skelettmuskulatur auf. Nach Ansicht mehrerer Untersucher soll das Insulin die Bildung von Muskelglykogen, die Nebennierenrindenhormone dagegen die Bildung von Leberglykogen begünstigen (s. ABELIN). (STAUDINGER hat außerdem zeigen können, daß sich die Molekulargewichte beider Glykogenarten unterscheiden: Das Muskelglykogen hat ein Molekulargewicht von etwa 1500000, das Leberglykogen von 5000000 bis 6000000.)

Ob der Abfall im Leberglykogenegehalt Folgen für das Individuum haben kann, vermögen wir nicht zu beurteilen. Es sei aber auf die Untersuchungen von BOLLMANN und MANN verwiesen, nach denen eine glykogenhaltige Leber gegen Vergiftungen mit Tetrachlorkohlenstoff oder Chloräthan resistenter ist als eine fettreiche Leber.

In unserem Versuch fiel auf, daß in der Ruhezeit nach dem Aufhören des Trainings gehäuft, aber nicht gesetzmäßig, Vacuolen in Leberzellen auftraten.

Tabelle 5. *Sektionsergebnisse.*

Tier Nr.	Lauf- (Ruhe-) tage	Lauf- leistung	Red. Körper- gew.	Rel. Herz- kam- mer- gew.	Rechter Ven- trikel	Kam- mer- längs- achse	Quer- durch- messer	M. triceps surae	Rel. Leber- gew.	Rel. Neben- nieren- gew.
			g	‰		mm	mm	‰	‰	‰
<i>Kontrolltiere.</i>										
2			168,2	2,76	25,9	11,0	9,1	6,30	49,5	0,174
7			154,9	3,00	18,3	11,8	9,5	6,46	49,6	0,208
16			126,0	2,81	24,0	11,0	9,0	6,83	49,0	0,190
28			192,8	2,41	21,5	12,0	9,0	6,69	47,5	0,171
38			234,0	3,03	16,9	12,6	11,0	5,39	47,4	0,137
39			232,8	2,77	20,9	11,8	10,3	6,79	51,7	0,155
44			182,3	2,85	18,3	11,3	9,6	6,69	49,3	0,203
43			158,3	3,20	20,0	11,8	9,6	6,30	50,3	0,165
47			176,9	2,94	21,2	12,0	9,5	6,27	45,1	0,220
48			152,4	2,75	20,1	10,5	9,8	6,24	46,7	0,177
50			170,2	2,88	18,4	11,2	9,7	6,58	46,5	0,194
52			198,3	2,75	21,2	11,4	10,0	6,35	54,1	0,156

Tabelle 5. (Fortsetzung.)

Tier Nr.	Lauf- (Ruhe-) tage	Lauf- lei- stung	Red. Kör- per- gew. g	Rel. Herz- kam- mer- gew. °/oo	Rech- ter Ven- trikel	Kam- mer- längs- achse mm	Quer- durch- messer mm	M. triceps surae °/oo	Rel. Leber- gew. °/oo	Rel. Neben- nieren- gew. °/oo
<i>Lauftiere.</i>										
25	9		187,8	2,94	20,0	12,1	9,8	7,14	46,0	0,218
20	9		143,1	3,08	18,2	11,6	9,1	6,50	42,9	0,210
42	15	S	190,9	3,43	19,8	13,2	10,5	5,31	48,7	0,204
11	15	S	137,6	3,27	20,0	11,4	11,4	6,83	49,5	0,254
27	20	S	168,4	3,38	17,5	12,5	11,6	6,83	48,4	0,261
46	20	M	164,2	3,66	16,6	12,0	10,3	6,46	58,1	0,281
3	25	G	143,8	3,82	18,2	12,5	11,4	6,89	48,9	0,236
31	25	S	157,6	3,62	18,4	13,2	14,8	5,32	58,2	0,228
33	30	G	229,4	3,92	17,2	15,6	11,5	5,84	48,1	0,179
10	30	S	157,1	3,02	20,0	12,6	11,4	6,94	54,0	0,268
14	40	S	155,7	3,69	18,2	11,8	10,0	6,78	50,2	0,263
45	40	G	143,2	3,63	16,3	11,6	9,8	7,09	47,9	0,224
8	50	S	172,3	3,51	21,5	12,5	11,4	6,03	52,8	0,308
36	50	M	247,2	3,64	15,7	14,4	11,7	6,19	49,7	0,154
23	50	S	160,4	3,49	21,4	11,2	10,3	7,86	45,1	0,262
1	50	G	159,0	3,90	27,4	12,8	12,6	6,38	53,4	0,239
<i>Ruhetiere.</i>										
29	5	S	166,1	3,07	22,5	12,2	11,0	7,31	47,5	0,259
18	5	M	168,1	3,42	18,3	12,0	11,0	7,14	50,2	0,226
37	10	S	236,7	3,28	17,8	12,0	11,6	6,32	47,1	0,154
22	10	M	154,4	3,11	17,7	11,6	9,6	7,00	45,8	0,227
30	15	S	159,6	3,26	17,3	11,0	11,0	6,20	43,3	0,218
15	15	G	174,4	3,27	15,8	12,2	11,8	7,05	51,1	0,241
40	20	S	188,7	2,92	20,0	13,0	10,5	5,67	51,7	0,201
24	20	G	205,5	3,07	17,5	12,8	12,0	7,01	48,7	0,220
41	30	M	220,8	3,37	18,1	12,8	10,8	5,57	62,4	0,186
17	30	G	171,2	3,04	23,1	11,2	10,0	6,30	61,2	0,210
34	40	M.	278,1	2,66	20,3	12,7	11,6	5,68	46,8	0,165
19	40	M	203,6	2,97	22,8	11,7	10,8	6,19	54,3	0,167
21	50	M	176,9	2,88	17,6	10,8	9,8	6,90	44,5	0,164
12	50	S	230,8	2,77	20,3	12,8	11,0	5,59	45,9	0,126
32	65	M	208,1	2,98	20,9	13,0	10,2	5,34	47,3	0,173
9	65	S	195,7	3,01	22,0	11,3	10,3	6,44	44,5	0,174
6	79	S	189,2	2,72	20,4	11,0	9,6	6,02	50,4	0,169
26	79	S	261,0	2,82	20,4	12,4	10,8	6,51	49,8	0,173
4	79	G	234,4	2,45	19,1	12,0	10,6	6,44	41,2	0,132
5	79	G	244,6	2,60	20,5	12,0	10,6	6,25	45,2	0,155

*Erklärung der Abkürzungen.* Laufleistung: S schlecht; M mittelmäßig; G gut. Red. Körpergew. = reduziertes Körpergewicht, d.h. Körpergewicht des Tieres ohne Magen-Darmkanal. Alle Relationsgewichte sind auf dieses reduzierte Körpergewicht berechnet. Rechter Ventrikel = prozentualer Anteil des Gewichtes des freien Anteils des rechten Ventrikels am Kammergewicht. M. triceps surae = relatives Gewicht des M. triceps surae.

Bei den Tieren Nr. 13 und 35 (3 Laufstage) ist der Magen-Darmkanal nicht gewogen worden, so daß sich das reduzierte Körpergewicht nicht berechnen ließ. Deshalb sind die Daten für diese Tiere in die Tabelle nicht aufgenommen worden.

*Zusammenfassung.*

Eben ausgewachsene, weiße Laboratoriumsratten wurden einem 50tägigen, anstrengenden Lauftraining unterworfen und in Abständen während des Trainings und in der anschließenden Ruhezeit untersucht.

Mindestens seit dem 40. Trainingstag hatten die Lauftiere eine deutliche Bradykardie, die 40 Tage nach dem Training nicht mehr nachzuweisen war.

Die Herzen der Ratten nahmen im Verlauf der Übung knapp 30% an Gewicht zu. Die Hypertrophie war etwa 3—4 Wochen nach dem Beginn des Trainings voll ausgebildet. Ungefähr 4—5 Wochen nach dem Aufhören des Trainings wurde das ursprüngliche Herzgewicht wieder erreicht. Die einzelnen Herzteile nahmen im gleichen Ausmaß an der Hypertrophie teil. Die hypertrophen Herzen waren etwas länger und breiter als die der Kontrolltiere.

Es wird eine Methode zum Bestimmen der Anzahl der Herzmuskelkerne in einem bestimmten Herzabschnitt angegeben.

Mit dieser Methode fand sich, daß Rattenherzen mit einem Kammergewicht von 50—900 mg annähernd dieselbe Anzahl Herzmuskelkerne im freien Anteil des linken Ventrikels besitzen. Diese Zahl änderte sich in der Zeit des hypertrophen Herzwachstums und auch während der Gewichtsabnahme der Herzen in der Ruhezeit nach dem Training nicht.

Die Laufmuskeln der Ratten (*M. gastrocnemius*) hypertrophierten (recht schnell) geringgradig und erreichten nach etwa einem Ruhemonat wieder ihr Ausgangsgewicht.

Anhaltspunkte für eine Capillarneubildung im vermehrt tätigen Skelettmuskel konnten mit Hilfe einer quantitativen Methode bei der Untersuchung nur weniger Laufmuskeln nicht gefunden werden.

Auch die Nebennieren hypertrophierten im Verlauf des Trainings. Entwicklung und Rückbildung von Herz- und Nebennierenhypertrophie verliefen parallel.

Nach dem Lauftraining fand sich in den Lebern der Ratten ein mindestens 3 Wochen lang anhaltender Glykogenschwund. Es wird versucht, diesen Befund zu deuten.

In der Ruhezeit nach dem Training fanden sich gehäuft, aber nicht regelmäßig, vakuolige Veränderungen der Leberzellen.

**Literatur.**

ABDERHALDEN, R.: Dtsch. med. Wschr. 1949, 1429. — ABELIN, J.: Schweiz. med. Wschr. 1946, 527. — ALTMANN, H. W.: Frankf. Z. Path. 60, 376 (1949). — ANSELMINO, K. J., F. HOFFMANN, L. HEROLD: Klin. Wschr. 1934, 209. — ASCHOFF,

- L.: Pathologische Anatomie. Jena 1936. — BERTALANFFY, L. v.: Theoretische Biologie, Bd. 1, S. 307. 1932. — BERGER u. OLLOZ: Arb.physiol. **7**, 18 (1934). — BEZNAK, A. v., u. PERJES: Pflügers Arch. **236**, 181 (1935). — BEZNAK, A. v., u. L. SARKADY: Pflügers Arch. **234**, 157 (1934). — BEZNAK, M. v., u. J. HAJDU: Schweiz. med. Wschr. **1945**, 300; **1946**, 390. — BOLLMANN u. MANN: Zit. nach Handbuch der inneren Medizin, Bd. 3/2, S. 1156. 1938. — BRITTON, S. W., and H. SILVETTE: Amer. J. Physiol. **100**, 701 (1932). — DÜLL, M.: Beitr. path. Anat. **105**, 337 (1941). — EISNER, G.: Z. exper. Med. **52**, 214 (1926). — EULER, U. S. v., u. A. G. HOLMQUIST: Pflügers Arch. **234**, 210 (1934). — FERRARI, R.: Pflügers Arch. **230**, 639 (1932). — FORSGREN: Z. Zellforschg **6**, 647 (1928). — FRANK, A.: Z. exper. Med. **115**, 677 (1950). — FROBOESE, C.: Beitr. path. Anat. **71**, 170 (1923). — GOMORI and GOLDNER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **66**, 163 (1947). — GRANDJEAN, E.: Schweiz. med. Wschr. **1950**, Nr 8. — GROBER u. LISSAUER: Zit. nach v. WEIZSÄCKER. — GROBER, J.: Dtsch. Arch. klin. Med. **91**, 502 (1907). — HAJDU, J., u. M. v. BEZNAK: Pflügers Arch. **246**, 98 (1943). — Schweiz. med. Wschr. **1945**, 665. — HAMMER u. MIES: Krankheitsforschung **7**, 257 (1929). — HAUSERBERGER: Klin. Wschr. **1949**, 100. — HOFFMANN, A.: Z. mikrosk.-anat. Forschg **43**, 595 (1938). — Anat. Anz. **96**, 191 (1947/48). — JAFFÉ, R.: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. 1931. — JORES, A., u. H. BECK: Z. exper. Med. **97**, 622 (1936). — KARSNER, H. T., O. SAPHIR and T. TODD: Amer. J. Path. **1**, 351 (1925). — KETTLER, L.-H.: Virchows Arch. **315**, 587 (1948). — KINSELL, L. W., MICHAELS, LI u. LARSEN: J. clin. Endocrinol. **8**, 1013 (1948), Zit. nach Schweiz. med. Wschr. **1949**, 531. — KIRCH u. NÜRMBERGER: Arch. Kreislaufforschg **4**, 1 (1939). — KIRCH, E.: Pathologie des Herzens, Teil 2. — Erg. Path. **23**, 392 (1930). — Nauheim. Fortbild.lehrg. **14**. — Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **171**, 691 (1933). — Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **47**, 73 (1935). — KLAUS, E. J.: Z. Kreislaufforschg **31**, 7 (1939). — KNOLL, W., u. H. FRONTUS: Arb.physiol. **6**, 295 (1933). — KOCH, E.: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforschg **1934**. Zit. nach LANDOIS u. ROSEMAN, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Berlin 1944. — KORENYI u. HAJDU: Arb.physiol. **12**, 31 (1943). — KOZLIK, F.: Z. Vererbgs- u. Konstit.lehre **23**, 249 (1939). — KRAKOWER, C. A., and H. E. HEINO: Arch. of Path. **47**, 475 (1949). — KÜLS, F.: Dtsch. med. Wschr. **1912**, 1916. — Münch. med. Wschr. **1915**, 1454. — LINZBACH, A. J.: Virchows Arch. **314**, 534, 595 (1947); **318**, 575 (1950). — MANZINI, C.: Virchows Arch. **318**, 445 (1950). — MEYER, R.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 7/1, S. 660. 1930. — MILLER, R. A.: Anat. Rec. **103**, 489 (1949). Zit. nach Ber. allg. Path. **5**, 290 (1950). — MORPURGO, B.: Virchows Arch. **150**, 522 (1897). — PETOW u. SIEBERT: Z. klin. Med. **102**, 427 (1926). — PETREN, J., u. SJÖSTRAND: Arb.physiol. **9**, 376 (1937). — PETREN, J., u. SYLVÉN: Gegenbaurs Jb. **80**, 439 (1937). — PICHOTKA, J.: Beitr. path. Anat. **107**, 117 (1942). — PRZIBRAM, H.: Anwendung elementarer Mathematik auf biologische Probleme. Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen, Roux' Arch. **1908**, H. 3. — REIN, H.: Einführung in die Physiologie des Menschen. 1947. — RÖSSLE, R.: Verh. dtsh. path. Ges. **1908**. — Wachstum und Altern. In Ergebnisse der allgemeinen Pathologie. München 1923. — Wachstum der Zellen und Organe, Hypertrophie und Atrophie. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **141**, 903 (1926). — Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. 8, Teil 1 u. 2, S. 1093. 1927. (Herzsektion nach W. MÜLLER.) — RÖSSLE, R., u. F. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin 1932. — ROSENBAACH, O.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **9**, 1 (1878). — SARREITHER u. RÖCKEL: Pflügers Arch. **252**, 620 (1950). — SCHIEFFERDECKER, P.: Z. Nervenheilk. **25**, 1 (1904). — Pflügers Arch. **165**, 499 (1916). — SCHILLING, V.: Virchows Arch. **196**, 1 (1909). — SCHLEICHER, J.: Z. Kreislaufforschg **35**, 437 (1943). — SCHOENMACKERS, J.: Ärztl. Forschg **2**, 337 (1948). —



SCHUMANN, W.: Gegenbaurs Jb. **80**, 66 (1937). — SECHER, K.: Z. exper. Med. **14—22**, 113 (1921); **32**, 290, 296 (1923). — SELYE and COLLIP: Endocrinology **20**, 667 (1936); Zit. nach HAJDU u. v. BEZNAK, Pflügers Arch. **246**, 98 (1943). — SHIPLEY, R. A., L. J. SHIPLEY and J. T. WEARN: J. of exper. Med. **65**, 29 (1937). — STAUDINGER, H. J.: Makromolekulare Chemie, Bd. 2, S. 88. 1948. Zit. nach Ber. allg. Path. **6**, 13 (1950). — STÖCKEL, W.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Jena 1945. — STRAUB, H.: Zbl. Herzkrkh. **13**, 193 (1921). — THÖRNER, W.: Arb.physiol. **3**, 1 (1930); **8**, 359 (1935). — VANNOTTI, A., u. PFISTER: Arb.physiol. **7**, 127 (1934). — VANNOTTI, A., u. M. MAGIDAY: Arb.physiol. **7**, 615 (1934). — VOLHARD, F.: Klin. Wschr. **1949**, 611. — WALLRAFF, J.: Klin. Wschr. **1948**, 721. — WEIZSÄCKER, V. v.: Erg. inn. Med. **19**, 377 (1921). — WENDT, L., u. H. HESSE: Virchows Arch. **314**, 294 (1947). — YOFFEY, J. M., and J. S. BAXTER: J. of Anat. **83**, 89 (1949). Zit. nach Ber. allg. Path. **5**, 292 (1950).

Cand. med. WALDEMAR HORT, Berlin-Britz, Parchimer Allee 160.