

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg a. d. Lahn
(Direktor: A. J. LINZBACH)

Über das Längenwachstum der Herzmuskelfasern und ihrer Kerne in Beziehung zur Herzdilatation*

Von

ALFRED JOHANNES LINZBACH

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. November 1955)

Die krankhafte Herzerweiterung, die man myogene Dilatation nennt, ist das wichtigste Kennzeichen einer drohenden oder manifesten Herzinsuffizienz. Ihre Entstehung wurde bisher mit morphologischen Methoden kaum bearbeitet. Es liegen hauptsächlich nur die bekannten makroskopischen Untersuchungen von KIRCH^{13, 14} vor.

Die Restblutmengen myogen dilatierter Herzen infolge von Myokarditis oder bei exzentrischer Hypertrophie können bis zu 2 Liter betragen⁶. Es ist deshalb unwahrscheinlich, daß die myogene Dilatation durch eine Überdehnung der Herzmuskelfasern zustande kommt: denn eine Restblutmenge zwischen 1 und 2 Litern würde eine Dehnung der Muskelfasern um das Doppelte ihrer Ausgangslänge voraussetzen.

In einer früheren Untersuchungsreihe²¹ wurde nachgewiesen, daß die Muskelfasern in myogen dilatierten Herzen nicht überdehnt sind, obwohl die Herzen auch in der Totenstarre und im fixierten Zustande hochgradig erweitert waren. Die Länge der Muskelfächer bzw. der Abstand der Z-Membranen der linken Kammer betrug in allen Fällen unabhängig vom Lebensalter und der Weite der Herzhöhlen durchschnittlich 1,4 μ . Im Zusammenhang mit Untersuchungen über das Dickenwachstum²⁰ der Herzmuskelfasern wurde hieraus der Schluß gezogen, daß die myogene Dilatation im Gegensatz zur tonogenen nicht durch Überdehnung sondern durch gleitende Verschiebungen der Muskelfasern innerhalb des Myokards zustande kommt. Die myogene Dilatation ist danach eine Gefügedilatation.

Die bisherigen Untersuchungen lassen aber für die exzentrische Hypertrophie noch die Frage offen, ob oberhalb des kritischen Herzgewichtes von 500 g bzw. des kritischen Kammergewichtes von 200 g außer den Gefügeverschiebungen innerhalb des Myokards noch ein abnormes Längenwachstum der Herzmuskelfasern für die Erweiterung der Ventrikel verantwortlich sein kann. Die Größenordnung der Abstände der Z-Membranen läßt nur eine Beurteilung der Dehnung und nicht der

* Herrn Prof. Dr. med. W. CEELEN in Dankbarkeit zum Geburtstag gewidmet.

Länge der Herzmuskelfasern zu. In den früheren Arbeiten über das Dickenwachstum der Herzmuskelfasern wurde das Längenwachstum der Fasern nur im rechnerischen Ansatz theoretisch berücksichtigt. Die daraus abgeleiteten Aussagen über das harmonische Wachstum der Muskelfasern mit gleichbleibenden Proportionen von Durchmesser zu Länge gelten aber streng genommen nur für das Herzwachstum unterhalb des kritischen Gewichtes, bei dem die Zahl der Muskelfasern und Muskelkerne konstant bleibt^{19, 23, 10}. Da aber oberhalb des kritischen Gewichtes in der Mehrzahl der Fälle eine erhebliche Vermehrung der Muskelfasern und der Muskelkerne sowie der Capillaren zustande kommt^{19, 23, 9, 11}, erhebt sich die Frage, ob oberhalb des kritischen Gewichtes ein abnormes Längenwachstum der Herzmuskelfasern als Ursache der Herzerweiterung neben der Gefügedilatation eine Rolle spielt und ob Unterschiede der Muskelfaserlänge bei konzentrischer und exzentrischer Hypertrophie nachweisbar sind.

Längenmessungen an den Herzmuskelfasern liegen bisher nicht vor, weil vielfach die Meinung vertreten wird, daß sie wegen der syncytialen Anordnung der Muskelfasern im Myokard sinnlos seien.

Methode der Längenmessungen und der Vergleichsrechnungen

In 37 linken menschlichen Herzkammern verschiedener Altersklassen vom 13. Lebenstage bis zum 75. Lebensjahre wurden gemessen.

1. Die Länge von durchschnittlich 170 Herzmuskelkernen je Herzkammer. Aus diesen Längen wurde für jeden Fall *die mittlere Kernlänge* errechnet.

2. Die Abstände der einander zugekehrten Kernpole innerhalb einer Muskelfaser, im folgenden als *Kernabstände* bezeichnet. In jeder Kammer wurden durchschnittlich 125 Abstände gemessen und hieraus der mittlere Kernabstand errechnet.

Die Summe von mittlerer Kernlänge und mittlerem Kernabstand wurde als mittlere Länge eines *kernhaltigen Muskelfasersegmentes* bezeichnet. Diese abgeleitete Größe, die etwa einem Muskelfasersegment zwischen 2 Glanzstreifen entsprechen kann, läßt sich anschaulich konstruieren, indem man an den Polen eines Kernes von mittlerer Länge jeweils die Hälfte der Länge des mittleren Kernabstandes anfügt.

Die Gewichte der untersuchten Herzen liegen zwischen 13,8—1020 g, die Gewichte der nach W. MÜLLER²⁶ seziierten und berechneten linken Herzkammern zwischen 5,8—632 g. In 23 Fällen lag das Gewicht der linken Kammer unterhalb des kritischen Kammergewichtes, in 14 Fällen darüber. Bei den überlasteten Herzen oberhalb der kritischen Gewichtsgrenze handelt es sich um konzentrische und exzentrische Hypertrophien in verschieden starkem Ausmaß, bei Hypertonus mit und ohne Coronarsklerose, bei Klappenfehlern und Endokarditis lenta. In einem Falle bei

einem 22jährigen Manne bestand eine schwere Thyreotoxikose mit einer konzentrischen Hypertrophie der linken Kammer von 207 g.

Zur quantitativen histologischen Untersuchung wurden Gewebestücke von der Grenze des äußeren Drittels aus der Hinterwand der linken Kammer in mittlerer Höhe entnommen. Von diesen Stücken wurden Gefrierschnitte parallel zur Streichrichtung der Muskelfasern in etwa 10μ Dicke angefertigt, die mit Sudan und Hämalun gefärbt und in Glyceringelatine eingedeckt wurden.

Nur ideal parallel getroffene Faserzüge wurden vermessen. Es mußten mindestens 3 Herzmuskelkerne hintereinander in Schnitterichtung vollständig in einer Faser enthalten sein. Kernlängen und Kernabstände wurden mit dem Zeichenapparat auf Papier übertragen und hier vermessen. Bei Säuglingen und Kinderherzen konnte mit Öl-immersion von 90- und 60facher Vergrößerung gearbeitet werden. Bei schwereren Herzkammern mußten wegen zunehmender Längen der Kernabstände schwächere Objektive benutzt werden. Der Kontraktionszustand der Herzen kann als angenähert konstant gelten, bei einem mittleren Abstand der Z-Membranen von $1,4\mu$.

Als rechnerische Vergleichsmethode wurde die allometrische Wachstumsformel benutzt^{16, 12}.

In allgemeiner Schreibweise lautet die Funktion

$$y = b \cdot x^{\alpha}. \quad (1)$$

In logarithmischer Schreibweise:

$$\log y = \log b + \alpha \cdot \log x. \quad (2)$$

In dieser logarithmischen Welt nimmt also die Funktion 1 die Form einer linearen Funktion vom Typ $y = b + \alpha \cdot x$ an und entspricht in einem doppelt logarithmischen Raster einer Geraden.

Die Funktion 1 dient in der Biologie dazu, das Wachstum eines Ganzen (x) mit dem Wachstum seiner Teile (y) zu vergleichen. Der Wert b ist eine Konstante und wird als initialer Wachstumsindex bezeichnet.

Der wesentlichste Faktor ist jedoch der Exponent α , der als allometrische Gleichgewichts- oder Wachstumskonstante bezeichnet wird. Der Wert von α zeigt an, ob z. B. ein Bauelement (y) eines Organes ebenso schnell ($\alpha = 1$), schneller ($\alpha > 1$) oder langsamer ($\alpha < 1$) wächst als das ganze Organ (x).

Wenn die Zellzahl eines Organes während seines Wachstums konstant bleibt und das Wachstum nur durch Vergrößerung der vorhandenen Zellen unter Beibehaltung ihrer Form, die noch so kompliziert sein kann, zustande kommt, so ergeben sich für die einzelnen Organgewichte (x) und ihre Zellen (y) unter Voraussetzung eines konstanten spezifischen Gewichtes folgende Beziehungen (Abb. 1).

$$\text{Zellvolumen} = y = b \cdot x^1. \quad (3)$$

Die Werte liegen im doppelt logarithmischen Raster auf einer Geraden, deren Anstiegswinkel dem Tangens $= 1 = 45^\circ$ entspricht.

Für Zelloberfläche, Zellquerschnittsfläche, Durchmesser oder Radius zum Quadrat $= y_I$ gilt die Beziehung

$$y_I = b_I \cdot x^{0,66}. \quad (4)$$

Die Werte liegen im doppelt logarithmischen Raster auf einer Geraden, deren Anstiegswinkel dem Tangens $0,66 = 33,4^\circ$ entspricht.

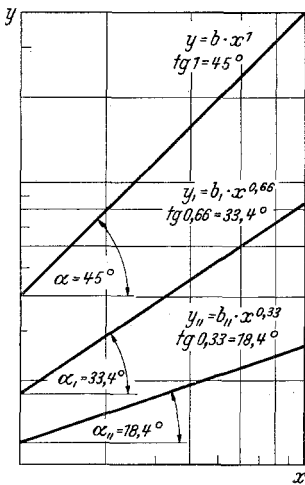


Abb. 1. Erklärung im Text

Für Zelldurchmesser, Zellradius, Zellumfang oder Zellhöhe bei zylindrischen Zellen (z. B. Herzmuskelfasern) $= y_{II}$ gilt die Beziehung

$$y_{II} = b_{II} \cdot x^{0,33}. \quad (5)$$

Die Werte liegen im doppelt logarithmischen Raster auf einer Geraden, deren Anstieg der 3. Wurzel des Organgewichtes proportional ist und dem Tangens $0,33 = 18,4^\circ$ entspricht.

In früheren Untersuchungsreihen wurde bereits nachgewiesen, daß die Herzmuskelfasern unterhalb des kritischen Herzgewichtes weitgehend die Bedingungen der Formel (3) und (4) erfüllen^{20, 24} und deshalb auch mit großer Wahrscheinlichkeit die Bedingungen des Längenwachstums der

Formel (5), da diese in den Voraussetzungen zu Formel (3) und (4) enthalten sind. Da aber die früheren Untersuchungen an Querschnittsmessungen durchgeführt wurden, ergibt sich die Möglichkeit, daß feinere Abweichungen des Längenwachstums der Muskelfasern mit dieser Methode nicht erfaßt wurden, weil die Länge nur der 2. Wurzel des Querschnittes proportional ist.

Sichere Aussagen über das Längenwachstum der Herzmuskelfasern oberhalb des kritischen Herzgewichtes sind also nur durch direkte Längenmessungen möglich. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bereits kleine Abweichungen der Faserlänge sich auf den Inhalt der Kammern bzw. das Restblut ganz wesentlich auswirken können, da das Restblut der 3. Potenz der Faserlänge proportional sein mußte. Eine Faserverlängerung von 10% würde bereits mit einer Vermehrung des Restblutes von 33%, eine Faserverlängerung von 20%, mit einer Restblutvermehrung von etwa 73% einhergehen.

In den Abb. 2 und 4 sind die empirischen Kernlängen, Kernabstände und Segmentlängen als y -Werte zu den theoretisch zu erwartenden

dynamischen Mittelwerten in Beziehung gesetzt, die den jeweiligen Funktionen 6—9 entsprechen.

Die Abweichungen, die Fehler, die Korrelationskoeffizienten, die *t*-Werte (nach STUDENT) und die Differenzen der Mittelwerte wurden dagegen aus statischen Mittelwerten berechnet*. Sie sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Unterschiede, die sich aus der Benutzung der dynamischen und statischen Mittelwerte ergeben würden, sind nur gering.

Ergebnisse der Messungen

a) Die Längen der Herzmuskelkerne unterhalb des kritischen Kammergewichtes

Unterhalb des kritischen Kammergewichtes von 200 g pendeln die Kernlängen (*y*) um einen Mittelwert von etwa $11,5 \mu$, ohne daß ein wesentliches Längenwachstum mit steigendem Kammergewicht (*x*) nachweisbar ist (Abb. 2). Die statistischen Zahlen sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Der Korrelationskoeffizient beträgt nur $0,27 \pm 0,19$. Es besteht somit kein Abhängigkeitsverhältnis zwischen *x* und *y*.

Tabelle 1

	Kammergewicht in Gr. (<i>x</i>)	Statischer Mittelwert (<i>y</i>) in μ	Abweichung σ_x	Fehler des Mittelwertes σ_M	Korrelations- Koeffizient r_{xy}	Differenz des Mittelwertes	<i>t</i> -Wert (nach STUDENT)	Wahrscheinlichkeit
Länge der Herzmuskelkerne	<200 >200	11,48 19,3	$\pm 1,5$ $\pm 4,01$	$\pm 0,32$ $\pm 1,11$	$+0,27 \pm 0,19$ $+0,63 \pm 0,16$	$7,8 \pm 1,16$	6,76	<0,001
Länge der Kernabstände	<200 >200	32,56 66,35	9,66 9,74	$\pm 2,01$ $\pm 2,70$	$+0,926 \pm 0,03$ $+0,74 \pm 0,12$	$32,79 \pm 3,37$	9,73	<0,001
Länge der kernhaltigen Segmente	<200 >200	44,07 84,64	10,44 12,67	$\pm 2,23$ $\pm 3,39$	$+0,895 \pm 0,042$ $+0,77 \pm 0,11$	$40,60 \pm 4,06$	10,0	<0,001

Die Verteilung der Kernlängen ist für die einzelnen Gewichtsklassen in Form punktierter Summenlinien in Abb. 3 wiedergegeben. Die Summenlinien wurden für die einzelnen Gewichtsklassen zeichnerisch ermittelt. Die Kernlängen der Gewichtsklasse 1 (5—15 g) folgen einer sehr steilen S-förmigen Kurve. Bei den nächstfolgenden Gewichtsklassen 2—4 ist ein etwas flacherer Anstieg der Kurven nachzuweisen. Mit zunehmendem Kammergewicht nehmen also nicht nur die bereits großen Kerne weiter an Länge zu sondern gleichzeitig vermehrt sich auch der Anteil der relativ kurzen Kerne um einen geringen Betrag. Hieraus wird verständlich, daß trotz der Längenzunahme der großen Kerne die mittlere Kernlänge angenähert konstant bleibt.

* Die statistischen Berechnungen wurden von Herrn Professor K. SOLTH (Universität Marburg) durchgeführt, dem ich für seine Hilfe herzlich danke.

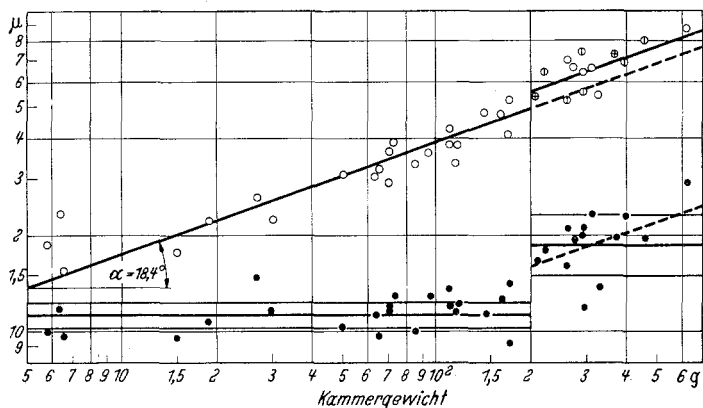


Abb. 2. Längenwachstum der Herzmuskelkerne und der Kernabstände in μ (Ordinate) im Vergleich zum Kammengewicht in Gramm (Abszisse). Doppelt-logarithmisches Koordinatensystem. ● Herzmuskelkerne; ○ Kernabstände (oberhalb Kammengewicht 200 g bei stark exzentrischer Hypertrophie); ⊕ Kernabstände bei konzentrischer Hypertrophie; ⊖ Kernabstände bei leicht exzentrischer Hypertrophie

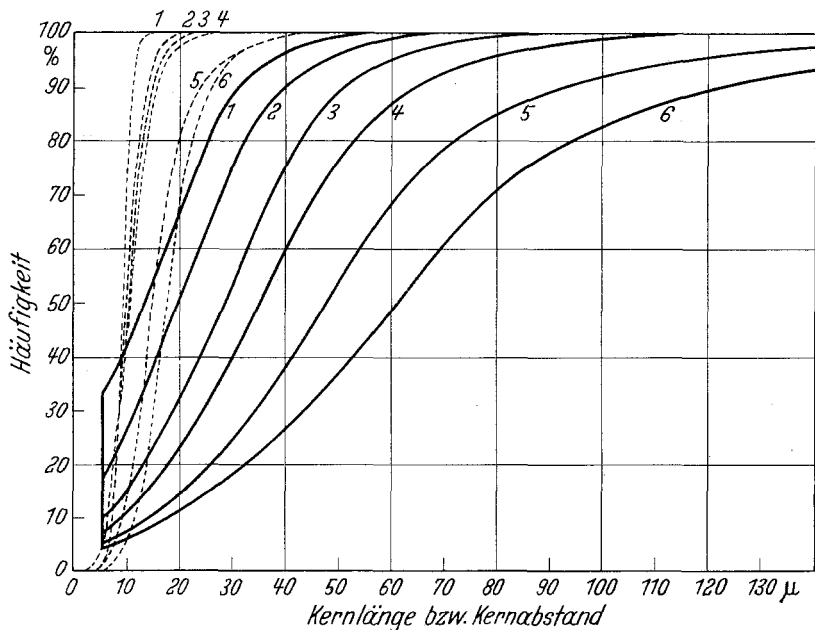


Abb. 3. Summenlinien der Häufigkeitsverteilungen von Kernlängen (-----) und Kernabständen (—) für Kammengewichtsgruppen 1—6. Ordinate: Häufigkeit. Abszisse: Kernlänge bzw. Kernabstand in μ . Gruppe 1 = Kammengewicht 5—15 g (4 Fälle); Gruppe 2 = Kammengewicht 16—50 g (4 Fälle); Gruppe 3 = Kammengewicht 51—100 g (7 Fälle); Gruppe 4 = Kammengewicht 101—200 g (8 Fälle); Gruppe 5 = Kammengewicht 201—300 g (8 Fälle); Gruppe 6 = Kammengewicht 301—632 (6 Fälle)

b) Das Längenwachstum der Herzmuskelkerne oberhalb des kritischen Kammergewichtes

Oberhalb des kritischen Kammergewichtes sind die Kerne erheblich länger als unterhalb des kritischen Gewichtes. Die mittlere Kernlänge für alle Kammern beträgt $19,3 \mu$, die mittlere Abweichung $\pm 4,01$ und der Fehler des Mittelwertes $\pm 1,11$. Die Variabilität ist deutlich größer als unterhalb des kritischen Gewichtes.

Aus den Summenlinien der Verteilung der Kernlängen läßt sich ablesen, daß bis zur Gewichtsklasse 5 (201—300 g) sämtliche Kernlängen am Wachstum teilgenommen haben. Das weitere Längenwachstum zur Gewichtsklasse 6 (301—632 g) kommt hauptsächlich durch das Wachstum der mittleren und kleinen Kerne zustande. Das Einsetzen des Längenwachstums der Kerne oberhalb des kritischen Kammergewichtes erscheint sprunghaft zu erfolgen, da zwischen den Gewichtsklassen 1—4 und 5—6 gewissermaßen ein „saltus incrementi“ nachzuweisen ist.

Der Korrelationskoeffizient zwischen Kammergewicht und Kernlänge beträgt $0,63 \pm 0,16$ und deutet oberhalb des kritischen Gewichtes auf eine gewisse Korrelation zwischen Kammergewicht und Kernlänge hin. In der rechten unteren Hälfte der Abb. 2 ist dieses Verhalten der Kerne durch eine punktierte Gerade mit dem Anstiegswinkel $18,4^\circ$ kenntlich gemacht.

Die Differenz der Mittelwerte der Kernlängen oberhalb und unterhalb des kritischen Gewichtes beträgt $7,81 \pm 1,16$, woraus sich ein t -Wert von 6,76 ergibt, der einer statistischen Sicherung entspricht, die über eine Wahrscheinlichkeit von 0,001 hinausgeht.

c) Das Wachstum der Kernabstände und der kernhaltigen Segmente unterhalb des kritischen Kammergewichtes

Im Gegensatz zu den Kernlängen wachsen die Kernabstände ausgesprochen harmonisch. Im doppelt logarithmischen Koordinatensystem liegen die mittleren Kernabstände mit zunehmendem Kammergewicht auf einer ansteigenden Geraden, deren Anstiegswinkel $\alpha_1 = 18,4^\circ$ ist und deren allometrischer Exponent dem Wert des Tangens von $0,33$ entspricht (Abb. 2). Die Mittelwerte der Kernabstände erfüllen weitgehend die theoretischen Forderungen der Funktion 5. Der mittlere Kernabstand kann daher aus dem Kammergewicht berechnet werden. Die Konstante b hat den Wert 8,35 und die spezielle Funktion zur Berechnung der mittleren Kernabstände in μ (y_{II}) bei verschiedenem Gewicht der linken Kammer (x) lautet:

$$y_{II} = 8,35 \cdot x^{\frac{1}{3}}. \quad (6)$$

Die gesamte Länge des mittleren kernhaltigen Segmentes (y_k) ist dann

$$y_k = y_{II} + \text{mittlere Kernlänge}$$

oder

$$y_k = 8,35 \cdot x^{\frac{1}{3}} + 11,5. \quad (7)$$

Die empirischen Werte der Kernabstände und der mittleren kernhaltigen Segmente sind im Vergleich zu den Funktionen 6 und 7 in der linken Hälfte der Abb. 4 für die Kammern unterhalb des kritischen Kammergewichtes wiedergegeben.

Die ausgezogenen Summenlinien für die Kernabstände der Kammergewichtsklassen 1—4 zeigen ebenfalls weitgehend harmonische Wachstumsverhältnisse (Abb. 3).

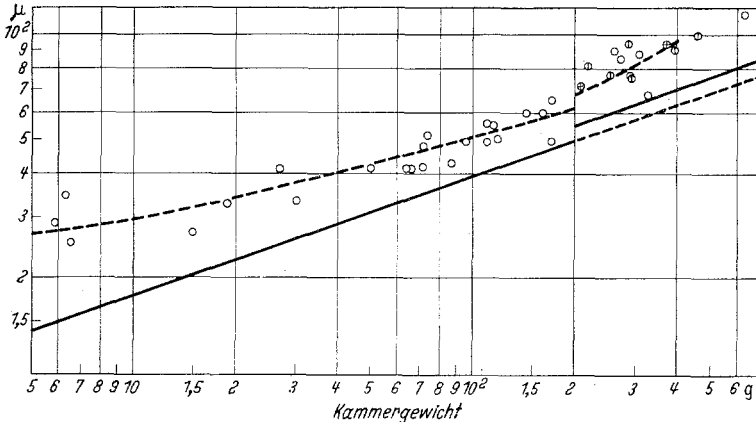


Abb. 4. Längenwachstum der kernhaltigen Herzmuskelsegmente in μ (Ordinate) im Vergleich zum Kammergewicht in Gramm (Abszisse). Doppelt-logarithmisches Koordinatensystem. \circ Segmentlängen (oberhalb Kammergewicht 200 g bei stark exzentrischer Hypertrophie). \oplus Segmentlängen bei konzentrischer Hypertrophie; \odot Segmentlängen bei leicht exzentrischer Hypertrophie

Eine Berechnung ergibt, daß das harmonische Wachstum der Faseranteile zwischen den Kernen derart erfolgt, daß die Längen der kernfreien Segmente dem 3,8fachen des mittleren Faserradius entsprechen. Die mittlere quadratische Abweichung beträgt 0,56, die Schwankungsbreite des Mittelwertes 0,4.

Die hohen Korrelationskoeffizienten (Tabelle 1) von $+0,926 \pm 0,03$ und $0,895 \pm 0,042$ weisen auf ein eindeutiges Abhängigkeitsverhältnis zwischen Kernabstand und Kammergewicht sowie zwischen kernhaltiger Segmentlänge und Kammergewicht hin.

d) Das Wachstum der Kernabstände oberhalb des kritischen Kammergewichtes

Wenn man die Funktion 6, die für die Kernabstände unterhalb des kritischen Kammergewichtes gilt, für die Werte oberhalb des kritischen Gewichtes extrapoliert (s. punktierte Linie in der rechten oberen Hälfte der Abb. 2), so erkennt man, daß die Kernabstände oberhalb des kritischen Gewichtes bis auf 3 Werte alle deutlich höher liegen. Die Berechnung ergibt, daß die Kernabstände in den überlasteten Herzen in der

Regel um 14% länger sind als die Funktion 6 erwarten läßt. Für die Kernabstände oberhalb des kritischen Kammergewichtes ergibt sich daher die Vergleichsfunktion

$$y_{III} = 9,55 \cdot x^{\frac{1}{3}} \quad (8)$$

und für das mittlere kernhaltige Segment y_{kI}

$$y_{kI} = 9,55 \cdot x^{\frac{1}{3}} + 19,3. \quad (9)$$

Die Funktion 8 ist in der rechten Hälfte der Abb. 4 als ausgezogene Linie dargestellt. Darüber befindet sich gestrichelt die Funktion der mittleren kernhaltigen Segmente im Vergleich zu den empirischen Werten. Für die Kernlängen wurde hierbei aber nicht der statische Mittelwert von $19,3 \mu$ wie in Funktion 9 verwertet, sondern ein dynamischer Mittelwert der Kernlänge, der aus der gestrichelten Funktion in der unteren rechten Hälfte der Abb. 2 entnommen wurde.

Die Summenlinien für die Kernabstände in Abb. 3 zeigen für die Gewichtsklassen 5 und 6 einen harmonischen Verlauf.

Aus den hohen Korrelationskoeffizienten ergibt sich für Kernabstände und kernhaltige Segmente ein eindeutiges Abhängigkeitsverhältnis zum Kammergewicht und aus den großen t -Werten eine weitgehende statistische Sicherung der Unterschiede unterhalb und oberhalb des kritischen Gewichtes (Tabelle 1).

Besprechung der Ergebnisse

a) Die Kernlängen unterhalb des kritischen Kammergewichtes

Im Schrifttum liegen nur wenige Angaben über die Längen der Herzmuskelkerne vor. MARCEAU²⁵ gibt für den Menschen einen Durchschnittswert von $12,8 \mu$. SCHIEFFERDECKER³⁰ berichtet über Längenmessungen an 18 menschlichen Herzen im Altersbereich von 1—77 Jahren mit 100—300 Kernmessungen je Fall. Für sämtliche Fälle ergibt sich bei ihm der Mittelwert $12,9 \mu$. Sein Durchschnittswert für 7 Fälle der Altersklasse 1—4 Jahre beträgt $11,65 \mu$ und für 3 Fälle der Altersklasse 22 bis 27 Jahre $11,7 \mu$. Diese Werte entsprechen fast unserem Mittelwert von $11,5 \mu$. Bei seinen anderen Fällen handelt es sich teilweise um kranke Herzen.

Unsere Ergebnisse scheinen zunächst in Widerspruch zu den Angaben von EHRICH und COHN⁴ zu stehen, die bei Hühnern und Kaninchen ein deutliches Längenwachstum der Herzmuskelkerne beschrieben haben. Am Hühnerherzen fanden sie einen Längenzuwachs der Kerne von etwa 10 — 18μ , bei Kaninchen von etwa 12 — 18μ . In der Beschreibung der Meßmethoden teilen die Verfasser jedoch mit, daß sie in den einzelnen Fällen immer nur eine Anzahl der größten Kerne gemessen haben. Vergleichen wir nun ihre Angaben mit unseren eigenen Messungen, so ergibt sich eine weitgehende Übereinstimmung. Beim Menschen schwanken die

Mittelwerte der längsten Kerne, die etwa 10—15 % des gesamten Kollektivs in den einzelnen Fällen ausmachen, ebenso wie bei Huhn und Kaninchen zwischen 12—20 μ . Dies geht eindeutig aus den oberen Anteilen der Verteilungskurven 1—4 der Abb. 3 hervor. Wir können daraus schließen, daß bei diesen Tieren der wahre Mittelwert der Kernlängen sehr wahrscheinlich ebenso groß wie beim Menschen ist. Die elektronenmikroskopischen Messungen von KISCH u. BARDET¹⁵ ergaben an geschrumpften Präparaten von Mäuseherzen einen Mittelwert von 10 μ .

Obwohl die einzelnen Fälle unserer Untersuchungsreihe ebenso wie bei SCHIEFFERDECKER³⁰ eine deutliche Schwankung um den Mittelwert zeigen, kann man jedoch nicht von einem eindeutigen harmonischen Wachstum der mittleren Kernlänge unterhalb des kritischen Kammergewichtes sprechen. In beiden Untersuchungsreihen finden sich Kinder- und Säuglingsherzen, deren Kerne im Mittel fast ebenso lang sind wie beim Erwachsenen. Ein harmonisches Längenwachstum der Herzmuskelkerne würde einen Längenzuwachs erfordern, der der 3. Wurzel des Kammergewichtes entspricht. Nimmt man bei einem Neugeborenen ein Kammergewicht von 5 g mit einer mittleren Kernlänge von 10 μ an, so müßte bei harmonischem Längenwachstum der Kerne die mittlere Kernlänge einer 200 g schweren Kammer 34,2 μ betragen, was nicht angenähert der Fall ist. Die Herzmuskelkerne zeigen somit unterhalb des kritischen Kammergewichtes die Tendenz, eine gewisse mittlere Standardlänge von etwa 11,5 μ beizubehalten. Eine Korrelation zwischen Kammergewicht und Kernlänge ist unterhalb des kritischen Gewichtes nicht nachweisbar. Der Korrelationskoeffizient beträgt nur $+0,27 \pm 0,19$.

Dieses eigentümliche Verhalten der Kernlänge läßt daran denken, daß ihr Längenwachstum durch bestimmte Strukturverhältnisse behindert ist. Vielleicht hängt das mit der festen Verbindung zwischen Kern- und Z-Membranen zusammen^{27,23}.

Die mittlere Länge der Herzmuskelkerne entspricht merkwürdigerweise ziemlich genau der maximalen Länge der teilungsbereiten Skeletmuskelkerne, die von KÖLLIKER^{17,7} mit 11 μ , von ADAMS, DENNY-BROWN und PEARSON¹ mit 12 μ angegeben wird. Nach den Angaben von SCHIEFFERDECKER³¹ schwanken die maximalen Kerngrößen in verschiedenen Skelettmuskeln nur zwischen 12,1 und 15,6 μ .

Von HORT¹⁰ wurde nach der Geburt eine Amitosewelle der Herzmuskelkerne nachgewiesen, die in der Regel im Laufe der ersten 3 Lebensmonate abläuft und zu einer Verdoppelung der gesamten Kernzahl der Herzmuskelkammern führt, die dann während des weiteren Wachstums bis zum kritischen Kammergewicht konstant bleibt²⁴. Es erhebt sich nun die interessante Frage, wie weit sich die nachgeburtliche Amitosewelle, die in ihrem zeitlichen Ablauf eine gewisse Schwankung zeigen kann, auf die Kernlänge des Säuglingsherzen auswirkt. Bei 4 Säuglings-

herzen unserer Untersuchungsreihe im Alter von 13 Tagen bis zu 6 Monaten findet sich eine durchschnittliche Kernlänge von $10,2\mu$. In 3 Fällen waren in 50 % die Kernabstände kleiner als 16μ . Diese kleinen Kernabstände sprechen dafür, daß in diesen Herzen alle Herzmuskelkerne kurz vor der Untersuchung eine quere Amitose durchgemacht haben müssen. Trotzdem beträgt aber die mittlere Kernlänge in diesen 3 Fällen $9,7\mu$. Im 4. Fall bei einem atrophischen Säugling hatten nur etwa 30 % der Kerne die Amitose hinter sich. Hier betrug die mittlere Kernlänge $11,7\mu$. Da außerdem der Prozentsatz der Kerne, die kürzer als 6μ sind, äußerst gering ist (bei Kammergewicht $5,8\text{ g} - 0\%$, $6,3\text{ g} - 0\%$, $6,5\text{ g} - 5\%$, $14\text{ g} - 10\%$) muß man annehmen, daß der Längenzuwachs der Kerne nach der Amitose ziemlich schnell erfolgt. Wahrscheinlich verkürzen sich die Kerne zu einem späteren Zeitpunkt nach der Amitose wieder ein wenig durch stumpfe Abrundung an den Kernpolen. Hierfür könnte die Verschiebung der Summenlinien 2 und 3 im Bereich der kleinen Kerne nach links in Abb. 3 sprechen.

b) Die Kernlängen oberhalb des kritischen Kammergewichtes

Das sprunghafte Längenwachstum der Herzmuskelkerne oberhalb des kritischen Kammergewichtes vom Mittelwert $11,5\mu$ auf $19,3\mu$ deutet auf einen kritischen strukturellen Gleichgewichtszustand der Herzmuskelfasern in diesem Gewichtsbereich hin (vgl. Abb. 2—4). Die ausgesprochene Tendenz der Herzmuskelkerne unterhalb des kritischen Gewichtes eine angenähert konstante Kernlänge von $11,5\mu$ beizubehalten, wird oberhalb des kritischen Gewichtes durchbrochen.

Es erhebt sich nun die Frage, ob zwischen Kernlänge und Kernabstand eine bestimmte quantitative Beziehung besteht, die im Bereich des kritischen Kammergewichtes auf ein kritisches Verhältnis zwischen Kernlänge und Kernabstand hinweisen könnte.

Die Abb. 5 zeigt, daß die relative Kernlänge, ausgedrückt in Prozent der Länge des gesamten kernhaltigen Muskelsegmentes, während des normalen Wachstums immer kleiner wird. Während die Kernlänge im Säuglingsherzen etwa 35—40 % der gesamten Segmentlänge ausmacht, vermindert sich dieser Wert im Laufe des Wachstums und erreicht beim kritischen Kammergewicht den Wert von etwa 20 %. Das heißt, die Kernlänge entspricht hier etwa $\frac{1}{5}$ der Länge des gesamten Segmentes. Im Gegensatz zur Verkleinerung der relativen Kernlänge unterhalb des kritischen Kammergewichtes bleibt die relative Kernlänge oberhalb des kritischen Gewichtes angenähert konstant. Die relative Kernlänge schwankt hier um einen Mittelwert von etwa 22,5 %.

Die kleinen relativen Kernlängen unterhalb des kritischen Kammergewichtes kommen dadurch zustande, daß in diesem Gewichtsbereich die Kernlängen nicht wachsen, während die Kernabstände harmonisch an Länge zunehmen.

Die mehr oder weniger konstante relative Kernlänge oberhalb des kritischen Gewichtes setzt dagegen ein harmonisches Wachstum der Kernlängen und der Kernabstände voraus. Die untere punktierte Gerade der rechten Hälfte der Abb. 2 zeigt, daß dies bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,63 angenähert der Fall ist. Die Unregelmäßigkeiten hängen offenbar damit zusammen, daß in solchen überlasteten Herzen wieder quere Amitosen auftreten können, wodurch einige neue Segmente mit kurzen Kernabständen bei regelrechten Proportionen gebildet werden können.

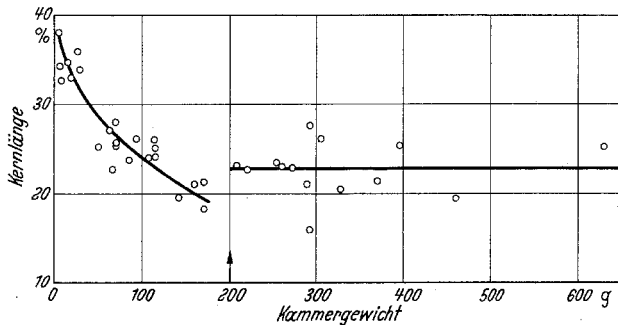


Abb. 5. Kernlängen in Prozent der Länge des kernhaltigen Herzmuskelsegmentes (Ordinate). Kammergewicht in Gramm (Abszisse)

c) Die Kernabstände und die Länge der kernhaltigen Segmente unterhalb des kritischen Kammergewichtes

Aus Abb. 2 und 4 ist ersichtlich, daß das Längenwachstum der Kernabstände und in geringerem Maße auch der kernhaltigen Segmente unterhalb des kritischen Kammergewichtes der Funktion 6 entspricht und harmonisch abläuft. Die hohen Korrelationskoeffizienten (Tabelle 1) sprechen für eine eindeutige Abhängigkeit dieser Längen vom Kammergewicht. Da die Kernlängen unterhalb des kritischen Gewichtes angenähert konstant sind, ist durch diese Messungen der Beweis erbracht, daß das Längenwachstum der Herzmuskelfasern zwischen den Kernen erfolgen muß^{22,10}.

Wie die Einschaltung neuer Muskelfächer vor sich geht, wissen wir nicht. HEIDENHAIN⁸ nahm an, daß das Längenwachstum an den Glanzstreifen stattfindet. Gegen diese Annahme lassen sich wichtige Einwände machen; denn im Säuglingsherzen, also während der Periode des stärksten Längenwachstums, sind die Glanzstreifen spärlich^{18,34}. Ihre Anzahl nimmt erst nach Abschluß des Herzwachstums in den höheren Lebensaltern zu. Es ist also auch durchaus möglich, daß das Längenwachstum der Muskelfasern unmittelbar an den Kernpolen vor sich geht und hier die Einschachtelung neuer Muskelfächer zustande kommt.

d) Die Kernabstände und die Länge der kernhaltigen Segmente oberhalb des kritischen Kammergewichtes

Aus Abb. 2 und 3 geht hervor, daß die Kernabstände und die Längen der kernhaltigen Segmente zwar angenähert einem harmonischen Wachstum entsprechen, aber die Werte oberhalb des kritischen Gewichtes liegen bei den kernhaltigen Segmenten im ganzen um durchschnittlich 23% höher als unterhalb des kritischen Kammergewichtes. Diese mit einem t -Wert von 10,0 gesicherte Acceleration des Längenwachstums der kernhaltigen Segmente oberhalb des kritischen Gewichtes wird gleichzeitig durch das Längenwachstum der Kerne oberhalb der Gewichtsgrenze von 200 g verursacht.

Die Beziehungen zwischen der Länge der Herzmuskelsegmente und der Weite der linken Herzkammer

a) Die Weite der linken Kammer in der physiologischen Wachstumsperiode bis zum normalen Herzgewicht von 300 g bzw. dem Gewicht der linken Kammer von etwa 120 g

Auf Grund unserer Untersuchungen muß man annehmen, daß in diesem Wachstumsabschnitt eine ausgesprochene Korrelation zwischen Herzgewicht und Herzweite und damit zwischen der Länge der Herzmuskelsegmente und der durchschnittlichen Weite der linken Herzkammer besteht. Unter der Annahme, daß die Restblutmenge in diesem Gewichtsbereich dem Schlagvolumen entspricht, ergibt sich ein harmonisches Wachstum der linken Kammer mit einem konstanten Verhältnis von Schlagvolumen zu Restblut zu Kammergewicht wie 1:1:2. Die makroskopischen und mikroskopischen Befunde sprechen dafür, daß das Verhältnis der 3 genannten Größen während der physiologischen Wachstumsperiode konstant bleibt, wenn auch die tatsächliche Größe des Restblutes der linken Kammer im Vergleich zum Schlagvolumen noch nicht genau bekannt ist³.

Bei diesem harmonischen Wachstum würde die Kraftentfaltung der Herzmuskulatur je Flächeneinheit des Muskelquerschnittes bei Annahme eines während der Wachstumsperiode gleichbleibenden mittleren Aortendruckes konstant bleiben. In Wirklichkeit nimmt der Aortendruck aber zu und es ist daher sehr beachtenswert, daß das Längenwachstum der Muskelsegmente unterhalb des kritischen Gewichtes insbesondere bei Kindern tatsächlich gegenüber dem theoretischen harmonischen Wachstum etwas verlangsamt ist, da die Kerne nicht mitwachsen (vgl. Abb. 4).

b) Die physiologische Hypertrophie, das Sporthertz.

Maximales Herzgewicht 500 g, maximales linkes Kammergewicht etwa 200 g

Ein weiteres harmonisches Wachstum der Herzmuskelsegmente bis zu einem Kammergewicht von 200 g würde unter der Voraussetzung,

daß beim Sportherzen das Schlagvolumen in der Ruhe nicht größer als bei einem normalen Erwachsenen ist ^{3, 28, 29}, angenähert zu einer Verdoppelung der Restblutmenge führen. Das Verhältnis Schlagvolumen zu Restblut zu Kammergewicht würde für eine 200 g schwere linke Kammer eines Sportherzens in der Ruhe 1 : 2 : 4 betragen. Hierbei kommt es keineswegs auf die absoluten Zahlen an, sondern es soll nur im Prinzip gezeigt werden, daß eine harmonische physiologische Hypertrophie entsprechend dem Längenwachstum der Herzmuskelsegmente zu einer wesentlichen Vermehrung der Restblutmenge führen muß. Wenn man mit REINDELL und DELIUS³ bereits für die nichthypertrophe linke Kammer ein Verhältnis des Schlagvolumens zu Restblutmenge mit 1:2 veranschlagt, so ergibt sich auf Grund unserer Längenmessungen für das Sportherz, allein unter Berücksichtigung des harmonischen Längenwachstums, ein Verhältnis von 1:4 (!).

Auf Grund dieser Befunde ergibt sich, daß die von REINDELL²⁸ geforderte „regulative Dilatation“ des Sportherzens durchaus als harmonische Hypertrophie gedeutet werden kann, die an sich schon die notwendige Vermehrung der Restblutmenge bei einem Kammergewicht von 200 g voll ausreichend erklärt.

Auch funktionelle Betrachtungen sprechen für diese Deutung. Eine überwiegende Dilatation des Sportherzens würde zu einer relativen Verkleinerung der Querschnittsfläche der Kammermuskulatur führen und damit schon in der Ruhe eine größere Kraftentfaltung je Querschnittseinheit des Herzmuskels bedingen. Nach meinen Berechnungen liegt dagegen die Kraftentfaltung je Querschnittseinheit der Herzmuskulatur bei harmonisch-hypertrophen Sportherzen in der Ruhe tatsächlich unter der des Normalherzens und erreicht beim Sportler die üblichen Durchschnittswerte des nicht trainierten Herzens erst während der Belastung.

c) Die Herzweite oberhalb des kritischen Gewichtes der linken Kammer

Wenn die Weite der Herzhöhlen auch jenseits des kritischen Gewichtes von der Länge der Herzmuskelsegmente abhinge, so ergäben sich schon bei Extrapolation der Funktion 7, die für das harmonische Wachstum unterhalb des kritischen Gewichtes gilt, für die Gewichte oberhalb 200 g sehr große Restblutmengen. Bei der von uns gemachten Annahme eines Verhältnisses zwischen Restblut und Kammergewicht von 1:2 würde eine Kammer von 400 g nach Funktion 7 bereits ein Restblut von 200 cm³ haben. Berücksichtigt man weiterhin, daß die Herzmuskelsegmente oberhalb 200 g durchschnittlich 23% länger sind als der Funktion 7 entspricht, so würde sich bei einer strikten Abhängigkeit von Herzweite und Segmentlänge bei einem Kammergewicht von 400 g bereits eine Restblutmenge von etwa 370 cm³ ergeben.

Die Untersuchungen zeigen aber, daß oberhalb des kritischen Gewichtes keine eindeutige Korrelation zwischen Herzweite und der Länge der Herzmuskelsegmente besteht, sondern nur zwischen dem Kammergewicht und der Segmentlänge.

Bei den untersuchten Fällen oberhalb des kritischen Gewichts handelt es sich teils um konzentrisch, teils leicht, teils stark exzentrisch hypertrophe Herzen. Obwohl die Funktion für die Segmentlängen oberhalb 200 g ein angenähertes harmonisches Wachstum innerhalb der Gruppe der hypertrophen Herzen anzeigt, konnte keine Beziehung der Segmentlängen zur Herzweite nachgewiesen werden. In Abb. 4 sind zwei ganz ausgesprochen konzentrische und einige leicht exzentrische Herzkammern im Vergleich zu den hochgradig exzentrisch-hypertrophen Herzen markiert und es ist ersichtlich, daß keine Abhängigkeit zwischen Segmentlänge und Kammerweite besteht.

Hieraus läßt sich der wichtige Schluß ziehen, daß die Mehrzahl der hypertrophen Herzen sogar kleinere Herzhöhlen besitzt, als die Extrapolation der harmonischen Wachstumsformel für die Segmentlängen erwarten läßt.

Die wichtigste Schlußfolgerung ist aber die, daß bei einer konzentrischen Hypertrophie die Herzmuskelfasern anders zueinander angeordnet sein müssen als in einem normalen Herzen oder bei ausgesprochener exzentrischer Hypertrophie.

Eine konzentrische Hypertrophie mit kleinem Restblut und Muskelfächern von $1,4\mu$ Länge sowie Segmentlängen, die dem Kammergewicht entsprechen, kann nur dadurch zustande kommen, daß die von uns nachgewiesene Vermehrung der Herzmuskelfasern^{19, 23, 9, 11} in Richtung auf die Kammerlichtung zu erfolgt und damit zu ihrer Einengung führt. Bei der konzentrischen Hypertrophie wird also die Kammerlichtung durch ein nach innen gerichtetes Vermehrungswachstum der Muskelfasern mehr und mehr eingeengt, während der äußere Umfang der Kammer kaum zunimmt. Die Schichtzahl der Muskelfasern in der Kammerwand ist somit in konzentrisch-hypertrophen Herzen vermehrt.

Im Gegensatz dazu stehen die ausgesprochen exzentrischen Hypertrophien, deren Restblut bei Abständen der Z-Membranen von $1,4\mu$ höhere Werte erreicht als der Funktion 9 entspricht. Diese Verhältnisse würden der Gefügedilatation entsprechen^{21, 32, 33}.

Hierbei ist zu berücksichtigen, daß ein harmonisches Wachstum allein schon zu relativ weiten Herzhöhlen auch ohne Gefügedilatation führt. In der Mehrzahl der Fälle besteht aber bei exzentrischer Hypertrophie bereits eine manifeste Coronarinsuffizienz im Sinne BÜCHNERS², so daß dilatierende Gefügeverschiebungen innerhalb des Myokards schon sehr bald nachweisbar sind. Das gilt insbesondere für diejenigen Fälle

von exzentrischer Hypertrophie, die sich sekundär aus einer konzentrischen Hypertrophie entwickeln⁵.

Aus diesen Ergebnissen folgt, daß die Arbeitsbedingungen der Herzmuskelfasern in kranken menschlichen Herzen von Fall zu Fall grundsätzlich verschieden sein müssen. Die Insuffizienz des menschlichen Herzens kann deshalb nicht durch eine einfache Übertragung der Ergebnisse kurzfristiger Tierexperimente erklärt werden, die den Inhalt des bekannten FRANK-STRAUB-STARLINGSchen Gesetzes ausmachen.

Zusammenfassung

Es wird nachgewiesen, daß die mittlere Länge der Herzmuskelsegmente angenähert einfach proportional der 3. Wurzel des Kammergewichtes ist. Geringgradige Abweichungen kommen dadurch zustande, daß die Herzmuskelkerne unterhalb des kritischen Gewichtes am harmonischen Längenwachstum nicht teilnehmen. Das Längenwachstum der Muskelfasern findet zwischen den Kernen statt.

Erst jenseits des kritischen Gewichtes nehmen die Muskelkerne wesentlich an Länge zu.

Oberhalb des kritischen Gewichtes sind die Muskelfasersegmente ohne Berücksichtigung der Muskelfaservermehrung durchschnittlich um 23 % länger als das harmonische Wachstum unterhalb des kritischen Gewichtes vermuten läßt.

Unterhalb des kritischen Gewichtes besteht eine Korrelation zwischen Herzweite und Muskelsegmentlänge. Oberhalb des kritischen Gewichtes dagegen nicht.

Der sog. regulativen Dilatation des Sportherzens liegt eine einfache harmonische Hypertrophie zugrunde.

Konzentrisch hypertrophe linke Herzkammern können bei gleich langen Muskelfächern von $1,4\mu$ ebenso lange Muskelsegmente haben wie gleich schwere exzentrische linke Herzkammern.

Die konzentrische Hypertrophie mit geringem Restblut kommt dadurch zustande, daß die Herzhöhle infolge Muskelfaservermehrung mehr und mehr von der nach innen wachsenden Muskulatur ausgefüllt und dadurch eingeengt wird.

Bei manifester Coronarinsuffizienz entsteht eine exzentrische Hypertrophie durch dilatierende Gefügeverschiebungen innerhalb des Myokards.

Die Insuffizienz des menschlichen Herzens kann nicht durch einfache Übertragung des Herzgesetzes erklärt werden, weil die Arbeitsbedingungen der Herzmuskelfasern in kranken menschlichen Herzen von Fall zu Fall grundsätzlich verschieden sind.

Literatur

- ¹ ADAMS, R. D., D. DENNY-BROWN and C. H. PEARSON: Diseases of muscle. New York 1953/54. — ² BÜCHNER, F.: Die Koronarinsuffizienz. Dresden u. Leipzig 1939. — ³ DELIUS, L., u. H. REINDELL: Klin. Wschr. **1949**, 1. — ⁴ EHRICH, W., and A. E. COHN: Amer. J. Anat. **49**, 209 (1931). — ⁵ FRIEDMAN, C. E.: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **257**, 140 (1951). — ⁶ GOLLWITZER-MEIER, K.: Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. (16. Tagg) **1950**, 3. — ⁷ HÄGGQVIST, G.: Herzmuskelgewebe. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 2, Teil.3 Berlin 1931. — ⁸ HEIDENHAIN, M.: Plasma und Zelle, Bd. 2. Jena 1911. — ⁹ HENSCHEL, E.: Virchows Arch. **321**, 283 (1952). — ¹⁰ HORT, W.: Virchows Arch. **323**, 223 (1953). — ¹¹ HORT, W.: Virchows Arch. (im Druck). — ¹² HUXLEY, J. S.: Problems of relative growth. London 1932. — ¹³ KIRCH, E.: Klin. Wschr. **1930**, 223. — ¹⁴ KIRCH, E.: Virchows Arch. **291**, 682 (1933). — ¹⁵ KISCHE, B., and J. H. BARDET: Electron microscopic histology of the heart. New York 1951. — ¹⁶ KLATT, B.: Biol. Zbl. **39**, 406 (1919). — ¹⁷ KÖLLIKER, A.: Z. Zool. **47**, 689 (1888). Zit. nach HÄGGQVIST. — ¹⁸ KÖRNER, F.: Arch. Kreislaufforsch. **1**, 358 (1937). — ¹⁹ LINZBACH, A. J.: Virchows Arch. **314**, 534 (1947). — ²⁰ LINZBACH, A. J.: Virchows Arch. **318**, 575 (1950). — ²¹ LINZBACH, A. J., u. M. LINZBACH: Klin. Wschr. **1951**, 621. — ²² LINZBACH, A. J.: Fortschr. Röntgenstr. **77**, 1 (1952). — ²³ LINZBACH, A. J.: Z. Kreislaufforsch. **41**, 641 (1942). — ²⁴ LINZBACH, A. J.: Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 6, Teil 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955. — ²⁵ MARCEAU, F.: Ann. Sci. natur, VIII. S. Zool. **19**, 191 (1904). Zit. nach HÄGGQVIST. — ²⁶ MÜLLER, W.: Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg u. Leipzig 1883. — ²⁷ PALCZEWSKA, I. v.: Arch. mikrosk. Anat. **75**, 41 (1910). — ²⁸ REINDELL, H., R. WEYLAND, H. KLEPZIG, K. MUSSHOFF u. E. SCHILDGE: Erg. inn. Med., N. F. **5**, 306 (1954). — ²⁹ REINDELL, H., H. KLEPZIG, K. MUSSHOFF u. R. WEYLAND: Dtsch. med. Wschr. **1955**, 540, 744, 758. — ³⁰ SCHIEFFERDECKER, P.: Pflügers Arch. **165**, 499 (1916). — ³¹ SCHIEFFERDECKER, P.: Pflügers Arch. **173**, 265 (1919). — ³² WEITZ, G.: Med. Klin. **1951**, 1031. — ³³ WEITZ, W.: Z. klin. Med. **149**, 240 (1952). — ³⁴ ZSCHIESCHE, E. S., and E. F. STILWELL: Anat. Rec. **60**, 477 (1934).

Prof. Dr. A. J. LINZBACH, Marburg a. d. Lahn,
Pathologisches Institut der Universität