

Aus dem Mühlberg-Krankenhaus Frankfurt a. M. und der Statistischen Abteilung des William-G.-Kerckhoff-Instituts in der Max-Planck-Gesellschaft, Bad Nauheim.

## Über die Beziehungen zwischen Herzhypertrophie und Digitaliswirkung\*.

Von

LOTHAR WENDT, MARIA-PIA GEPPERT und HARALD HESSE†.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Januar 1951.)

Wird das gesunde Herz für längere Zeit vermehrt belastet, z. B. durch sportliches Training oder durch erhöhte Kreislaufwiderstände (z. B. Aortenstenose, Bluthochdruck oder anderes), so hypertrophiert es (HERXHEIMER, KIRCH, v. BOROS). Dabei paßt die Hypertrophie das Herz an die erhöhte Dauerbelastung an. Die Mobilisierung der erforderlichen zusätzlichen Kontraktionsenergie über längere Zeitspannen geht also mit dem Phänomen der Muskelhypertrophie einher und wird durch sie erreicht.

Wird aber die vermehrte Belastung des Herzens auf die Dauer zu groß, so versagt es, es wird insuffizient. In vielen solcher Fälle können wir dann noch durch Digitalisierung die Suffizienz des Kreislaufs wiederherstellen.

Die ärztliche Erfahrung lehrt nun: Sowohl die Digitalisierung als auch die Belastungshypertrophie erreichen die Anpassung des Herzens an Dauerbelastung durch Umschaltung auf die vagotone Gangart (Tabelle 1).

Tabelle 1. *Die vagotone Regulation des Herzens.*

	Das Verhalten des		
	gesunden Herzens bei Dauer- belastung	insuffizienten Herzens im Laufe einer Digitali- sierung	gesunden suffizienten Herzens im Laufe einer Digitalisierung
Sympathicotonus . . .	nimmt ab	nimmt ab	nimmt ab
Vagotonus . . . . .	nimmt zu	nimmt zu	nimmt zu
Kreislaufsuffizienz . . .	wird erhalten	wird wieder hergestellt	ist vorhanden, kann darum nicht verbessert werden
ST-Senkung im EKG .	tritt auf	tritt auf	tritt auf
Sauerstoffverbrauch . .	nimmt ab	nimmt ab	nimmt ab
Herzfrequenz . . . . .	nimmt ab	nimmt ab	nimmt ab
Schlagvolumen . . . . .	nimmt zu	nimmt zu	nimmt zu
Hypertrophie . . . . .	entwickelt sich	ist vorhanden	?

\* Für die Überlassung von Arbeitsplätzen an der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt a. M. sagen die Verf. Herrn Professor NAUJOKS ihren ergebensten Dank.

Dieser Tatbestand wirft die Frage auf: Welches sind die Beziehungen zwischen der mit Hypertrophie einhergehenden vagotonen Spontanregulation des Herzens zu der auf Digitalisierung am insuffizienten Herzen eintretenden Regulation? Sind sie die gleichen oder sind sie verschieden?

Die Übereinstimmung der verschiedenen Phänomene, die bei dieser Regulation auftreten (Tabelle 1), legt die Vermutung nahe, daß die therapeutische Digitalisierung denselben Regulationsmechanismus in Gang setzt, den bei Dauerbelastung des gesunden Herzens die Regulationen spontan einschlagen. Jedoch muß gegen diese Annahme ein schwerwiegender Einwand erhoben werden: Die Entwicklung einer Herzhypertrophie, die bei der vagotonen Spontanregulation auf Dauerbelastung nie ausbleibt, wird nach Digitalisierung des gesunden unbelasteten Herzens angezweifelt (HARTL). Zwar haben einige eine Herzhypertrophie nach chronischer Digitalisierung beschrieben (HARE und WHYNNE, CARO, DIETLEN, L. WENDT). Andere lehnen dagegen die Möglichkeit einer Herzhypertrophie durch Digitalisierung ab (CLOETTA), während A. v. METZLER lediglich nach Strophanthin, nicht dagegen nach Cedilanid, einem Digitalis-lanata-Präparat, eine Hypertrophie auftreten sah. Wie ist dieser Widerspruch zu erklären?

Zunächst ein Wort zu den Versuchsmethoden der Autoren: Sie verglichen durch Wägung der herausgeschnittenen Herzen die Herz-Körper-Gewichte der digitalisierten mit denen der nicht digitalisierten Tiere. Schon bei gesunden Normaltieren schwanken die Herzgewichte nicht unerheblich. Außer individuellen Gewichtsschwankungen sind auch methodische Ungenauigkeiten hierfür verantwortlich. So z. B. kann man bei verschiedenen Tieren die Gefäßwurzel nie an derselben Stelle abschneiden, Blut und Spülwasser nie in derselben Weise und mit derselben Genauigkeit an verschiedenen Herzen auswaschen und abschwemmen. Da aber das Herzgewicht der meisten Versuchstiere ohnehin nur wenige Gramm beträgt und eine etwa zu erwartende Gewichtszunahme durch Hypertrophie nach Digitalisierung nur einen ganz geringen Prozentsatz des Gesamtgewichts des Herzens ausmachen könnte, so muß erwartet werden, daß die *Schwankungsbreite* der Methodik größer werden kann, als eine Herzhypertrophie durch Digitalisierung möglicherweise hervorrufen könnte.

Beobachtungen über eine therapeutisch-protrahierte Digitalisierung wurden mit ausreichender Genauigkeit nur am Herzkranken durchgeführt. Solche Patienten haben in den allermeisten Fällen ohnehin ein hypertrophiertes Herz. Stellt man also bei solchen Kranken eine Herzhypertrophie fest, so kann man sie niemals allein oder auch nur zum Teil auf die Digitalisierung beziehen.

Es wurden aber auch Digitalisversuche am Herzgesunden angestellt. Sie ergaben die gleichen Veränderungen wie die Spontanregulation auf Dauerbelastung (Tabelle 1, Spalte 3). Die Entwicklung einer Herzhypertrophie wurde dabei jedoch nie beobachtet. Das gestattet allerdings nicht den Schluß, daß eine Herzhypertrophie nach Digitalisierung ausbliebe. Würde sie nämlich auftreten, so müßte sie der Beobachtung entgehen, weil sie nur sehr gering und konzentrisch sein müßte. Die Frage also, ob die Digitalisierung mit einer Herzhypertrophie einhergeht oder nicht, läßt sich in Versuchen am Menschen weder bestätigen noch ausschließen. Sie kann nur durch Tierversuche und mit einer Methode beantwortet werden, die genau genug ist, um auch geringste Grade einer Hypertrophie nachzuweisen. Eine solche Methode, die in der Messung der Muskelfaserbreiten besteht, hat der Verfasser entwickelt und ausführlich in einer früheren Arbeit<sup>1</sup> beschrieben.

Bei der *Planung der Tierversuche* mußte darauf geachtet werden, daß keine Faktoren wirksam werden konnten, die, unabhängig von der Digitalisierung, ihrerseits eine Herzhypertrophie hätten erzeugen können. Deswegen wurden junge gesunde Tiere gewählt, die keiner Kreislaufbelastung ausgesetzt waren und im Laufe der Versuche auch nicht ausgesetzt wurden. Diese Bedingungen erfüllen junge Zuchttiere, die nur ein ruhiges Stalleben hinter sich haben.

#### *Festsetzung der Digitalisdosis.*

Untersucht werden sollte die Wirkungsweise der therapeutischen Digitalisierung auf die Muskelfaserbreite. Die dem Versuchstier verabreichte Tagesdosis mußte also so hoch gewählt werden, daß sie in der Wirkungsweise der Tagesdosis entsprach, die wir beim Kreislaufkranken für therapeutische Zwecke wählen. Sie schwankt bei verschiedenen Kranken zwischen 0,1 und 0,6 g täglich. Diese Menge wird entweder konstant oder mit mehr oder minder langen Unterbrechungen über viele Monate, Jahre, oft sogar das ganze restliche Leben gegeben. Das Meer-schweinchen ist gegenüber der Digitalisdroge erheblich resistenter als der Mensch. Außerdem fehlt dem gesunden Herzen des Versuchstieres die Digitalisempfindlichkeit, die dem hypertrophischen, insuffizienten Patientenherzen eigentümlich ist (E. EDENS). In den Tierversuchen mußte deswegen, bezogen auf das Körpergewicht, eine entsprechend höhere Dosis gewählt werden. Die Tagesdosis durfte aber nicht so hoch angesetzt werden, daß toxische Erscheinungen bei den Tieren auftraten, denn dann wären die Ergebnisse des Tierversuches nicht mit den Veränderungen vergleichbar gewesen, die bei der therapeutischen Digitalisierung auftreten. Die Tagesdosis durfte aber auch nicht unterschwellig

<sup>1</sup> Virchows Arch. 314, 294 (1947).

bleiben. Bei Beginn der Versuche war nicht bekannt, welche Tagesdosis diese Forderungen erfüllen würde. Entsprechend den Erfahrungen über die Digitalisdosierung am Menschen war auch zu erwarten, daß die Dosis, die die oben aufgezählten Forderungen erfüllen sollte, nicht für jedes Tier gleich sein würde. Aus allen diesen Gründen wurden den 88 Tieren,

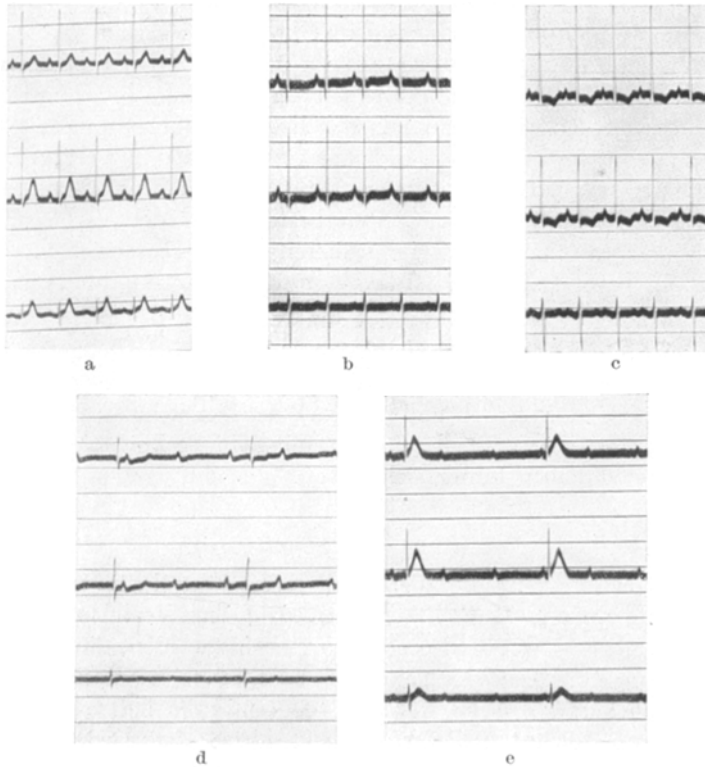


Abb. 1a—e. Meerschweinchen-Extremitäten-EKG. a Normaltier; b nach mäßiger Digitalisierung; c nach optimaler Digitalisierung; d und e nach toxischer Digitalisierung.

die im Laufe der Versuche digitalisiert wurden, verschiedene Dosen gegeben, um wenigstens bei einem Teil der digitalisierten Tiere das angestrebte Optimum der Digitaliswirkung zu erreichen.

Darum erhielt ein Teil der Tiere dauernd eine kleine Dosis (0,01 g). Diese Dosis erwies sich als unterschwellig. Die Tiere zeigten keinerlei Abweichungen im Verhalten, im EKG und in den Herzmuskelfaserbreiten von den Normaltieren. Diese Tiergruppe wird in den Tabellen darum nicht aufgeführt.

Bei einer zweiten Tiergruppe wurde mit niedriger Digitalis-Tagesdosis begonnen (0,05—0,1g) und die Gabe unter Kontrolle des Befindens und des EKG allmählich auf höhere Dosen gesteigert (0,3—0,5 g).

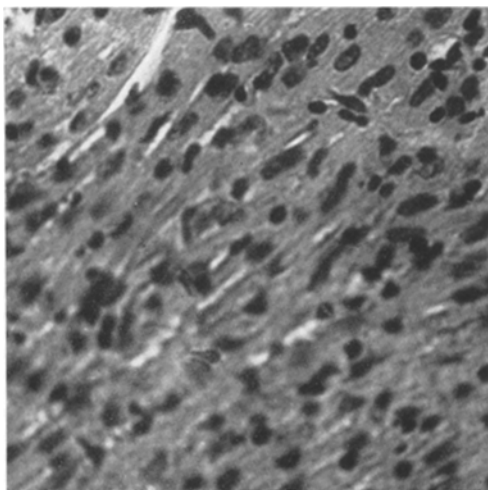
Bei einer dritten Gruppe wurde sofort mit höherer Dosis begonnen (0,3—0,5 g) und fortgefahren.

*Um eine toxische Digitaliswirkung zu vermeiden*, wurden die Tiere einerseits beim Fressen beobachtet; Digitalisüberdosierung mindert die Freßlust und ruft Brechreiz hervor. Sodann wurden bei allen Tieren in 14tägigen Abständen Gewichts- und EKG-Kontrollen vorgenommen. Abgeleitet wurde mit Nadelelektroden von den Vorderbeinen und dem linken Hinterbein. Geschrieben wurde das EKG mit dem großen Siemens-Spannungsverstärker, der die 3 Ableitungen gleichzeitig schreibt. Abb. 1a zeigt das EKG eines gesunden Meerschweinchens vor Beginn der Digitalisierung, Abb. 1b das EKG nach vierwöchiger Digitalisierung mit geringer Tagesdosis. Abb. 1c zeigt die EKG-Veränderung, die durch die Digitalisierung angestrebt wurde: ST-Senkung und Umkehr der T-Zacke. Das EKG stammt von einem gesunden Meerschweinchen nach zwölfwöchiger Digitalisierung. Bei allen 27 digitalisierten Tieren, die den in dieser Arbeit unterbreiteten Messungen zugrunde liegen, wurde diese Form der EKG-Veränderung erreicht, bevor die Digitalisierung abgebrochen und das Herz für die Messung verarbeitet wurde.

Tabelle 2.

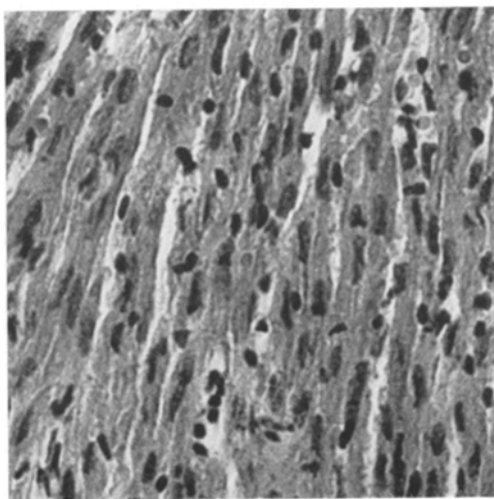
Tier Nr.	Orig. Tier Nr.	Körpergewicht g	Anzahl der Tage	Gesamtdosis	Rel. je Körpergew. kg
1	MS Bes. Käfig II	380	105	32,45	85,39
2	MS 2 (27)	395	53	19,80	50,13
3	MS 6 (28)	—	103	13,00	—
4	MS 8 (47)	135	15	1,50	11,11
5	MS 9 (47)	110	15	1,50	13,64
6	MS 11 (47)	85	17	0,85	10,00
7	MS 19	—	15	0,75	—
8	MS 19 (29)	380	152	45,00	118,42
9	MS 20 (30)	350	93	33,70	96,29
10	MS 21 (31)	365	121	39,00	106,85
11	MS 21 (33)	350	96	35,10	100,29
12	MS 22 (47)	240	94	34,10	142,08
13	MS 23 (35)	400	96	35,10	87,75
14	MS 26 (36)	465	106	26,40	56,77
15	MS 28 (38)	445	112	27,30	61,35
16	MS 32 (42)	390	143	33,30	85,38
17	MS 34 (44)	450	137	32,70	72,67
18	MS 35 (45)	350	86	25,45	72,71
19	MS 36 (46)	340	74	18,50	54,41
20	MS 37 (47)	—	54	9,30	—
21	MS 38 (48)	330	106	32,80	99,39
22	MS 40 (50)	330	106	39,05	118,33
23	MS 41 (51)	380	106	39,05	102,76
24	MS 42 (52)	385	106	39,05	101,43
25	MS 43 (53)	380	106	39,05	102,76
26	MS 45 (55)	—	52	3,60	—
27	MS 46 (56)	205	95	18,70	91,22

Durch diese EKG-Kontrollen konnte also der Nachweis erbracht werden, daß die verabreichte Digitalisdosis nicht unterschwellig war.



a

Basis. Kontrolltier.



c

Basis. Digitalistier.

Dagegen wurden alle Tiere aus den Versuchen herausgenommen und von den Messungen ausgeschlossen, die durch irgendwelche Symptome sich als krank erwiesen (z. B. verminderte Freßlust, Gewichtsabnahme, pathologische EKG-Veränderungen: Abb. 1d totaler Herzblock nach

Digitalisüberdosierung und Abb. 1 e: Herzblock und Veränderungen von S-T und T durch ischämische Herzmuskelveränderungen). Schließlich

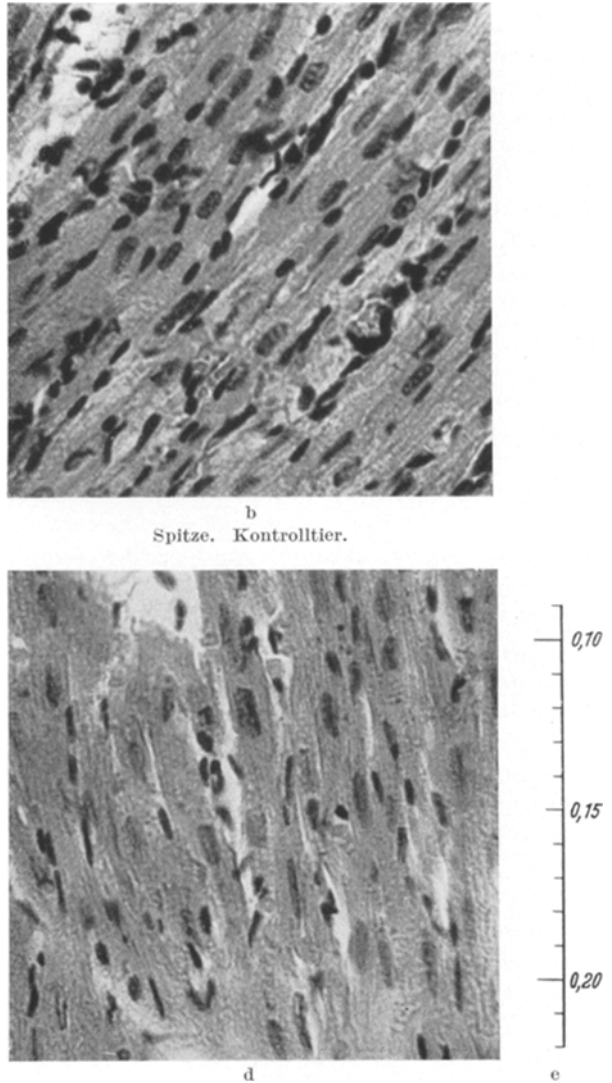


Abb. 2a—d. Mikrophotos von Meerschweinchenherzen, linke Kammer. Schnittpräparate der Kammerbasis a und c; der Kammerspitze b und d; a und b von nichtdigitalisiertem; c und d von digitalisiertem Tier.

wurden die Tiere durch Sektion untersucht und die histologischen Herzpräparate sorgfältig durchmustert. Nur solche Tiere, die auf Grund

aller dieser Untersuchungen als gesund angesprochen werden konnten, wurden zu den Messungen herangezogen. Nach diesen Kriterien waren von 88 digitalisierten Tieren 27 optimal digitalisiert und für die Messungen geeignet.

Für die *Festsetzung der Versuchsdauer* waren folgende Überlegungen bestimmend: Aus der menschlichen Pathologie wissen wir, daß ein Bluthochdruck mindestens 4 Wochen bestehen muß, ehe er eine merkliche Hypertrophie der linken Kammer hervorruft. Etwa ebensolange dauert es, bis eine Digitalisierung mit therapeutischen Dosen beim gesunden Menschen die ST-Strecke merklich senkt. Nur unter extremen Bedingungen im Tierversuch konnten schon nach 2—5 Tagen eine Herzhypertrophie erzeugen HAYDU und BEZNAK durch Anlegen einer Aortenstenose, v. METZLER durch massive Ammoniakvergiftung. Um der therapeutischen Digitaliswirkung möglichst nahe zu kommen, mußte man also die Versuchstiere nach Möglichkeit länger als 4 Wochen digitalisieren, wenn man hoffen wollte, eine etwa sich entwickelnde Hypertrophie zu entdecken. Die in dieser Arbeit ausgewählten Versuchstiere wurden darum zwischen 4—20 Wochen digitalisiert (s. Tabelle 2, S. 295).

Den vorliegenden Untersuchungen liegen die Ergebnisse von 27 digitalisierten und 20 Kontroll-Meerschweinchen zugrunde, die unter denselben Bedingungen gehalten wurden. Bei dem Kauf der Meerschweinchen wurde darauf geachtet, daß von jedem Wurf die Hälfte zum Versuch, die andere Hälfte zur Kontrolle gesondert wurde. Als Digitalispräparate wurden bei einer Hälfte der Tiere das gezuckerte Digitalispurpurea-Präparat Digitalis-Asta, bei der anderen Hälfte das Digitalis-lanata-Präparat Pandigal gegeben, das die vollzähligen Lanatoside A, B und C in krystalliner Form enthält. Es wurde den Tieren peroral mit graduierter geeichter Pipette verabfolgt. Die gezuckerte Digitalislösung hatte den Vorteil, daß die Tiere ihren Genuß schnell schätzen lernten und mit Begierde die tägliche Digitalisverabreichung erwarteten. Dadurch war es möglich, die tägliche Fütterung über mehrere Monate mit quantitativer Genauigkeit ohne Belästigung der Tiere durchzuführen. Die Tagesdosis wurde stets in einer Einzeldosis verabreicht.

Von den Herzen der Versuchs- und Kontrolltiere wurde ein Längsschnitt durch das ganze Herz gelegt. Jedes Präparat enthielt also Basis- und Spitzenmuskulatur zugleich. Durch Einhaltung gleicher Technik wurden unterschiedliche Schrumpfung bei der Paraffineinbettung der Präparate weitgehend vermieden. Soweit sie unvermeidlich sind, beeinflussen sie die Ergebnisse deshalb nicht, weil die vorliegende Arbeit nicht die absoluten Muskelfaserbreiten untersucht, sondern nur relative Breitenunterschiede an Basis und Spitze desselben Präparates. Von jedem Herzen wurden mehrere Präparate hergestellt. Jeder



dieser Schnitte wurde mikrophotographiert, und zwar jeweils ein Photo von der Basis und ein anderes von der Spitze der linken Kammer (Abb. 2). Von den Schnitten und den Mikrophotos wurden die Muskelfaserbreiten von je 50 Basis- und 50 Spitzenfasern der linken Kammer gemessen.

Die *Versuchsanordnung* für die Mikro-Aufnahmen der Herzmuskelfasern.

*Beleuchtung*: KÖHLERSches Beleuchtungsprinzip, bestehend aus Niedervoltbirne 6 V und 35 W, Kollektorlinse  $f = 4$  cm, Leuchtfeldblende; Lifa-Grünfilter (streng); Leitz-Kondensor 1,2. *Objekt*: Leitz-Achromat 6 L,  $45 \times 0,85$ . *Aufnahme und Kamera*: Praktiflex. *Filmmaterial*: Schleußner-Tempopan; Perutz-Perpantic. *Kleinbildvergrößerungsapparat*: Müller & Wetzling. *Entwickler*: Agfa Atomal. Photopapier: Agfa-Brovira, brillant, hart.

Der Abstand „Kamera—Objekt“ einerseits und „Vergrößerungsapparat—Bild“ andererseits wurde immer peinlich genau gleich gehalten und so gewählt, daß an Hand von verschiedenen Vergleichsaufnahmen durch *Objekt-Mikrometer* (s. Abb. 2e) insgesamt eine Vergrößerung von 1:450 resultiert oder 1 mm Bild = 2,22  $\mu$ .

Tabelle 3 A. Mit *Digitalis* behandelte Tiere.

Tier Nr. A	Gesamt- dosis <i>Digitalis</i> je Kilo- gramm Körper- gewicht	Alle Messungen		Herzspitze			Herzbasis					
		$n$	$\bar{y}$	$n_1$	$\bar{y}_1$	$\sigma_{\bar{y}_1}$	$n_2$	$\bar{y}_2$	$\sigma_{\bar{y}_2}$	$\bar{y}_1 - \bar{y}_2$	$t$	$P$ %
6	10,0	100	4,53	50	4,40	0,13	50	4,66	0,13	-0,26	-1,377	> 16
4	11,1	100	4,93	50	4,86	0,15	50	5,00	0,16	-0,14	-0,669	> 46
5	13,6	100	4,40	50	4,36	0,12	50	4,44	0,17	-0,09	-0,445	> 5
2	50,1	100	5,01	50	5,30	0,11	50	4,73	0,13	0,58	3,317	< 0,17
19	54,4	100	5,31	50	5,70	0,15	50	4,92	0,19	0,77	3,252	< 1
14	56,8	100	5,79	50	6,26	0,23	50	5,33	0,12	0,93	3,580	< 1
15	61,4	100	5,66	50	6,07	0,21	50	5,25	0,13	0,82	3,314	< 1
17	72,7	100	6,25	50	6,66	0,23	50	5,83	0,20	0,82	2,701	$\sim 0,9$
18	72,7	100	5,36	50	6,03	0,18	50	4,68	0,16	1,35	5,613	$\ll 0,02$
16	85,4	100	5,21	50	5,70	0,20	50	4,72	0,15	0,98	3,917	< 1
1	85,4	100	5,98	50	6,58	0,25	50	5,39	0,23	1,18	3,518	< 0,1
13	87,8	100	5,29	50	5,96	0,23	50	4,62	0,12	1,33	5,161	< 1
27	91,2	100	5,44	50	6,02	0,22	50	4,85	0,16	1,17	4,265	< 1
9	96,3	100	5,24	50	5,56	0,20	50	4,91	0,14	0,65	2,636	< 5
21	99,4	100	5,41	50	6,00	0,13	50	4,81	0,15	1,18	5,991	< 0,02
11	100,3	100	5,10	50	5,57	0,12	50	4,63	0,14	0,94	5,001	$\ll 0,02$
24	101,4	100	5,60	50	6,16	0,17	50	5,04	0,17	1,12	4,631	< 0,02
23	102,8	100	5,73	50	6,58	0,21	50	4,88	0,21	1,70	5,634	$\ll 0,02$
25	102,8	100	5,61	50	6,17	0,19	50	5,04	0,15	1,13	4,722	$\ll 0,02$
10	106,9	100	5,46	50	6,00	0,18	50	4,92	0,20	1,08	4,039	$\ll 0,02$
22	118,3	100	5,55	50	6,06	0,20	50	5,05	0,19	1,00	3,672	0,06
8	118,4	100	6,09	50	6,74	0,21	50	5,44	0,17	1,30	4,761	$\ll 0,02$
12	142,1	100	4,88	50	5,33	0,22	50	4,43	0,16	0,90	3,333	< 1
3	—	100	4,62	50	4,82	0,14	50	4,42	0,12	0,40	2,116	$\sim 4$
7	—	100	4,39	50	4,35	0,10	50	4,43	0,19	-0,08	-0,395	> 5
20	—	100	4,46	50	4,68	0,17	50	4,23	0,14	0,45	2,070	< 4,3
26	—	100	4,13	50	4,20	0,12	50	4,07	0,15	0,13	0,680	> 5
1—27		2700	5,237	1350	5,633	0,040	1350	4,842	0,033	0,790	15,242	$\ll 0,02$

Tabelle 3 B. Kontrolltiere (ohne Digitalis).

Tier Nr B	Alle Messungen		Herzspitze			Herzbasis			$\bar{y}_1 - \bar{y}_2$	$t$	$P$ %
	$n$	$\bar{y}$	$n_1$	$\bar{y}_1$	$\sigma_{\bar{y}_1}$	$n_2$	$\bar{y}_2$	$\sigma_{\bar{y}_2}$			
1	100	5,56	50	5,55	0,19	50	5,57	0,20	-0,02	-0,058	> 95
2	100	4,34	50	4,27	0,11	50	4,40	0,15	-0,14	-0,751	> 5
3	100	5,10	50	4,99	0,12	50	5,21	0,20	-0,22	-0,920	> 5
4	100	4,63	50	4,54	0,12	50	4,73	0,17	-0,19	-0,908	> 5
5	100	4,56	50	4,51	0,14	50	4,60	0,14	-0,09	-0,431	> 66
6	100	5,00	50	4,91	0,16	50	5,10	0,16	-0,19	-0,861	> 39
7	100	5,08	50	4,95	0,20	50	5,21	0,18	-0,27	-0,984	> 32
8	100	5,32	50	5,34	0,14	50	5,31	0,19	0,03	0,110	> 5
9	100	5,60	50	5,67	0,17	50	5,52	0,13	0,15	0,721	> 5
10	100	5,06	50	5,16	0,20	50	4,96	0,17	0,19	0,740	> 46
11	100	5,54	50	5,48	0,15	50	5,60	0,20	-0,12	-0,480	> 5
12	100	5,68	50	5,54	0,16	50	5,81	0,16	-0,27	-1,187	> 23
13	100	3,94	50	3,77	0,12	50	4,12	0,12	-0,34	-2,087	< 4,2
14	100	4,02	50	3,86	0,13	50	4,18	0,12	-0,32	-1,854	> 6,3
15	100	3,92	50	3,78	0,09	50	4,06	0,12	-0,28	-1,880	> 5
16	100	5,24	50	5,21	0,18	50	5,26	0,13	-0,04	-0,194	> 5
17	100	5,14	50	5,18	0,17	50	5,09	0,18	0,09	0,350	> 72
18	100	4,73	50	4,78	0,15	50	4,67	0,12	0,11	0,564	> 58
19	100	4,68	50	4,73	0,12	50	4,63	0,14	0,10	0,559	> 58
20	100	4,69	50	4,78	0,16	50	4,60	0,16	0,18	0,787	> 43
21	100	5,26	50	5,23	0,17	50	5,30	0,23	-0,06	-0,223	≥ 5
22	100	5,22	50	5,30	0,18	50	5,14	0,18	0,16	0,629	> 53
23	100	4,68	50	4,34	0,14	50	5,01	0,14	-0,67	-3,327	< 0,17
24	100	5,63	50	5,57	0,18	50	5,69	0,18	-0,11	-0,439	> 66
1—24	2400	4,94	1200	4,893	0,035	1200	4,991	0,036	-0,097	1,93	> 5

Messungen mit Schubleere der Firma Zeus mit Nonius, Meßpunkte spitz, gestattet direkte Ablesung von 0,1 mm genau.

Die Ergebnisse der Messungen sind in der Tabelle 3 A für die digitalisierten Tiere, in der Tabelle 3 B für die Kontrolltiere zusammengestellt.

#### Statistische Auswertung der Meßergebnisse.

In Tabelle 3 A sind für die behandelten Tiere, bei denen jeweils die auf das Körpergewicht bezogene Gesamtdosis des verabreichten Digitalis vermerkt ist, und in Tabelle 3 B für die unbehandelten Kontrolltiere die Meßresultate<sup>1</sup> der einzelnen Tiere zusammenfassend dargestellt. Bei jedem Tier ist zunächst gemeinsam, sodann für Spitze und Basis getrennt, angegeben: Anzahl  $n$  der gemessenen Fasern,

<sup>1</sup> Die Muskelfaserbreiten sind durchgehend in der durch die optische Vergrößerung 1:450 meßtechnisch gegebenen Arbeits-Maßeinheit [450  $\mu$ ] angegeben. Diese wurde auch in der statistischen Durcharbeitung des Materials überall beibehalten, einerseits um langweilige Umrechnungen und die damit verbundenen Ab- und Aufrundungsfehler zu vermeiden, andererseits weil das qualitative Ergebnis hiervon unberührt bleibt, und der etwa an den absoluten Faserbreiten interessierte Leser diese ja aus den Tabellenwerten jeweils durch Multiplikation derselben mit  $1000/450 = 2,2$  leicht berechnen kann.

Mittelwert  $\bar{y} = \sum y/n$  der Einzelmessungen  $y$  und dessen mittlerer Fehler  $\sigma_{\bar{y}} = \sqrt{\sum (y - \bar{y})^2 / n(n-1)}$ ; ferner der Unterschied  $\bar{y}_1 - \bar{y}_2$  der beiden Mittelwerte, die dem Mittelwertvergleich zugrunde liegende STUDENTsche Prüfgröße  $t = (\bar{y}_1 - \bar{y}_2) / \sqrt{\sigma_{\bar{y}_1}^2 + \sigma_{\bar{y}_2}^2}$  und die entsprechende, die Signifikanz des Unterschiedes kennzeichnende Wahrscheinlichkeit  $P$ .

Letztere bedeutet bekanntlich die Wahrscheinlichkeit dafür, trotz Gleichheit der theoretischen Mittelwerte in den unendlich groß gedachten Kollektiven digitalisierter bzw. normaler Tiere, in zufälligen Stichproben aus ihnen rein zufällig mindestens ebensogroße Mittelwertunterschiede, d. h.  $|t|$ -Werte, zu finden wie den beobachteten. An Hand des Wertes  $t$  wird unter Berücksichtigung der Anzahl  $n_1 + n_2 - 2 = 98$  der „Freiheitsgrade“ in Tabellen oder Diagrammen<sup>1</sup> der STUDENTschen  $t$ -Verteilung die zugehörige Wahrscheinlichkeit  $P$  abgelesen.

Die bei Anwendung dieses Kriteriums notwendige Voraussetzung, daß im Rahmen des Zufalls die Streuungen  $\sigma_1 = \sigma_{\bar{y}_1} \sqrt{n_1}$ ,  $\sigma_2 = \sigma_{\bar{y}_2} \sqrt{n_2}$  der beiden Versuchsreihen übereinstimmen, ist bei einigen Tieren (Nr. A 5, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 26, 27; B 2, 3, 4, 8, 9, 11, 15, 16, 21) nicht erfüllt, wie man durch Prüfung der Varianzquotienten  $F = \sigma_1^2 / \sigma_2^2$  mit Hilfe von SNEDCORS  $F$ - oder FISHERS  $z$ -Test (für  $z = \ln \sqrt{F}$ ) erkennt, da sich in diesen Fällen eine Restwahrscheinlichkeit  $P < 5\%$  ergibt. Bei diesen Tieren wurde der Mittelwertvergleich durch Anwendung des BEHRENS-SUKHATMO-Korrekturtests<sup>2</sup> ergänzt.

Das Ergebnis der 51 Mittelwertvergleiche ist in Abb. 3 anschaulich dargestellt. Jedes Tier ist als ein Punkt eingetragen, dessen Koordinaten seine beiden Mittelwerte  $\bar{y}_1$ ,  $\bar{y}_2$  sind. Die Kontrolltiere sind mit Punkten und stehenden Kreuzen, die digitalisierten Tiere mit Kreisen und liegenden Kreuzen eingezeichnet; Signifikanz des Mittelwertunterschiedes ( $P < 5\%$ ) ist durch Kreuz, Zufallscharakter desselben ( $P > 5\%$ ) durch Punkt bzw. Kreis gekennzeichnet. Man erkennt, daß die Bildpunkte der normalen (= unbehandelten) Tiere fast alle nahe der Geraden  $\bar{y}_1 = \bar{y}_2$ , mithin die Unterschiede  $\bar{y}_1 - \bar{y}_2$  im Zufallsbereich liegen; die einzigen Bildpunkte solcher Tiere mit signifikantem  $\bar{y}_1 - \bar{y}_2$  (Nr. B 13, 23) liegen unterhalb dieser Geraden. Hingegen liegen die Bildpunkte der Digitalistiere zum größten Teil signifikant oberhalb der Geraden  $\bar{y}_1 = \bar{y}_2$ . Die wenigen negativen Differenzen  $\bar{y}_1 - \bar{y}_2$  sind alle nicht echt. Im Durchschnitt ist also bei normalen Tieren die Muskelfaserbreite an Basis und Spitze gleich, in seltenen Fällen sogar an der Basis größer als an der Spitze. Nach Digitaliseinwirkung ist hingegen im Mittel die Muskelfaserbreite an der Spitze größer als an der Basis.

Diese Resultate bleiben unverändert, wenn man nicht nur die ersten 50 Messungen an Basis und Spitze, sondern alle durchgeführten Messungen berücksichtigt. Bei beliebigen  $n_1$ ,  $n_2$  kompliziert sich jedoch die oben benutzte  $t$ -Formel beträchtlich; auch würden dann die im folgenden herangezogenen Varianzanalysen rechnerisch erschwert. Wir beschränken uns daher bewußt in dieser Darstellung auf

<sup>1</sup> Am besten in PÄTAU; weiterhin in FISHER-YATES, Tabelle 3; KOLLER, Tabelle 7, 8 (welche allerdings nur die meist unzureichende Feststellung  $P > 0,0027$  oder  $P < 0,0027$  erlauben).

<sup>2</sup> FISHER-YATES Tabelle V 1.

gleich große Meßreihen, weisen aber darauf hin, daß die Durcharbeitung des gesamten Materials zu gleichwertigen Resultaten führte.

Faßt man die Messungen sämtlicher Tiere zusammen und vergleicht man die Gesamtmittelwerte, wie dies in Tabelle 3 A, B jeweils in der untersten Zeile geschehen ist, so ergibt sich tatsächlich, daß bei den

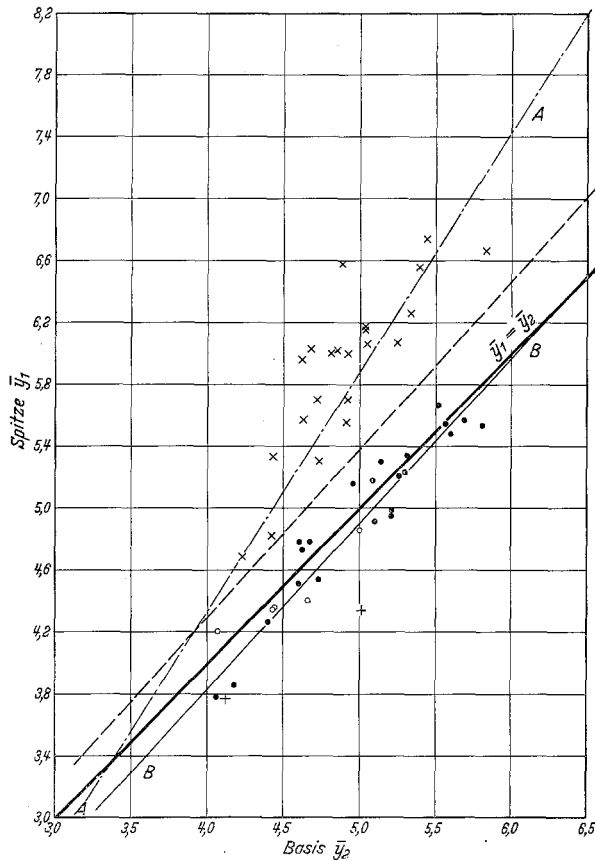


Abb. 3. Korrelation zwischen der mittleren Faserbreite an der Spitze ( $\bar{y}_1$ ) und derjenigen an der Basis des Herzens ( $\bar{y}_2$ ) bei 27 A- (Digitalis-) und 24 B- (normalen Kontroll-) Tieren. [A-Tiere mit signifikanter Differenz ( $\bar{y}_1 - \bar{y}_2$ ): liegendes Kreuz, A-Tiere mit zufallsbedingter Differenz: Kreis; B-Tiere mit signifikanter Differenz: stehendes Kreuz, B-Tiere mit zufallsbedingter Differenz: Punkt.]

digitalisierten Herzen die mittlere Faserbreite an der Spitze signifikant größer ist als diejenige an der Basis, während bei den Kontrolltieren umgekehrt die Faserbreite an der Basis größer erscheint, dieser Größenunterschied aber nicht echt ist. Jedoch ist dieses zwar rechnerisch viel bequemer (nur 2 Mittelwertvergleiche an Stelle der  $27 + 24 = 51$  einzelnen Mittelwertvergleiche!) gewonnene Resultat nur scheinbar beweiskräftiger als das aus den Einzelvergleichen gewonnene; denn die Zusammenfassung der die verschiedenen Tiere betreffenden Messungen ist

Tabelle 4. Einfache Varianzanalysen der Muskelfaserbreiten nach Tieren.

Tiere	Meß-Ort	Summe der Abweichungsquadrate			F. G.			$\sigma^2$ -Schätzung			$F = \frac{\sigma^2_{\text{zwischen}}}{\sigma^2_{\text{innen}}}$	P  %
		zwischen	Tieren		zwischen	innen	total	zwischen	innen	total		
			innen	total								
A. Digitalis-	Spitze Basis	765,8	2184,7	2950,4	26	1323	1349	29,45	1,65	2,19	17,84	$\ll 0,1$
		202,4	1744,3	1946,7	26	1323	1349	7,78	1,32	1,44	5,90	$< 0,1$
B. Kontroll-	Spitze Basis	380,4	1400,7	1781,1	23	1176	1199	16,54	1,19	1,49	13,89	$\ll 0,1$
		289,7	1590,3	1880,0	23	1176	1199	12,59	1,35	1,57	9,31	$< 0,1$

Tabelle 5. Doppelte Varianzanalyse der Muskelfaserbreiten nach Tieren und Meßort.

Ursache der Schwankungen	A. Digitalistiere					B. Kontrolltiere				
	F. G.	Quadratsumme der Abweichungen	$\sigma^2$ -Schätzung	F	P %	F. G.	Quadratsumme der Abweichungen	$\sigma^2$ -Schätzung	F	P %
Total . . . . .	2699	5318,8	1,97			2399	3666,8	1,53		
Zwischen Zellen . . . . .	53	1389,8	26,22	13,96	$\ll 0,1$	47	675,8	14,38	11,31	$\ll 0,1$
Binnen Zellen (Zufall) . . . . .	2646	3929,0	1,48	1		2352	2991,0	1,27	1	
Zwischen Meß-Orten (Spitze-Basis) . . . . .	1	421,7	421,66	283,96	$\ll 0,1$	1	5,7	5,68	4,47	$1 < P < 5$
Zwischen Tieren . . . . .	26	796,5	30,64	20,63	$\ll 0,1$	23	645,1	28,05	22,06	$\ll 0,1$
Wechselwirkung Meß-Orte Tiere . . . . .	26	171,6	6,60	4,45	$< 0,1$	23	25,0	1,09	1,17 <sup>-1</sup>	$> 5$

ohne weiteres nicht erlaubt. Einfache Varianzanalyse (nach R. A. FISHER) der Spitzenmessungen der Digitalistiere nach den Tieren zeigt nämlich, daß die verschiedenen Tiere untereinander wesentlich stärker differieren als die Spitzenmessungen an jeweils einem Tier; das gleiche

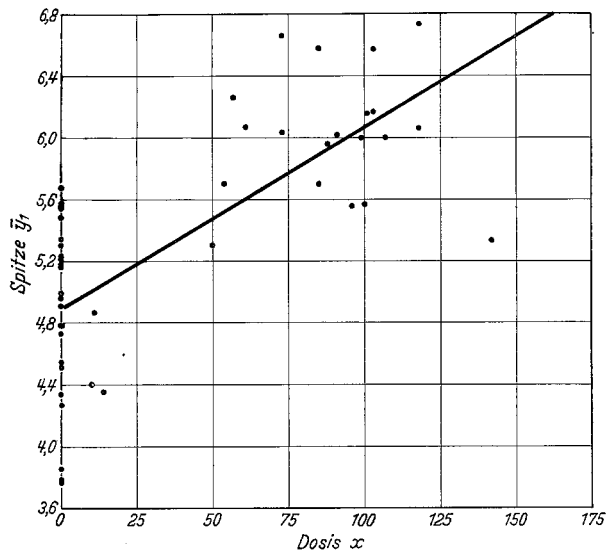


Abb. 4. Korrelation zwischen Digitalisdosis  $x$  und mittlerer Faserbreite an der Spitze ( $\bar{y}_1$ ) bei 23 A- und 24 B-Tieren.

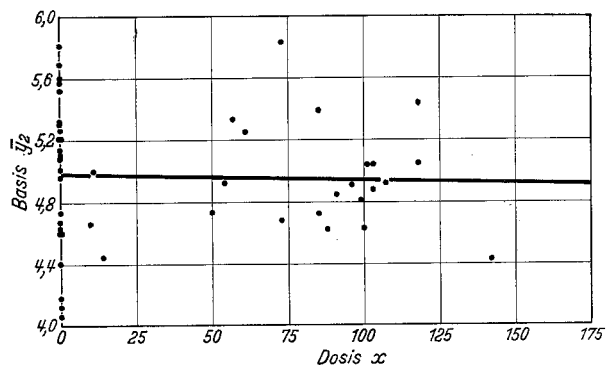


Abb. 5. Korrelation zwischen Digitalisdosis  $x$  und mittlerer Faserbreite an der Basis ( $\bar{y}_2$ ) bei 23 A- und 24 B-Tieren.

gilt für die Spitzenmeßwerte der Kontrolltiere, sowie — allerdings in schwächerem Maße — für die Basismesswerte der Digitalis- bzw. Kontrolltiere (Tabelle 4).

Eine elegantere, allerdings dem Nichtstatistiker nicht so leicht verständliche Methode zum globalen Vergleich Spitze-Basis bei Digitalis- bzw. Kontrolltieren bietet die doppelte Varianzanalyse sämtlicher Messungen an Digitalis- bzw. an Kontrolltieren nach Spalten (Spitze-Basis) und Zeilen (Tieren) (Tabelle 5). Das Ergebnis, das man aus derselben

ablesen kann, lautet dann: Sowohl bei Digitalis- als auch bei Kontrolltieren sind die Unterschiede zwischen den Tieren signifikant; der Einfluß der Meßstelle (Spitze oder Basis) ist bei beiden Tiergruppen echt, aber wesentlich deutlicher bei den Digitalistieren. Nur bei den Digitalistieren ist eine erhebliche Wechselwirkung zwischen Tier und Meßort vorhanden; die Digitaliswirkung auf Spitze und Basis ist also tierweise verschieden.

Hier wie bei dem aus Tabelle 4A gefolgerten Einfluß des einzelnen Tieres auf das Ergebnis ist es durchaus denkbar, daß diese Inhomogenität, wenigstens soweit sie die bei den Kontrolltieren vorhandene übertrifft, durch die verschiedene Dosierung des Digitalis bewirkt werde. Jedoch lassen sich der Einfluß der Digitalisdosis und der Einfluß des Individuums varianzanalytisch nicht ohne weiteres trennen, da bei der vorliegenden Versuchsanordnung alle Messungen an einem digitalisierten Tier der gleichen Dosis unterliegen, und fast jedes digitalisierte Tier eine andere (auf das Körpergewicht bezogene) Digitalis-Gesamtdosis empfangen hat.

Noch deutlicher erkennt man die Digitaliswirkung, wenn man sich nicht mit der groben Einteilung der 47 Versuchstiere in (B) unbehandelte und (A) mit Digitalis behandelte begnügt, sondern die genaue Dosis des verabreichten Digitalis berücksichtigt. Unter Ausschaltung der 4 Digitalistiere (A 3, 7, 21, 27), bei welchen das Körpergewicht, und mithin die auf dasselbe bezogene relative Digitalisdosis unbekannt ist, untersuchen wir an Hand der in Tabelle 3 angegebenen Werte bei den verbleibenden 47 Tieren (23 A-Tiere + 24 B-Tiere) die Korrelation zwischen einerseits der Digitalisdosis  $x$  und andererseits 1. der mittleren Faserbreite  $\bar{y}_1$  an der Spitze, bzw. 2. der mittleren Faserbreite  $\bar{y}_2$  an der Basis. In Abb. 4 und 5 sind die tierweise entsprechenden Wertepaare  $(x, \bar{y}_1)$  bzw.  $(x, \bar{y}_2)$  in der üblichen Weise im rechtwinkligen Koordinatennetz veranschaulicht und die die Beziehung zwischen Dosis und Faserbreite näherungsweise charakterisierenden Regressionsgeraden

$$\begin{array}{cc} \text{Spitze} & \text{Basis} \\ \bar{y}_1 = 4,89 + 0,0116 \cdot x & \bar{y}_2 = 4,98 - 0,0003 \cdot x \end{array}$$

eingezeichnet. Der bekanntlich nach der allgemeinen Formel

$$r_{\xi, \eta} = \frac{\sum (\xi - \bar{\xi})(\eta - \bar{\eta})}{\sqrt{\sum (\xi - \bar{\xi})^2 \cdot \sum (\eta - \bar{\eta})^2}} \text{ mit } \bar{\xi} = \sum \xi/n, \bar{\eta} = \sum \eta/n$$

zu berechnende Korrelationskoeffizient zwischen Dosis und Faserbreite lautet

$$\begin{array}{cc} \text{für Spitze} & \text{für Basis} \\ r_{x, \bar{y}_1} = 0,72 & r_{x, \bar{y}_2} = -0,03 \\ (P < 0,1\%) & (P > 10\%) \end{array}$$

und ist, wie die (z. B. in Fisher-Yates, Tabelle VI, abzulesenden) darunter vermerkten Restwahrscheinlichkeiten  $P$  zeigen, für Dosis-Spitze wesentlich von 0 verschieden, dagegen für Dosis-Basis unbedeutend. Während demnach ein Einfluß der Digitalisdosis auf die Faserbreite an

der Herzbasis korrelationsstatistisch nicht nachweisbar ist, hängt die Faserbreite an der Herzspitze ganz wesentlich von der verabreichten Digitalisdosis ab. Dieses Resultat wird übrigens auch durch einfache Varianzanalyse der Basis- bzw. Spitzenbreiten nach Digitalisdosis genau bestätigt.

Die aus den Varianzanalysen (Tabelle 4 und 5) erkennbare individuelle Schwankung der Faserbreite läßt sich hierbei berücksichtigen und, soweit sie die Herzbasis betrifft, durch Berechnung partieller Korrelationskoeffizienten ausschalten. Die Faserbreite an der Spitze hängt nämlich einerseits von der Dosis  $x$ , andererseits aber von der für das Individuum charakteristischen, konstitutionellen Größtentendenz der Muskelfasern ab, welche sich ihrerseits weitgehend in der von  $x$  unabhängigen Basisbreite  $\bar{y}_2$  ausdrückt. Den Einfluß von  $\bar{y}_2$  schaltet man aus der oben berechneten Korrelation  $r_{x, \bar{y}_1}$  bekanntlich aus, indem man nach der Formel

$$r_{x, \bar{y}_1 \cdot \bar{y}_2} = \frac{r_{x, \bar{y}_1} - r_{x, \bar{y}_2} \cdot r_{\bar{y}_1, \bar{y}_2}}{\sqrt{(1 - r_{x, \bar{y}_2}^2) \cdot (1 - r_{\bar{y}_1, \bar{y}_2}^2)}} = 0,92$$

aus den obigen  $r$ -Werten und dem gewöhnlichen Korrelationskoeffizienten

$$r_{\bar{y}_1, \bar{y}_2} = 0,59$$

zwischen Basis- und Spitzenbreite den partiellen Korrelationskoeffizienten  $r_{x, \bar{y}_1 \cdot \bar{y}_2}$  berechnet (oder in Koller, Tafel 12, abliest), der die Strammheit des Zusammenhanges zwischen Dosis  $x$  und Spitzenbreite  $\bar{y}_1$  bei festgedachter Basisbreite  $\bar{y}_2$  kennzeichnet. Durch diese Ausschaltung des Einflusses der Basisbreite (im wesentlichen derjenigen der konstitutionellen Größtentendenz) vergrößert sich die Korrelation zwischen Dosis und Spitzenbreite von  $r_{x, \bar{y}_1} = 0,72$  auf  $r_{x, \bar{y}_1 \cdot \bar{y}_2} = 0,92$ , so daß der Einfluß der Digitalisdosis auf die Spitzenbreite dann reiner und noch signifikanter zutage tritt.

Betrachtet man umgekehrt (wie es in Abb. 3 durch Einzeichnung der 51 Wertepaare  $[\bar{y}_1, \bar{y}_2]$  und der für die 27 Digitalis- bzw. 24 Kontrolltiere geltenden Regressionsgeraden veranschaulicht wird) die Korrelation zwischen Basis- und Spitzenbreite  $\bar{y}_2$  und  $\bar{y}_1$ , die bei sämtlichen 51 Tieren  $r_{\bar{y}_1, \bar{y}_2} = 0,64$  (bei Ausschaltung der 4 Digitalistiere unbekannter Digitalisdosis  $r = 0,59$ ) lautet und (nach Ablesung in Fisher-Yates, Tabelle VI) mit  $P < 0,1\%$  signifikant positiv ist, in den beiden Tiergruppen gesondert, so erweist sich die Spitze-Basis-Korrelation bei den 24 Kontrolltieren mit  $r_{\bar{y}_1, \bar{y}_2} = 0,93$  signifikant ( $P < 5\%$ ) enger (zu prüfen an der Differenz  $|z_1 - z_2|$  der entsprechenden Korrelationsziffern  $z = \ln \sqrt{\frac{1+r}{1-r}}$  mittels Ablesung in Koller, Tafeln 11a, b) als bei den 27 Digitalistieren mit  $r_{\bar{y}_1, \bar{y}_2} = 0,79$  (bei den 23 A-Tieren  $r_{\bar{y}_1, \bar{y}_2} = 0,68$ ). Auch diese Tatsache läßt sich in dem gleichen Sinne wie oben deuten; durch die einseitige Wirkung des Digitalis auf die Spitzenfasern lockert



sich der auf der individuellen Konstitution beruhende Zusammenhang zwischen Basis- und Spitzenfaserbreiten. Prüfung der  $r_{\bar{y}_1, \bar{y}_2}$ -Werte in den beiden Tiergruppen A, B und Covarianzanalyse zeigen andererseits, daß beide Korrelationen echt ( $P < 0,1\%$ ) sind, und daß die in der Gesamtheit berechnete niedrigere Korrelation  $r_{\bar{y}_1, \bar{y}_2} = 0,64$  nicht etwa auf der Vereinigung der beiden heterogenen Gruppen beruht, sondern im Gegenteil durch diese Vereinigung niedriger erscheint, als sie in jeder Gruppe ist. In Abb. 3 äußert sich dies in der Tatsache, daß die Bildpunkte der B-Tiere sich ihrer Regressionsgeraden am dichtesten anschmiegen; diejenigen der A-Tiere der ihrigen schon weniger dicht; während die Gesamtheit aller Bildpunkte sich um die (gestrichelte) zwischen den anderen beiden verlaufene, gemeinsame Regressionsgerade nur locker scharf.

Die bei der Verwendung des Korrelationskoeffizienten als Abhängigkeitsmaß und bei der Berechnung der partiellen Korrelationen nach der obigen Formel erforderliche Voraussetzung linearer Regressionen ist innerhalb der Zufallsschwankungen erfüllt.

Untersucht man in ähnlicher Weise die Korrelation zwischen Digitalisdosis  $x$  einerseits und mittlerer Differenz  $D = \bar{y}_1 - \bar{y}_2$  der Faserbreiten bzw.  $t = \frac{D}{\sigma_D}$  andererseits, so erhält man ebenfalls hohe Korrelationen,

$$r_{x,D} = 0,91, \quad r_{x,t} = 0,89,$$

die mit  $P < 0,1\%$  echt sind.

Alle Resultate der statistischen Analyse der Meßdaten sprechen demnach eindeutig dafür, daß Digitalis, und zwar mit steigender Dosis in steigendem Maße, die Muskelfasern der Herzspitze vergrößert, hingegen diejenigen der Herzbasis kaum geringfügig beeinflusst.

*Vergleich der Digitalisierungshypertrophie des gesunden Meerschweinchenherzens mit der Spontanhypertrophie des dauerbelasteten Menschenherzens.*

Das Messungsergebnis lautet: 1. *Dauerdigitalisierung verursacht eine Hypertrophie der Spitzenfasern der linken Kammer.* Die Basisfasern bleiben im wesentlichen unverändert oder hypertrophieren kaum.

2. Demgegenüber führt die *Dauerbelastung des Herzens* zu einer *Hypertrophie der vermehrt belasteten Kammer.*

Somit geben also die Meßergebnisse immer noch keine eindeutige Antwort auf die oben gestellte Frage, ob die Digitalisierung dieselbe Regulation anregt, die auf Dauerbelastung als vagotonische Regulation spontan eintritt. Vielmehr nötigen die Meßergebnisse zu der Frage, ob die Spitzenfaserhypertrophie nach Digitalisierung vergleichbar ist mit der Kammerhypertrophie, die bei Dauerbelastung spontan auftritt. Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir den Verlauf der auf Dauerbelastung spontan einsetzenden Hypertrophie von ihren ersten Anfängen

bis zu ihren schwersten Formen verfolgen. Diese Untersuchungen führte der Verfasser zusammen mit H. HESSE an Menschenherzen durch.

*Über die Muskelfaserbreiten des Menschenherzens im Verlaufe des physiologischen Wachstums und der spontanen Herzhypertrophie.*

Das Untersuchungsmaterial wurde unter den folgenden Gesichtspunkten ausgewählt:

1. Normales jugendliches Herz. Alter 4 Monate (Kurve X, Abb. 7).

2. Normales ausgewachsenes Herz (Kurven VIII und IX, Abb. 7).

3. Herzen mit beginnender Hypertrophie des linken Ventrikels (im Inkompensationsstadium). Herzen mit klinisch nachgewiesenem Aorten- oder Mitralfehler mit klinisch und als Obduktionsbefund festgestellter Hypertrophie der linken Kammer. Keine Dekompensationserscheinungen. Beginnende Hypertrophie (lt. Krankengeschichte liegt die Entstehung des Herzfehlers zeitlich nicht weit zurück). Diese Patienten sind nicht am Herztod gestorben, sie erhielten niemals ein Digitalispräparat (Kurven VI und VII, Abb. 7).

4. Starke Herzhypertrophie (kompensierter Herzfehler). Herzen mit

klinisch und pathologisch auffallender Hypertrophie bei nachgewiesenem Aorten- oder Mitralfehler ohne Dekompensationserscheinungen. Starke Hypertrophie (besonders der linken Kammer) bei suffizientem Kreislauf. Die Entstehung des Herzfehlers liegt anamnestisch weiter zurück. Diese Patienten sind nicht am Herztod gestorben und erhielten ebenfalls kein Digitalispräparat (Kurven IV und V, Abb. 7).

5. Starke exzentrische Hypertrophie (dekompensierte Herzfehler). Klinisch und pathologisch nachgewiesene Aorten- oder Mitralfehler mit klinisch wahrnehmbaren Dekompensationserscheinungen. Pathologisch-anatomisch exzentrische Hypertrophie. Diese Patienten erhielten mehrfache Digitaliskuren, ehe sie am Kreislaufversagen zugrunde gingen (Kurven I, II und III, Abb. 7).

Bei den histologischen Messungen wurde nur der linke Ventrikel berücksichtigt. Von der Basis zur Spitze gehend (Abb. 6), wurden in gleichen Abständen von 10 Stellen der linken Kammerwand Gefrierschnitte hergestellt und zu den histologischen Messungen verwendet.

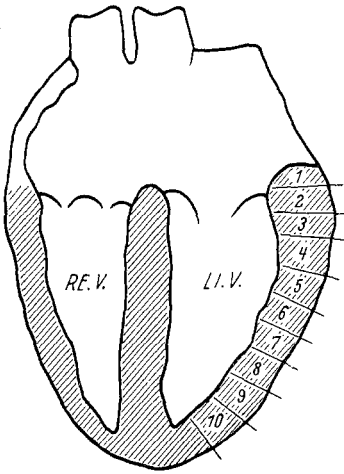


Abb. 6. Schematische Darstellung des Herzens und der aus der linken Kammerwand entnommenen Schnitte zur histologischen Untersuchung.

Bei der methodischen Auswertung des Schnittmaterials wurde ebenso vorgegangen wie in einer früheren Arbeit<sup>1</sup>. Aus je 100 gemessenen Muskelfasern wurde der Mittelwert der Faserbreite errechnet und durch Wahrscheinlichkeitsrechnung geprüft, ob die gemessenen Werte im Bereich der Fehlergrenzen liegen.

Die Messungen der Ventrikelwanddicke der linken Kammer im Basis- und Spitzenbereich ergaben bei den 10 untersuchten Herzen folgende Werte (Tabelle 6, graphisch dargestellt in Abb. 7).

Tabelle 6. *Kammerwanddicke in cm, linker Ventrikel.*

Fall	Basis	Spitze	Fall	Basis	Spitze
I	2,00	1,05	VI	1,50	0,85
II	2,00	1,20	VII	1,40	0,70
III	1,85	1,25	VIII	1,35	0,70
IV	1,80	1,15	IX	1,10	0,65
V	1,70	1,05	X	0,70	0,40

*Muskelfaserbreite in  $\mu$ , linker Ventrikel.*

Fall	Basis					Spitze				
I	20,1	20,5	21,3	22,3	22,6	23,0	23,7	24,2	24,2	24,3
II	19,5	20,4	21,3	21,7	22,4	22,0	22,6	22,8	22,9	23,5
III	18,1	18,8	19,7	20,8	21,3	21,8	22,0	22,3	22,3	22,3
IV	17,3	17,6	18,3	18,3	18,9	19,7	19,8	20,5	20,8	21,2
V	17,1	17,4	17,8	18,0	18,7	19,0	19,5	20,0	20,1	20,5
VI	16,3	16,4	16,2	16,4	16,6	16,5	16,7	17,3	18,5	19,0
VII	16,0	16,1	16,0	16,2	16,0	16,4	16,3	16,9	17,4	18,4
VIII	15,8	15,6	15,7	15,9	15,7	15,8	15,6	15,7	15,6	16,0
IX	15,0	15,1	15,2	14,9	15,1	14,8	14,9	15,3	14,9	15,1
X	10,6	10,6	10,6	10,8	10,5	10,3	10,0	10,2	9,9	9,8

Die aus der obigen Untersuchungsreihe sich ergebende graphische Darstellung zeigt die Entwicklung vom jugendlichen zum normalen ausgewachsenen Herzen (physiologisches Wachstum), und weiterhin die Entwicklung der Faserverhältnisse in den verschiedenen Kammerbereichen bei Hypertrophie (funktionelles Wachstum) und bei Erlahmen des hypertrophischen Herzens (Dilatation, Dekompensation). Ganz allgemein findet eine, wenn auch unterschiedliche Zunahme der Faserbreite in allen Teilen der Ventrikelwand statt. *An der Spitze ist die Faserbreite bei hypertrophischen Herzen größer als an der Basis.*

Bei den jugendlichen Herzen (Abb. 7, Fall X) sind die Muskelfasern der Basis breiter als die der Spitze. Bei ausgewachsenen normalen Herzkammern sind die Muskelfasern an Basis und Spitze annähernd gleich groß. Dies liegt entwicklungsgeschichtlich wahrscheinlich darin begründet, daß das Herz von der Basis nach der Spitze hin größer wird

<sup>1</sup> Virchows Arch. 314, 294 (1947).

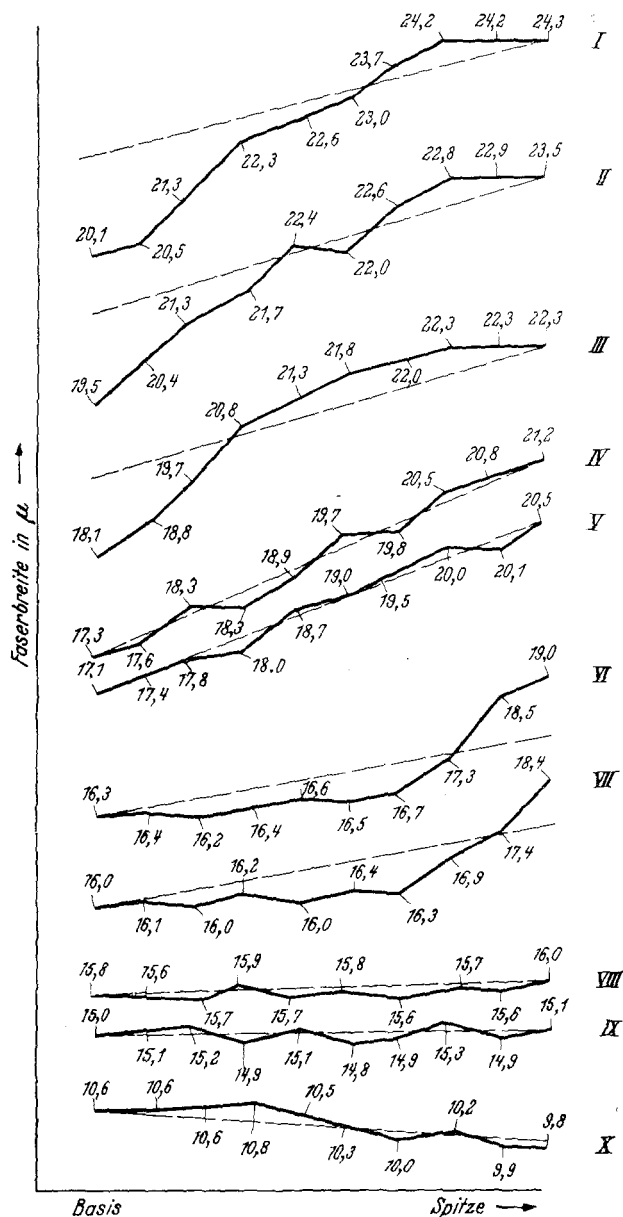


Abb. 7. Ergebnisse der histologischen Messungen der Breite von Herzmuskelfasern des linken Ventrikels von 10 Menschenherzen.

(nach caudal in Richtung des Bluteinstroms). Offenbar beteiligen sich die Fasern an der Basis früher und stärker am Entleerungsmechanismus und wachsen damit eher aus. Sowohl der physiologische Wachstumsreiz

als auch die Funktion führen dann im Laufe des Organwachstums zu einer schnelleren Zunahme der Faserbreite an der Kammerspitze, so daß bei dem normalen ausgewachsenen Herzen die Faserbreiten in allen Kammerteilen gleich sind (Abb. 7, Fall VIII und IX).

Bei beginnender Mehrarbeit des Herzens unterliegen die Muskelfasern im Spitzenbereich offenbar einer größeren funktionellen Belastung als die Fasern anderer Kammerbereiche. Es begegnen der größeren funktionellen Belastung des Herzens demnach zuerst die Muskelfasern der Spitze durch Größenzunahme; später folgen in Richtung zur Basis die Fasern der höher gelegenen Kammerteile (Fall VI und VII, Abb. 7). Dieser Vorgang stellt die Anpassung des Herzens an vermehrte Arbeit dar.

In einem gewissen Stadium der Dauerbelastung des Herzens sind die Arbeitsverhältnisse offenbar dann am günstigsten (Abb. 7, Fall IV und V), wenn von der Basis zur Spitze eine stete, d. h. kontinuierliche Zunahme der Faserbreite erfolgt. Dieser Zustand dürfte synonym mit dem Begriff sein, den LINZBACH als „kritisches Herzgewicht“ bezeichnete. Hält die Dauerbelastung des Herzens weiter an oder steigert sie sich, so ist der weiteren Größenzunahme der Fasern an der Spitze durch die physiologische Wachstumsgrenze bald eine Grenze gesetzt, während die Muskelfasern in den anderen Kammerteilen sich entsprechend ihrer Variationsbreite weiter entwickeln können. Tatsächlich findet man bei Herzen, die über längere Zeit einer zunehmenden Dauerbelastung ausgesetzt sind, eine weitere Größenzunahme der Muskelfasern in den mittleren und basalen Kammerteilen. Von der Spitze zur Basis wachsen die Muskelfasern an den Spitzenwert heran, den sie nach den bisherigen Erfahrungen der Verfasser jedoch nicht erreichen.

Die Ergebnisse dieser Messungen lauten:

1. Das Herz des gesunden, erwachsenen Menschen hat gleiche Muskelfaserbreiten an Basis und Spitze beider Kammern.
2. Die Hypertrophie einer Kammer (untersucht wurde nur die linke) beginnt an den Muskelfasern der Herzspitze. Die Basisfasern nehmen an der Hypertrophie zunächst nicht teil.
3. Erst bei fortschreitender Hypertrophie greift diese auch auf die Fasern der Basismuskulatur über.
4. Jedoch ist auch bei den extremsten Graden der Hypertrophie die Breitenzunahme der Spitzenfasern stets größer als die der Basisfasern der hypertrophierten Kammer.

Es besteht also eine völlige Übereinstimmung der beiden Hypertrophiemechanismen (Spontan- und Digitalishypertrophie). Beide Hypertrophieformen beginnen zunächst und ausschließlich im Spitzengebiet der Kammer (den vorliegenden Messungen liegen nur Untersuchungen der linken Kammer zugrunde). Erst bei schwereren Hypertrophieformen,

die bei den digitalisierten Tieren nicht auftraten, nehmen dann auch die Basisfasern an der Hypertrophie teil. Bei den digitalisierten Tieren dieser Arbeit hat sich nur das erste Stadium der Hypertrophie entwickelt, wie es unter Punkt 2 obiger Zusammenfassung beschrieben ist. Stärkere Grade der Hypertrophie müssen bei den gesunden Versuchstieren nach Digitalisierung ausbleiben, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Ein adäquater Reiz muß mindestens 4 Wochen andauern, ehe er eine merkbare Hypertrophie auslösen kann. Schwere Hypertrophieformen jedoch entwickeln sich immer erst auf Dauerreize, die jahrelang bestanden haben. Die Reizdauer der in dieser Arbeit digitalisierten Tiere betrug aber nur 1—5 Monate.

2. Bei gesunden digitalisierten Tieren fehlt die vermehrte Kammerbelastung durch pathologische Widerstände im Kreislauf. Schwere Grade der Hypertrophie werden sich darum auch durch jahrelang fortgeführte Digitalisierung kaum erreichen lassen.

*Über die Beziehungen der EKG-Veränderungen nach Digitalisierung und Spontanhypertrophie zu den vorgetragenen Muskelfasermessungen.*

1. EKG und Vektordiagramm *vom gesunden Herzen* (Abb. 8a) besagen, daß die Spitzenvektoren der Kammeranfangsgruppe und der T-Zacke von der Basis nach der Spitze der linken Kammer gerichtet sind. Zur Zeit von S-T herrschen im Herzen keine Potentialunterschiede. Die S-T-Strecke liegt darum in der O-Linie. Die Amplituden der Spitzenvektoren im Extremitäten-EKG entsprechen einer Höhe von 1—1,5 M-Volt. Die Amplitude des Spitzenvektors von T beträgt etwa  $\frac{1}{3}$  der Amplitude des Spitzenvektors der Kammeranfangsgruppe.

2. Das EKG und Vektordiagramm *vom digitalisierten bzw. mäßig hypertrophierten Herzen* (Abb. 8b) unterscheidet sich vom soeben beschriebenen normalen Herzen dadurch, daß die Amplitude des Spitzenvektors von T entweder kleiner wird oder aber, daß sich die Richtung des Vektors umkehrt und die ST-Strecke sich verlagert, und zwar in einer Richtung, die gegenüber dem Spitzenvektor der Kammeranfangsgruppe entgegengesetzt ist. Richtung und Amplitude des Spitzenvektors der Kammeranfangsgruppe bleiben unverändert.

3. EKG und Vektordiagramm *vom stark hypertrophierten Herzen* (Abb. 8c) unterscheiden sich vom EKG und Vektordiagramm des normalen Herzens dadurch, daß die Amplituden der Spitzenvektoren der Kammeranfangsgruppe größer werden (Hochspannungs-EKG) und daß die Amplituden der ST-Verlagerung und des invertierten T größer werden.

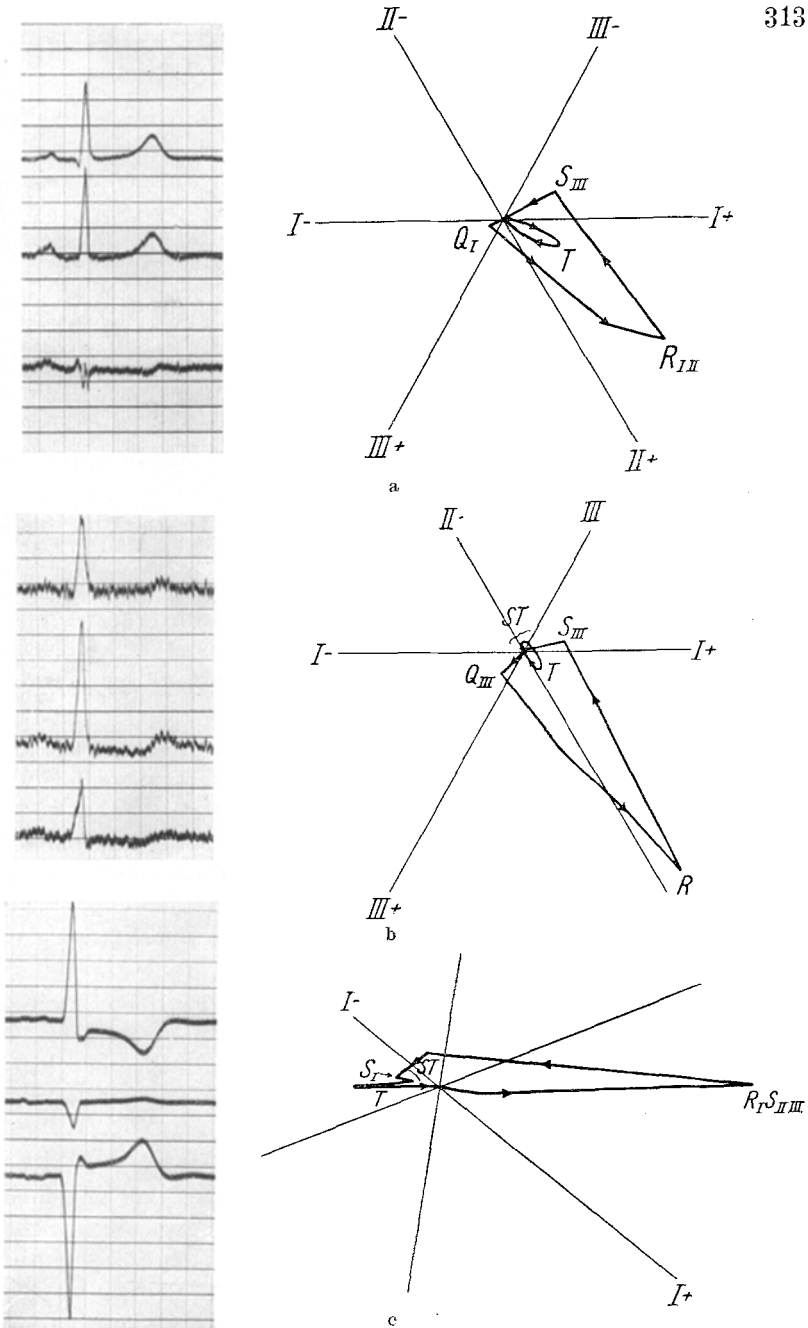


Abb. 8a—c. Extremitäten-EKG und Vektordiagramm von a normalem Menschenherzen, b digitalisiertem bzw. mäßig hypertrophiertem Herzen und c stark hypertrophiertem Herzen. (Ausführliche Kurvenanalyse bei L. WENDT; Abh. d. Dtsch. Akad. d. Wiss. Berlin, Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse, 1947, Nr. 6.)

*Was besagen nun diese Veränderungen des Aktionsstroms?*

Zu 1. Die Formen des normalen EKG und des normalen Vektordiagramms besagen:

- a) Die Hauptrichtung der Erregung breitet sich von der Basis nach der Spitze der linken Kammer aus.
- b) Zur Zeit der völligen Erregung der Kammern entwickeln alle Teile ein gleich starkes Aktionsstrom-Potential.
- c) Der Erregungsrückgang breitet sich von der Spitze nach der Basis aus.

Zu 2. Die Formveränderung, die EKG und Vektordiagramm durch Digitalisierung oder mäßige Hypertrophie der linken Kammer erfahren, besagt:

- a) Die Richtung der Erregungsausbreitung und die Potentiale des Aktionsstroms bleiben unverändert.
- b) Zur Zeit der völligen Erregung der Kammern besitzen die Muskelfasern der linken Kammer Spitze ein höheres Aktionspotential als die Fasern der Kammerbasis.
- c) Der Erregungsrückgang breitet sich zwar noch von der Spitze nach der Basis aus, gegenüber dem gesunden Herzen ist jedoch die Zeit- bzw. Spannungsdifferenz zwischen Basis und Spitze geringer geworden.

Zu 3. Die Formveränderung, die EKG und Vektordiagramm durch starke Hypertrophie der linken Kammer erfahren, besagt:

- a) Die Richtung der Erregungsausbreitung bleibt unverändert, es entstehen aber höhere Aktionspotentiale in den Muskelfasern.
- b) Das Überwiegen des Aktionsstrompotentials der Spitzenfasern gegenüber dem der Basis zur Zeit der völligen Kammererregung hat weiterhin zugenommen.
- c) Beim Erregungsrückgang überdauert jetzt die Erregung der Spitzenfasern die der Basismuskulatur.

Der Vergleich der *Aktionsstrom*-Veränderungen des Herzens mit den Veränderungen seiner *Muskelfaserbreiten* im Verlaufe fortschreitender Digitalisierung bzw. Hypertrophie zeigt somit folgende gute Übereinstimmung:

1. Die Muskelfasern des normalen gesunden Herzens haben an Basis und Spitze dieselbe Breite (s. Messungen) und entwickeln dasselbe Aktionsstrompotential (S-T des EKG in der O-Linie). Das Überdauern der Erregung der Basisfasern mag noch ein Rest vom jugendlichen Herztyp sein, in dem die Basisfasern breiter sind als die der Spitze (Abb. 7, Kurve X).

2. Muskelfasern vom gesunden digitalisierten Herzen (s. Tierversuche) und vom mäßig hypertrophischen Menschenherzen (Abb. 7, VII) sind an der Spitze breiter als an der Basis der linken Kammer. Zur Zeit von



S-T des EKG, d.h. also zur Zeit der völligen Erregung der Kammern, entwickeln die breiteren Spitzenfasern auch das höhere Aktionsstrompotential und verlagern dadurch die ST-Strecke ins Negative. Außerdem vermindert die Spitzenfaserhypertrophie die Differenz des Erregungsrückganges zwischen Basis und Spitze und flacht dadurch die Amplitude der T-Zacke ab. Während der Dauer der Erregungsausbreitung wirkt sich die alleinige *Spitzenfaserhypertrophie* noch nicht merkbar aus: die Potentiale der Kammeranfangsgruppe bleiben noch unverändert.

3. Bei starker Linkshypertrophie sind die Muskelfasern aller Kammerenteile verbreitert (Abb. 7, I). Während der Erregungsausbreitung erzeugen sie darum höhere Aktionsstrompotentiale (Hochspannungs-Hypertrophie-EKG). Da aber die Hypertrophie der Spitzenfasern weitaus stärker ist als die der Basisfasern, herrscht zur Zeit der Erregung aller Muskelfasern (das ist die Zeit von S—T) eine Potentialdifferenz, die die ST-Strecke verlagert. Die weitere Zunahme der Spitzenfasern hat außerdem dazu geführt, daß beim Erregungsrückgang nun die Erregung der Spitzenfasern die der Basisfasern überdauert.

Der Vergleich der Veränderungen der Muskelfaserbreiten und ihres Aktionsstrompotentials im Verlauf einer Digitalisierung bzw. fortschreitender Hypertrophie läßt also eine direkte Proportionalität zwischen der Muskelfaserbreite und der Höhe ihres Aktionsstroms erkennen.

*Rechtfertigt dieses zeitliche Zusammentreffen von Faserverbreiterung und Aktionsstromerhöhung die Annahme eines Kausalzusammenhanges zwischen beiden?*

Untersuchungen von H. SCHAEFFER, die ein ganz anderes Forschungsgebiet betreffen, führten zu derselben Folgerung. SCHAEFFER untersuchte die Aktionsströme der Herznerven, indem er an zwei Stellen vom Nervenstamm direkt ableitete. Unter anderem untersuchte er auch die Ursache der Amplitudenunterschiede des Aktionsstroms verschiedener Nervenfasern. Zusammenfassend stellt er fest: „Wir dürfen wohl ohne allzuviel unzulässige Theorie annehmen, daß die Höhe der Impulse, die wir am Nerven abgreifen, dem Querschnitt der Faser, in dem diese Impulse laufen, proportional ist“ (H. SCHAEFFER, ERLANGER und GASSER).

Dasselbe Ergebnis wurde aber aus dem Vergleich der EKG- und Muskelfaserveränderungen bei Digitalisierung und fortschreitender Hypertrophie des Herzens abgeleitet. Die Beobachtungen SCHAEFFERS und des Verfassers (WENDT) stützen sich gegenseitig, denn es ist kaum eine allzu weit gespannte Analogie, wenn man derartige Parallelen zwischen dem Aktionsstrom des Muskels und des Nerven für möglich hält. Diese Proportionalität zwischen Faserquerschnitt und Aktionsstromamplitude ist aber eine weitere Bestätigung für die vom Verfasser schon mehrfach

vertretene Ansicht, daß die Phänomene Muskelkontraktion und Aktionsstrom denselben Energiequellen entstammen.

*Über die Bedeutung der unterschiedlichen Querschnittszunahme der Muskelfasern des hypertrophierten Ventrikels an Basis und Spitze.*

Es erhebt sich nun die Frage, welche funktionellen Vorteile eine stärkere Hypertrophie der Spitzenfasern gegenüber einer gleichmäßigen Hypertrophie aller Kammerfasern bietet. Denn es ist doch zumindest auffällig, daß das gesunde normale Herz an Basis und Spitze gleiche Faserbreiten hat, während die Hypertrophie Unterschiede entstehen läßt, obwohl die funktionelle Aufgabe der hypertrophierenden Kammer dieselbe bleibt, nämlich den Blutinhalte in das Ostium arteriosum zu entleeren.

Bei ausgewachsenen normalen Herzkammern sind die Muskelfasern an Basis und Spitze annähernd gleich groß. Dies berechtigt zu der Annahme, daß bei normalen Herzen in jedem Kammerabschnitt annähernd gleiche Kontraktionsarbeit geleistet wird. Unter der (nicht immer zutreffenden) Voraussetzung eines gleichen Verhaltens aller Muskelteile in bezug auf isotonische und isometrische Arbeit kontrahieren sich die Kammerwände gleichmäßig auf den Mittelpunkt des betreffenden Ventrikels (Abb. 9b). Im Kymogramm muß ein solcher Kammerkontraktionstyp in einer gleich großen Bewegung aller Herzrandteile erkenntlich sein (Abb. 9a), im EKG an einer in der Nulllinie verlaufenden ST-Strecke (Abb. 9c). Solch ein Kymogrammtyp ist bekannt (STUMPF-WEBER-WELTZ). Da dieser Kymogrammtyp aber nur bei Erfüllung der genannten Voraussetzungen auftreten kann (gleiche Verteilung der isometrischen und isotonischen Kontraktionsarbeit auf alle Kammerwandteile), wird er seltener zu beobachten sein, als man nach der Häufigkeit gleicher Muskelfasergröße an Basis und Spitze der Kammern erwarten sollte.

In den Herzen von Kindern sind die Fasern der Basismuskulatur größer als die der Spitze. Bei schnell wachsenden Jugendlichen reicht dieser Zustand noch weit über das Pubertätsalter hinaus und kann dann zu Störungen in der Herzfunktion führen. Entspricht nun den größeren Muskelfasern auch der größere Kontraktionsgrad des betreffenden Teils der Kammerwand, so muß sich bei solchen Jugendlichen die Kammerbasis stärker kontrahieren als die Spitzenmuskulatur.

Dieser Kontraktionsunterschied muß gegebenenfalls eine ST-Hebung im EKG (Abb. 10c), kymographisch eine stärkere systolische Pulsation im Basisbereich in Erscheinung treten lassen (Abb. 10a). Andererseits muß eine stärkere Kontraktion der Basisteile der Kammer eine funktionelle Stenose zur Folge haben (Abb. 10b). Diese wird Wirbelbildungen des Blutstroms und dadurch ein funktionelles Herzgeräusch hervorrufen. (Genauerer in Med. Mschr. 1947, S. 478.)

Bei der Hypertrophie des Herzens liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt: Die Muskelfasern im Spitzengebiet sind größer als im Basisbereich. Den Reiz für die Hypertrophie der Muskelzelle bildet eine

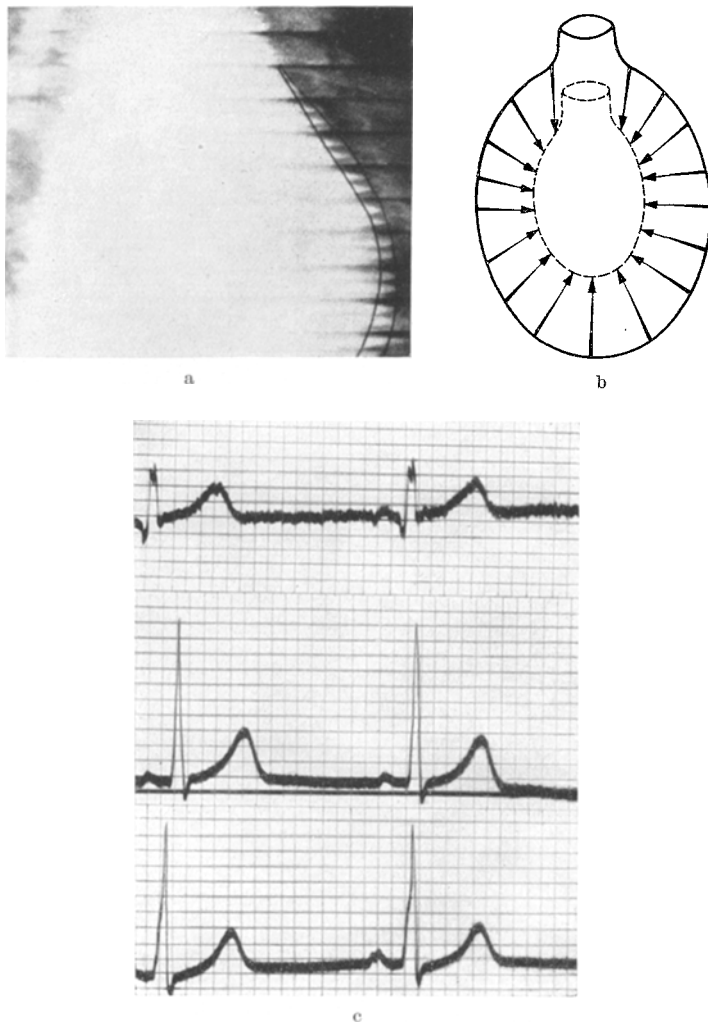


Abb. 9 a—c. a Kymogramm des linken Herzrandes. Gleiche Kontraktionsgröße aller Kammerwandteile (nach STUMPF-WEBER-WELTZ); b Kammerentleerungstyp bei gleich großer und gleichartiger Beteiligung aller Kammerwandteile an der Kontraktion; c die ST-Strecke des EKG verläuft bei diesem Herzfunktionstyp in der Null-Linie.

gesteigerte Belastung. Die Muskelfaserdicke in den verschiedenen Kammerwandteilen muß danach ein Maßstab für die Größe der Kontraktionsarbeit der betreffenden Kammerwandteile sein. Der Kammer-

wandteil, der die größere Kontraktionsarbeit leistet, wird (wenn auch nicht konstant, weil der Muskel isometrische und isotonische

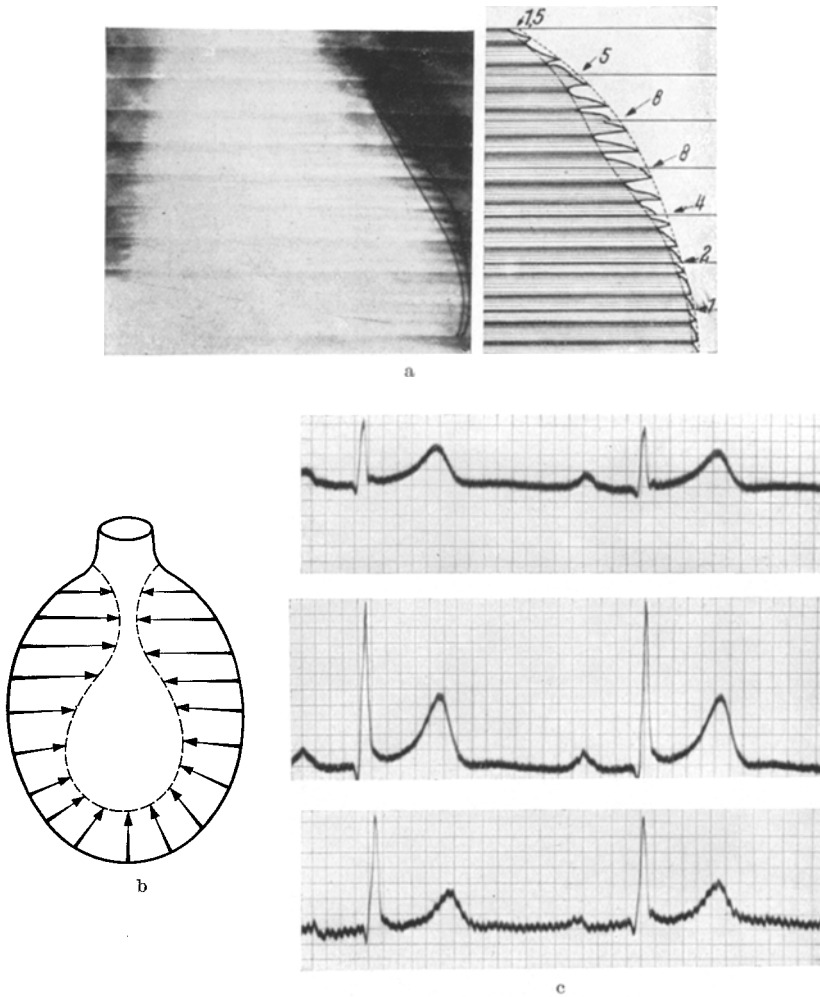


Abb. 10a—c. a Kymogramm des linken Herzrandes. Basaler Kontraktionstyp (nach STUMPF-WEBER-WELTZ). b Basaler Entleerungstyp der Herzkammer (schematisch) (WENDT). Er verursacht funktionelle Stenosenbildung vor dem Ostium arteriosum, diese ein funktionelles systolisches Geräusch. c Die ST-Strecke im EKG ist bei diesem Herzfunktionstyp gehoben (nach WENDT).

Kontraktionsarbeit leisten kann) sich systolisch stärker verkürzen, diastolisch stärker dehnen.

Daher werden im Kymogramm ein apikaler Kontraktionstyp (Abb. 11 a) und bei der Kammerkontraktion ein apikaler Entleerungstyp

(Abb. 11b) auftreten. Diesen morphologisch-histologischen Befunden entsprechen die Einflüsse des hypertrophischen Herzens auf das EKG (L. WENDT): Die ST-Verlagerung im EKG hypertrophischer Herzen

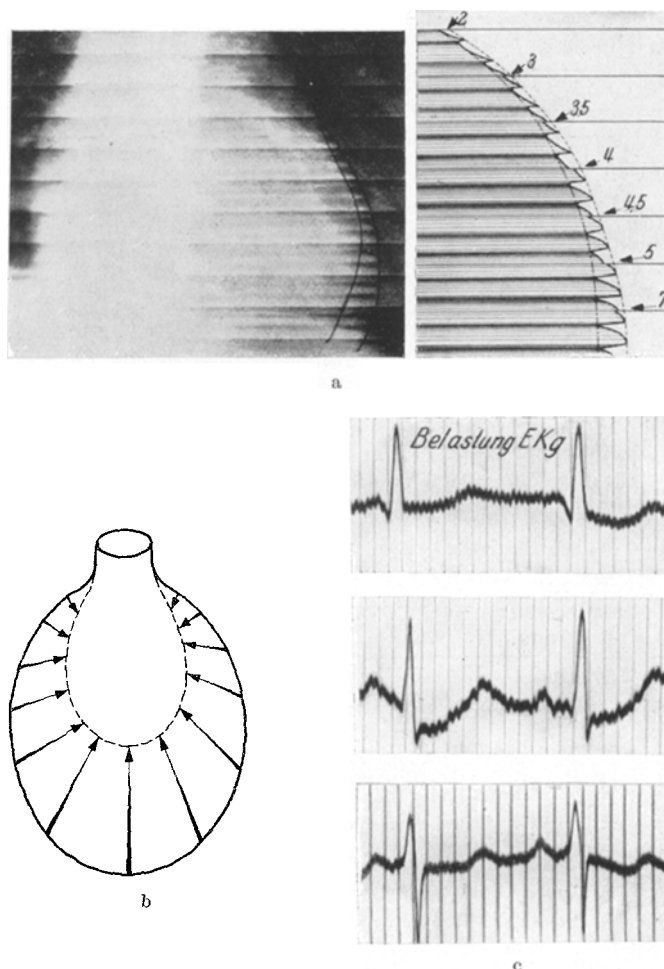


Abb. 11a—c. a Kymogramm des linken Herzrandes. Apikaler Kontraktionstyp (nach STUMPF - WEBER - WELTZ). b Apikaler Entleerungstyp (schematisch) (WENDT). c Die ST-Strecke des EKG ist bei diesem Herzfunktionstyp gesenkt (nach WENDT).

(Abb. 11c) entsteht dadurch, daß die dickeren Muskelfasern des Spitzenbereichs auch ein höheres Potential des Aktionsstromes erzeugen. (Es sei aber darauf hingewiesen, daß die Beziehungen zwischen Kymogrammtyp, Entleerungstyp und EKG-Typ komplizierter sind, als sie an dieser Stelle dargestellt werden können.)

*Über die funktionellen Vorteile des konzentrischen Kontraktionstyps vom gesunden Herzen einerseits und andererseits des exzentrisch-apikalen Kontraktionstyps vom hypertrophischen Herzen.*

Das Herz des Gesunden bevorzugt also den konzentrischen Kontraktionstyp, bei dem alle Muskelfasern etwa die gleiche Arbeit leisten. Das Herz des Kreislaufkranken, das vermehrte Belastungen zu überwinden hat, paßt sich durch Muskelfaserhypertrophie und exzentrischen Entleerungstyp in Richtung auf das Ostium arteriosum der gesteigerten Belastung an. Der Vorzug jedes der beiden Entleerungstypen für den besonderen Zweck ist leicht einzusehen: Das Herz des Kreislaufgesunden hat keine zusätzliche Belastung zu überwinden. Sein Energiegehalt ist groß. Es kann darum ohne Rücksicht auf den Energieverbrauch die größtmögliche Entleerungsgeschwindigkeit anstreben. Diese wird erreicht durch möglichst *schnelle und gleichstarke* Kontraktion *aller* Muskelfasern (d. h. konzentrischer Entleerungstyp und gleiche Faserbreite an Basis und Spitze). Das Hypertrophie-Herz hat aber so große Belastungen zu überwinden, daß es ohne die durch die Hypertrophie zusätzlich gewonnenen Reserveenergien versagen würde. Nur die Hypertrophie ermöglicht ihm die Überwindung der vermehrten Widerstände. Sein Energiegehalt im Vergleich zum Energiebedarf ist begrenzt. Das hypertrophierte Herz muß darum auf Energie-*Einsparung* und höchste Energie-*Ausnutzung* regulieren. Das Entleerungsoptimum unter diesen Bedingungen ist die exzentrische Entleerung auf das Ostium arteriosum zu, bei dem die Spitzenfasern der hypertrophierten Kammern die größte Kontraktionsarbeit leisten und darum auch am stärksten hypertrophieren.

*Wodurch entsteht bei der Digitalisierung der Impuls zur Hypertrophie?*

Nach den Untersuchungen von BOHNENKAMP und v. WEIZSÄCKER, DIETLEN u. a. bildet die vermehrte Dehnung des Muskels den Anreiz zu seiner Hypertrophie. Soweit wir wissen, ist die vermehrte Dehnung nicht nur *ein* Reiz, sondern der *einzig*e adäquate Reiz, der die Hypertrophie auslöst. Wie aber kann die Digitalisierung den Herzmuskel vermehrt dehnen?

Das gesunde Herz leistet eine bestimmte Arbeit bei einer bestimmten mittleren Schlagfrequenz (70/min) und einem bestimmten Schlagvolumen (70 cm<sup>3</sup>). Dieselbe Leistung kann das Herz aber auch auf zwei andere Arten erfüllen:

1. Bei erhöhter Schlagfrequenz und vermindertem Schlagvolumen (das insuffiziente Herz).
2. Bei verminderter Schlagfrequenz und erhöhtem Schlagvolumen.

Im ersteren Fall ist der Sauerstoffverbrauch größer, im zweiten kleiner als bei mittlerer Schlagfrequenz und mittlerem Schlagvolumen (GREMELS).

*Die Digitalisierung nun vermindert die Schlagfrequenz und erhöht das Schlagvolumen des Herzens* (POULSSON, GOTTLIEB und MAGNUS, LILJESTRAND). Diese Veränderung erzeugt eine längere Digitalisierung auch am gesunden Herzen. Auch bei unseren digitalisierten Meerschweinchen verfolgten wir den Eintritt der Digitaliswirkung neben der ST-Senkung vor allem an der zunehmenden Bradykardie.

Die Kreislaufgröße, die das Herz des Meerschweinchens zu bewältigen hatte, war vor der Digitalisierung dieselbe wie während der Digitalisierung. Die Kreislaufgröße der digitalisierten Tiere war nicht größer und nicht kleiner als die der Kontrolltiere. Wenn nun die Kreislaufgröße beider Tiergruppen dieselbe war, wie und wo entstand dann die vermehrte Herzbelastung, die über eine vermehrte Muskelfaserdehnung den Impuls zur Hypertrophie hätte geben können?

Die vermehrte Belastung des Herzens bei den digitalisierten Tieren entstand offenbar durch die zunehmende Bradykardie. Da die Kreislaufgröße bei den digitalisierten Tieren unverändert blieb, die Herzfrequenz aber abnahm, mußte also das Schlagvolumen ansteigen. Vermehrtes Schlagvolumen heißt aber vermehrte diastolische Füllung der Herzkammern, also vermehrte Dehnung der Muskelfasern vor ihrer Kontraktion. Die vermehrte Dehnung während der Diastole aber gibt einerseits den Anreiz zur Hypertrophie der Faser (EYSTER), andererseits zu gesteigerter Energieentwicklung der darauf folgenden Kontraktion (H. REIN).

Die Kontraktionsenergie entsteht nun in der Muskelfaser. Die chemischen Umsetzungen während der Kontraktion werden ins Mechanische übersetzt durch die Anspannung der Muskelfaser bei der Faserverkürzung. Wenn also die digitalisierte Muskelfaser größere Kontraktionsenergie bei der einzelnen Systole erzeugt, so muß sie während der Systole auch vermehrt gespannt sein.

*Die Digitalisierung also erzeugt während der Diastole infolge vermehrter Kammerfüllung eine vermehrte Dehnung, während der Systole infolge Erhöhung der Kontraktionsenergie eine vermehrte Spannung der Muskelfaser.* Es entspricht darum durchaus den Erwartungen, wenn eine Digitalisierung, die zur Bradykardie führt, auch den Impuls zur Muskelfaserhypertrophie entstehen läßt. Dauert dieser Impuls lange genug an, so muß sich die Hypertrophie der Herzmuskelfaser mit experimenteller Sicherheit entwickeln. Die Bestätigung dieser Erwartung sind die am Anfang dieser Arbeit vorgelegten Versuche.

*Über den Einfluß einerseits der Dauerbelastung, andererseits der Digitalisierung auf das Ausmaß der Hypertrophie.*

KUSCHINSKY stellte in Versuchen an Ratten folgendes fest: Durch erschöpfendes Schwimmen bzw. Lauftraining wird bei Ratten eine Herzhypertrophie erzeugt. Durch Injektion von Strophanthin jeweils vor Beginn des Trainings ist es möglich, die Hypertrophie des Herzens gegenüber den unbehandelten aber belasteten Tieren geringer zu halten. KUSCHINSKY schließt daraus, „daß Strophanthin die Leistung des Herzens so verbessert, daß einer Erschöpfung, d. h. relativen Insuffizienz, vorgebeugt wird“.

Wie verhalten sich die Versuchsergebnisse KUSCHINSKYs zu denen der Verfasser?

Nach den Ergebnissen der Verfasser kann die Herzhypertrophie ausgelöst werden 1. durch Dauerbelastung, 2. durch Dauerdigitalisierung. Es wäre darum naheliegend, anzunehmen, daß die Summation beider Reize die Hypertrophie verstärken und beschleunigen sollte. Das ist nach den Versuchen KUSCHINSKYs nun aber offenbar nicht der Fall, denn er fand, daß das Ausmaß der Belastungshypertrophie geringer ist, wenn die Versuchstiere vor der Belastung Strophanthin erhielten.

Wie ist dieser scheinbare Widerspruch zu erklären?

Bei der Dauerbelastung entsteht die vermehrte Muskelfaserdehnung, d. h. also der Impuls zur Hypertrophie, durch die Erschöpfung und relative Insuffizienz der belasteten Herzkammer (KUSCHINSKY).

Bei der Dauerdigitalisierung entsteht die vermehrte Muskelfaserdehnung, d. h. der Impuls zur Hypertrophie durch vermehrte diastolische Füllung der Herzkammer im Verlaufe der zunehmenden Bradykardie.

Es ist leicht einzusehen, daß die myogene Insuffizienzdilatation der überbelasteten Herzkammer einen stärkeren Reiz zur Hypertrophie entwickelt als die vermehrte Kammerfüllung bei tonogener Dilatation des digitalisierten Herzens. Dadurch wird verständlich, daß die Belastungshypertrophie in KUSCHINSKYs Versuchen geringer ist, wenn sie durch Digitalisvorbehandlung das Stadium der myogenen Insuffizienzdilatation nicht durchzumachen hat.

Es kommt je auf eine Muskelfaser eine Capillare. Das gilt für das hypertrophe Herz ebenso wie für das normale (A. J. LINZBACH). Bezogen auf die Volumeinheit bedeutet dies für das hypertrophe Herz eine Abnahme der Capillardichte. Der zunächst stetig zunehmenden Herzkraft bei fortschreitender Hypertrophie wird darum schließlich eine Grenze gesetzt durch das immer größer werdende Mißverhältnis zwischen Muskelmasse und Capillarquerschnitt. Für diesen Grenzwert schuf LINZBACH den Begriff des kritischen Herzgewichtes. LINZBACH konnte nachweisen, daß eine Hypertrophie über diesen Grenzwert



hinaus die Herzkraft nur noch unwesentlich zu erhöhen vermag, weil durch die relative Capillarinsuffizienz die Zufuhr von Energieträgern kaum weiter gesteigert werden kann. Eine Hypertrophie über das kritische Herzgewicht hinaus bringt also keinen Gewinn mehr für den Kreislauf, aber ernste Gefahren für den Herzmuskel (Myokardfibrose und Gefügedilatation nach LINZBACH, Myokardose nach F. WUHRMANN).

*Folgerungen für die Therapie.*

Es ergab sich also:

1. Sowohl Dauerbelastung als auch Digitalisierung wecken einen Regulationsmechanismus (s. Tabelle 1), der mit Herzhypertrophie einhergeht.

2. Wird die Digitalisierung begonnen, bevor die Dauerbelastung einsetzt, so ist das *Ausmaß* der Hypertrophie geringer, als ohne Digitalisvorbehandlung (KUSCHINSKY).

Eine Digitalisvorbehandlung befähigt also das Herz, mit der *geringstmöglichen* Hypertrophie auszukommen, die die Belastung erforderlich macht, während die spontane Belastungshypertrophie merklich über diese Grenze hinausschießt.

Eines der Ziele der Herztherapie besteht aber darin, eine Hypertrophie, wenn sie notwendig wird, möglichst gering zu halten. Die vorgetragenen Versuchsergebnisse fordern also eine prophylaktische, Hypertrophie-erzeugende Digitalisbehandlung einzuleiten, wenn im weiteren Krankheitsverlauf vermehrte Herzbelastung und die Entwicklung einer Herzhypertrophie erwartet werden müssen.

Der therapeutische Vorteil eines solchen frühzeitigen Digitalisierungsbeginns liegt darin, daß 1. das Stadium der Insuffizienzdilatation vermieden, daß 2. das Ausmaß der für die jeweilige Herzbelastung erforderlichen Hypertrophie nicht überschritten und doch schnellstens erreicht und daß dadurch 3. die relative Verminderung der Capillarisation des hypertrophischen Herzmuskels so gering wie möglich gehalten werden kann. Eine solche Digitalishypertrophie entspricht der Aktivitätshypertrophie des gesunden Sportlerherzens.

Aber in jedem Falle ist die Entwicklung einer relativen Coronar- und Capillarinsuffizienz mit dem Auftreten und der Fortentwicklung der Herzhypertrophie schicksalhaft verknüpft, um in extremen Hypertrophieformen in die absolute Gefäßinsuffizienz einzumünden (LINZBACH, DE BRUX, HILL). Die *Geschwindigkeit* dieser tragischen Entwicklung können wir verzögern durch frühzeitigen Digitalisierungsbeginn und optimale Digitalisdosierung. Das *Ausmaß* der Coronar- und Capillarinsuffizienz können wir dadurch so gering wie möglich halten, daß wir die Zufuhr der Stoffe begünstigen, deren Mangel im wesentlichen die katastrophalen Folgen der Gefäßinsuffizienz bedingen:

Sauerstoff und Glucose. Die Sauerstoff- und Glucosezufuhr zur hypertrophischen Muskelzelle wird begünstigt 1. durch Beseitigung auch der geringsten Subsuffizienz in einem der beiden Kreisläufe und Ausschwemmung des pericapillären Ödems durch optimale Digitalisierung und richtige Einstellung der Digitalisdauerdosis, wofür sich dem Verfasser das Pandigal als besonders günstig erwiesen hat, 2. durch Behebung auch geringer Formen von Anämie und 3. durch reichliche Glucosezufuhr. Sie erhöht einerseits die Differenz des Glucosepartialdruckes zwischen Capillarblut und Gewebsflüssigkeit und entfernt bei Verwendung höherprozentiger Dextropurlösungen das pericapilläre Ödem.

Diese 3 Maßnahmen sind neben der Beseitigung der Dysproteinämie zugleich die wertvollsten Hilfen zur Vermeidung einer Myokardose-entwicklung bzw. zu ihrer Behebung.

Daraus ergibt sich die Forderung, daß in allen Fällen, in denen Digitalis bzw. Strophanthin verwendet werden, auch reichlich Glucose zugeführt werden muß. Als ärztliche Erfahrung ist diese Erkenntnis schon sehr alt und wird von jedem Arzt in seiner täglichen Praxis ausgewertet, wenn er sein Digitalis- oder Strophanthinpräparat in Kombination mit dem Dextropur verwendet. Die vorliegenden Untersuchungen bringen lediglich die theoretische Begründung dieser alten ärztlichen Erfahrung und unterstreichen die Wichtigkeit dieser Kombinationsbehandlung.

#### *Zusammenfassung.*

Die weitgehende Übereinstimmung der Wirkungen einer Dauerbelastung mit denen einer protrahierten Digitalisierung auf das Herz wirft die Frage auf, ob es sich in beiden Fällen um dasselbe Regulationsphänomen des Herzens handelt. Dafür wird zunächst untersucht, ob eine Digitalisierung ebenso wie die Dauerbelastung mit einer Herzhypertrophie einhergeht. Es werden Meerschweinchen 3—5 Monate lang mit täglichen, unterschiedlichen Digitalismengen gefüttert. Dabei wird Sorge dafür getragen, daß für die mögliche Entstehung einer Herzhypertrophie kein anderer Impuls als die Digitalisierung wirksam werden kann. Von den Herzen der Versuchstiere werden histologische Schnitte angefertigt und die Breiten von je 50 Muskelfasern an Basis und Spitze der linken Kammer gemessen und mit den Muskelfaserbreiten nicht digitalisierter Kontrolltiere verglichen. Die Meßwerte werden statistisch ausgewertet. Das Ergebnis lautet: Protrahierte Digitalisierung verursacht eine Hypertrophie der Spitzenfasern der linken Herzkammer. Mit gleicher Methodik werden die Muskelfaserbreiten normaler, hypertropher und digitalisierter Menschenherzen untersucht. Die Ergebnisse dieser Messungen lauten: Beim Säugling sind die Muskelfasern der Kammerbasis breiter als die der Kammer-

spitze. Das Herz des gesunden erwachsenen Menschen hat gleiche Muskelfaserbreiten an Basis und Spitze beider Kammern. Die Hypertrophie einer Kammer beginnt an den Muskelfasern der Kammerspitze. Die Basisfasern werden erst bei fortschreitender Hypertrophie breiter. Aber auch dann ist die Breitenzunahme der Spitzenfasern stets größer als die der Basisfasern. Im Anschluß daran werden die Beziehungen zwischen den Muskelfaserbreiten normaler, hypertropher und digitalisierter Herzen und der Höhe ihrer Aktionsstrompotentiale untersucht. Es ergibt sich eine direkte Proportionalität zwischen Muskelfaserbreite und Aktionsstromhöhe. Die Bedeutung dieser unterschiedlichen Muskelfaserbreiten an Kammerbasis und Spitze für die Herzfunktion wird durch Unterschiede im Entleerungsmechanismus der Kammern verschiedener Herztypen erklärt und durch entsprechende Herz-Kymogramme illustriert.

#### Literatur.

- BOHNENKAMP, H.: *Klin. Wschr.* **1929**, 1, 433. — BOROS, B. v.: *Zit. nach v. METZLER*. — DE BRUX, J.: *Ann. Anat. path.* **17**, 270 (1947). — CLOETTA: *Zit. nach WEIZSÄCKER*, *Erg. inn. Med.* **19**, 377 (1921). — DIETLEN, H.: *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, 2006. — EDENS, E.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **208**, 6 (1949). — EYSTER, J. A. E.: *Trans. Assoc. Amer. Physicians* **42**, 15 (1927). — J. Amer. med. Assoc. **91**, 1881 (1928). — FISHER, R. A., and F. YATES: *Statistical tables for biological agricultural and medical research*, 3. Aufl. London-Edinburgh 1949. — GEPPERT, M. P., u. H. SCHAEFFER: *Arch. Kreislaufforschg* **17**, 104 (1951). — GEPPERT, M. P., u. L. WENDT: *Exper. Med. a. Surg.* (im Druck). — HAHN, F.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **192** (1932). — HARE u. WHYNNE: *Zit. nach v. WEIZSÄCKER*, *Erg. inn. Med.* **19**, 377 (1921). — HAYDU, J., u. M. BEZNAK: *Schweiz. med. Wschr.* **1945**, 665. — HERXHEIMER, H.: *Z. klin. Med.* **111**, 376 (1929). — *Klin. Wschr.* **1929**, 1, 402. — HORVATH: *Über die Hypertrophie des Herzens*. Wien 1896. — KIRCH, E.: *Klin. Wschr.* **1930 I**, 769, 817. — *Z. Kreislaufforschg* **28**, 893 (1936). — *Zbl. Path.* **66**, *Erg.-H.* **211** (1937). — *Beitr. path. Anat.* **100**, 354 (1938). — *Arch. Kreislaufforschg* **4**, 1 (1938). — KÖLLER, S.: *Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen*, 2. Aufl. Dresden-Leipzig 1943. — KUSCHINSKY, G.: *Klin. Wschr.* **1947**, Nr 29/30, 543. — *Klin. Wschr.* **1947**, Nr 31/32. — LINZBACH, A.: *Virchows Arch.* **314**, H. 5/6 (1947). — METZLER, A. v.: *Z. Kreislaufforschg* **33**, 341 (1949). — *Arch. Kreislaufforschg* **17**, 56 (1951). — PÁTAU, K.: *Biol. Zbl.* **63**, 152 (1943). — POULSSONS *Lehrbuch der Pharmakologie*. Leipzig 1944. — REIN, H.: *Physiologie des Menschen*. Berlin 1943. — SCHAEFFER, H.: *Theorie und Klinik des Elektrokardiogramms*. Berlin, Göttingen u. Heidelberg 1951. — STUMPF, WEBER u. WELTZ: *Röntgenkymographische Bewegungslehre innerer Organe*. Leipzig 1936. — WEIZSÄCKER, Freih. v.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **1920**, H. 1/2, 133. — *Schweiz. med. Wschr.* **1922**, 291. — WENDT, L.: *Die physikalische Analyse des Elektrokardiogramms vom gesunden und kranken Herzen*. Leipzig: Georg Thieme 1946. — *Die Muskelzelle, ihre Funktion und ihre Regulationen*. Leipzig: Georg Thieme 1946. — *Arch. f. Kreislaufforschg* **8**, 74 (1941); **10**, 142, 154. — *Virchows Arch.* **314**, 294 (1947). — *Med. Mschr.* **1947**, 478; **1948**, 17. — *Abh. dtsh. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl.* **1947**, Nr. 6. — *Fiat Rev.*, II., *Biophys.* **22**. — WUHRMANN, F.: *Schweiz. med. Wschr.* **1950**, 715.

Dozent Dr. LOTHAR WENDT, Frankfurt a. M., Mühlberg-Krankenhaus.