

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf  
(Direktor: Prof. Dr. med. H. MEESSEN)

**Submikroskopische Beiträge  
zur Pathologie der Herzmuskelzelle bei Phosphorvergiftung,  
Hypertrophie, Atrophie und Kaliummangel**

Von

**REINHARD POCHE**

Mit 25 Textabbildungen in 37 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 20. Juli 1957)

Nachdem BEAMS, EVANS, JANEY und BAKER (1949) sowie KISCH (1951) in den Vereinigten Staaten und unabhängig davon LINDNER (1952) in Deutschland über erste elektronenmikroskopische Untersuchungen an Schnittpräparaten vom Herzmuskel berichteten, sind unsere Kenntnisse der Struktur des normalen Herzmuskels wesentlich erweitert worden. Auf die zusammenfassenden Darstellungen von KISCH (1957) und LINDNER (1957a) sei hier verwiesen. Gegenstand dieser Forschungen war hauptsächlich die submikroskopische Morphologie der normalen Herzmuskelzelle und ihrer Organellen sowie das Problem der Zellverbindungen. Die Befunde wurden am Herzmuskel der Seenadel, des Frosches, der Fledermaus, der Maus, des Siebenschläfers, der Ratte, des Meerschweinchens, des Hundes, des Kalbes und am Herzmuskel des Menschen gewonnen. Es konnte festgestellt werden, daß das Herzmuskelgewebe in den Glanzstreifen oder interkalaren Scheiben Zellgrenzen besitzt, morphologisch also kein Syncytium darstellt, sondern sich aus einzelnen Zellen zusammensetzt (VAN BREEMEN 1953, SJÖSTRAND und ANDERSSON 1954, POCHE 1955, LINDNER und POCHE 1955, POCHE und LINDNER 1955, PRICE, WEISS, HATA und SMITH 1955, POCHE 1956b). Auch die spezifische Muskulatur des Reizleitungssystems besitzt Zellgrenzen (POCHE 1956a, MEESSEN 1957, RUSKA 1957, MUIR 1957). Die Herzmuskelzellen sind von einer einfach konturierten Zellmembran, der „Protomembran“, umgeben. Gegen das interstitielle Bindegewebe und den Intercellularraum sind die Herzmuskelzellen durch eine „Exomembran“ begrenzt, die aus der Protomembran, einem elektronenoptisch leeren Spatium und der „Perimembran“ besteht (LINDNER 1957a). Die Perimembran ähnelt einer Basalmembran und kann mit kollagenen Mikrofibrillen in Verbindung stehen; die Exomembran entspricht dem Begriff des Sarkolemma. Die Grenze zwischen 2 Herzmuskelzellen wird nach LINDNER (1957a) als „Mesomembran“ bezeichnet; sie besteht aus den beiden

Protomembranen der aneinandergrenzenden Herzmuskelzellen und einem hellen Spatium. Die Glanzstreifen stellen besondere Mesomembranen dar, die vermöge einer intracellulären Kittsubstanz (POCHE und LINDNER 1955) eine große Festigkeit gegenüber Zugkräften besitzen und die Myofibrillen der einzelnen Herzmuskelzellen zu einem den Zellen übergeordneten System zusammenhalten (LINDNER 1957a). Die Myofibrillen setzen sich aus Subfibrillen oder Myofilamenten zusammen, die auf Querschnitten eine regelmäßige, hexagonale Anordnung erkennen lassen, wie MORGAN, ROZSA, SZENT-GYÖRGYI und WYCKOFF (1950) am Skelettmuskel und HODGE, HUXLEY und SPIRO (1954) am Herzmuskel zeigen konnten. Ebenfalls am Skelettmuskel wurden von HODGE (1955, 1956) und von SJÖSTRAND und ANDERSSON (1956) filamentöse Querbrücken zwischen den Myofilamenten nachgewiesen, die nach HODGE — je nach dem Kontraktionszustand der Myofibrillen — einen Abstand von 250—400 Å besitzen. Das Sarkoplasma enthält neben den Myofibrillen reichlich Cytosomen (Sarkosomen), deren überwiegende Mehrzahl den Mitochondrien anderer Zellen entspricht (KISCH 1951, PALADE 1952a, LINDNER 1954a, 1955). Außerdem wurden in den Herzmuskelzellen Cytosomen beschrieben, die von einer einfachen Membran umgeben sind und einen amorphen Inhalt besitzen (POCHE und LINDNER 1955, LINDNER 1957a), sowie Cytosomen, die sich aus kontrastreichen Granula zusammensetzen und Pigmentkörnern entsprechen (POCHE 1956c, LINDNER 1957a). Ein Sarkoplasmareticulum, das nach PORTER (1956) dem Endoplasmareticulum anderer Zellen (PALADE und PORTER 1954, PALADE 1955a) entspricht, wurde von LINDNER (1957a) für den Herzmuskel beschrieben. Auch KISCH (1957) fand im Herzmuskel verschiedentlich Gebilde, die wir als Anteile des Sarkoplasmareticulums ansehen möchten. LINDNER (1957a) beschreibt im Herzmuskel ein intracelluläres Kanälchensystem, das als Fortsetzung fingerförmiger Einstülpungen der Exomembran gedeutet wird (transversales System), und das wahrscheinlich dem Stofftransport und der Übermittlung von Erregungsimpulsen in das Innere der Herzmuskelzelle dient. Ein Golgi-Apparat, der in anderen Zellen von SJÖSTRAND und HANZON (1954), WEISS (1955a), DALTON und FELIX (1956) u. a. nachgewiesen wurde, konnte von LINDNER (1957a) auch in der Herzmuskelzelle festgestellt werden. Im Grundsarkoplasma der Herzmuskelzelle finden sich kleine Cytogranula oder „small granules“ (PALADE 1955b, LINDNER 1957a). KISCH (1956a, b) sah im Herzmuskel des Meerschweinchens Membranen, die mit feinen Granula besetzt sind und den Ergastoplasmamembranen der Leber (PALADE und SIEKEVITZ 1956) entsprechen dürften. Der Kern der Herzmuskelzelle besitzt eine primäre und eine sekundäre Kernmembran, die gelegentlich durch „Poren“ unterbrochen sind. Das Karyoplasma setzt sich aus kleinen Granula und feinen kurzen Filamenten

zusammen und enthält mehrere Nucleoli, die aus dichten Ansammlungen von kleinen dunklen Granula bestehen (LINDNER 1957a).

Die Kenntnis der normalen submikroskopischen Morphologie des Herzmuskels erlaubt uns, das Verhalten der Herzmuskelzelle unter bestimmten experimentellen Bedingungen zu untersuchen. Da die Zellorganellen, z. B. die Mitochondrien und das Sarkoplasmareticulum, eine besondere Bedeutung für den Zellstoffwechsel besitzen, konzentrierten wir unsere Untersuchungen auf Stoffwechselveränderungen des Myokards, die auch einer Herzinsuffizienz zugrunde liegen können. In der vorliegenden Arbeit haben wir auf Anregung von Herrn Professor MEESEN vier grundlegende Probleme<sup>1</sup> aus der Stoffwechselpathologie des Herzmuskels untersucht: die toxische Verfettung, die Hypertrophie und die Atrophie sowie die Auswirkung des Kaliummangels. Von diesen 4 Problemen konnte aus der menschlichen Pathologie nur die Hypertrophie beigesteuert werden, da die präparativen Bedingungen, die bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen zu fordern sind, nur von bioptischem Material erfüllt werden. Die übrigen Untersuchungen mußten am Tier ausgeführt werden. Wir wählten als Versuchstier die Ratte. Zur Erzielung einer Herzmuskelverfettung wurde der weiße Phosphor benutzt. Die Atrophie des Herzmuskels erzeugten wir durch chronischen Hunger. Der Zustand des Kaliummangels wurde durch Verfütterung einer speziellen Kaliummangeldiät hervorgerufen.

Bei unseren Experimenten haben wir uns nicht auf elektronenmikroskopische Untersuchungen beschränkt, sondern stets auch vergleichende lichtmikroskopische Untersuchungen angestellt. Ein solches Vorgehen erschien uns notwendig, da sich nur so die elektronenmikroskopischen Befunde voll ausdeuten lassen. Als Grundlage für die Auswertung der experimentellen Befunde, speziell am Herzmuskel der Ratte, wurde mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen des normalen Rattenherzens begonnen, deren wichtigste Ergebnisse wir vorausschicken müssen.

#### *Die submikroskopische Morphologie des normalen Rattenherzmuskels*

**Zellmembranen.** Auch die Herzmuskelzelle der Ratte besitzt eine aus Protomembran, Spatium und Perimembran bestehende Exomembran (Sarkolemm). Die Protomembran ist scharf konturiert und etwa 40—50 Å breit. Die Perimembran dagegen ist meistens nicht scharf konturiert und stellt sich als grauer Streifen dar, dessen Breite 200—400 Å, stellenweise auch 500 Å und mehr beträgt. An manchen Stellen können kollagene Mikrofibrillen in die Perimembran einstrahlen. An der Bildung der Glanzstreifen sind nur die Protomembranen beteiligt, die Perimembran zieht über den Glanzstreifen hinweg. Das Spatium der Glanzstreifen ist etwa 60 Å

<sup>1</sup> Zum Problem des Winterschlafes, auf das wir schon an anderer Stelle eingegangen sind (MEESEN 1957, POCHE 1957a, SCHULZ 1957), sind weitere Untersuchungen im Gange.

breit. Die Exomembran zeigt an manchen Stellen fingerförmige Einstülpungen, die sich in Form kleiner Kanälchen oder Tubuli in das Innere der Herzmuskelzelle fortsetzen.

**Sarkoplasma.** Das Sarkoplasma enthält Myofibrillen, Cytosomen (Sarkosomen) und ein sarkoplasmatisches Reticulum. Im Grundsarkoplasma finden sich kleine Cytogramula (PALADE 1955b) mit einem Durchmesser von 100—150 Å. Fetttropfen liegen vereinzelt im Sarkoplasma; sie legen sich eng an das Sarkoplasma- reticulum oder die Mitochondrien an; ihre Größe beträgt durchschnittlich 0,23: 0,16  $\mu$ . Die Myofibrillen sind unterschiedlich breit, ihre Durchmesser schwanken zwischen 0,2 und 1,2  $\mu$ . Breite Myofibrillen können sich in schmale aufspalten. In unseren Präparaten waren die Myofibrillen meistens mehr oder weniger stark kontrahiert. Die Z-Streifen sind gut zu erkennen; ihr Abstand beträgt je nach Kontraktionszustand 0,5—0,7  $\mu$ ; manchmal sind auch die M-Linien zu erkennen. Die Myofibrillen sind aus Subfibrillen oder *Myofilamenten* aufgebaut, die in kontrahiertem Zustand meistens 80—100 Å breit sind und auf Querschnitten ein regelmäßiges hexagonales Muster bilden. Auf Längsschnitten beträgt der Abstand zwischen benachbarten Myofilamenten etwa 90—100 Å. Bei den *Cytosomen* handelt es sich in der Mehrzahl um *Mitochondrien*, die im Herzmuskel in großer Menge vorkommen. Auf Längsschnitten sieht man zwischen 2 Myofibrillen 1 oder auch 2 Reihen von Mitochondrien. Daneben finden sich auch größere Ansammlungen von Mitochondrien, die häufig neben den Kernen oder unter dem Sarkolemm liegen. Die Länge der Mitochondrien beträgt gewöhnlich 0,6—0,7  $\mu$ , ihre Breite 0,3—0,4  $\mu$ , doch kann diese Größe unterschritten oder überschritten werden. Die Mitochondrien besitzen eine sehr feine äußere Doppelmembran und ein regelmäßig — meistens quer zur Längsachse — angeordnetes System von inneren Doppelmembranen (Cristae mitochondriales), die in eine graue Matrix eingebettet sind. Eine innere Doppelmembran besteht aus zwei 30—40 Å breiten dunklen Linien und einem etwa 40—60 Å breiten Spatium. Die Innenmembranen können entweder von dem inneren Blatt der Außenmembran entspringen (PALADE 1952a) oder aber von der Außenmembran unabhängig sein (SJÖSTRAND 1953b). Etwa 10—20% der Mitochondrien enthalten kleine osmiophile Granula (*Mitochondriengranula*) mit einem Durchmesser von 300—500 Å. Einige dieser Granula zeigen eine zentrale Aufhellung. Neben den Mitochondrien findet man vereinzelt *granuläre Cytosomen*, die gewöhnlich eine Länge von 0,5  $\mu$  und eine Breite von 0,3  $\mu$  besitzen und sich aus osmiophilen Granula von variabler Größe zusammensetzen; der mittlere Durchmesser dieser Granula liegt etwa bei 200 Å. Zahlreiche granuläre Cytosomen enthalten Vacuolen mit einem meist wenig elektronendichten, homogenen Inhalt. *Dichte Körper* und *osmiophile Körper* kommen im normalen Rattenherzmuskel nur vereinzelt vor. Die dichten Körper sind rund oder oval und meist 0,2—0,5  $\mu$  groß. Sie bestehen aus einer grauen, feinkörnigen Substanz und können eine einfache Membran besitzen. Manchmal enthalten sie kleine, stark osmiophile Granula oder Ringe. Die osmiophilen Körper sind ähnlich gebaut, enthalten nur mehrere und größere, stark osmiophile Granula, manchmal in Form kleiner schwarzer Kugeln.

**Sarkoplasma- reticulum.** Unter der Protomembran finden sich in unterschiedlicher Häufigkeit rundliche Bläschen von 100—600 Å Durchmesser oder längliche Tubuli von 100 Å Breite und bis zu 1000 Å Länge, die von einer etwa 30 Å breiten Membran umgeben sind. Die Protomembran kann kleine Einstülpungen oder Abschnürungen von der Größe der Bläschen aufweisen. Ähnliche Bläschen oder Tubuli sind im interfibrillären Sarkoplasma oder auch innerhalb von breiten Myofibrillen anzutreffen und bilden dort meistens in der Längsrichtung der Herzmuskelzelle verlaufende Reihen oder Ketten (longitudinales System; LINDNER 1957a). In Höhe der Z-Streifen finden sich stellenweise Anschnitte derartiger Bläschen oder Tubuli, deren Durchmesser auf 700—900 Å, manchmal bis zu 6000 Å, vergrö-

Bert sein können. Manche der in Höhe von Z gelegenen Tubuli besitzen außen eine scharf konturierte Membran und im Innern unscharfe, graue, fädige Strukturen, die sich manchmal ähnlich einer Perimembran an die Innenseite der Membran anlegen. Bei diesen Tubuli handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um Fortsetzungen der fingerförmigen Einstülpungen der Exomembran (transversales System; LINDNER 1957 a). Die Erkennung dieser Strukturen ist dadurch erschwert, daß bei der Ratte die Perimembran ziemlich mangelhaft ausgebildet ist. Ein *Golgi-Apparat* findet sich im Herzmuskel der normalen Ratte nur selten. Er besteht aus kleineren und größeren Vacuolen und agranulären Membranen. *Ergastoplasma-lamellen* wurden in den von uns untersuchten normalen Rattenherzen nicht gefunden.

**Zellkern.** Die Kerne der Herzmuskelzellen sind meist zentral gelegen, finden sich aber nicht selten auch dicht unter dem Sarkolemm. Der Zellkern besitzt eine primäre und eine sekundäre Kernmembran, die je etwa 60 Å breit sind und ein Spatium von 60—120 Å Breite umschließen. „Kernporen“ kommen vereinzelt vor. Das Karyoplasma enthält kleine Granula von 60—100 Å Durchmesser und größere Granula, die 80—100 Å breit und 150—250 Å lang sind, sowie kurze feine Filamente von 50—60 Å Breite. Auf den meisten Anschnitten von Kernen erkennt man 1 oder 2 Nucleoli, die aus dichten Ansammlungen von etwa 100 Å großen Granula bestehen.

**Interstitium.** Zwischen den Herzmuskelzellen finden sich Intercellularspalten, die stellenweise so schmal sein können, daß sich die Perimembranen der benachbarten Herzmuskelzellen berühren. In Intercellularspalten von 1000 Å Breite ab ist oft schon Kollagen nachzuweisen. Größere Intercellularspalten enthalten Bindegewebszellen oder Fortsätze von Bindegewebszellen und Kollagen. Die kollagenen Mikrofibrillen erscheinen auf Querschnitten als runde Scheibchen von 250—350 Å Durchmesser. Die *Blutcapillaren* liegen den Herzmuskelzellen teilweise dicht an, teilweise finden sich zwischen Capillaren und Herzmuskelzellen größere Interzellarräume, die mit Bindegewebe ausgefüllt sind. An den Capillaren findet man häufig Pericyten. Das Endothel ist in den kernfreien Abschnitten etwa 0,1—0,3 μ breit, an einzelnen Stellen kann seine Breite aber auch bis auf 0,03 μ zurückgehen. Die Endothelzellen sind von einer 40—60 Å breiten Zellmembran umgeben, an die sich nach außen hin eine 180—500 Å breite Basalmembran anlegt, die der Perimembran der Herzmuskelzellen ähnelt. Zellgrenzen im Endothel bestehen aus den beiden Zellmembranen der aneinandergrenzenden Zellen und einem 30—60 Å breiten Spatium; eine intra- oder extracelluläre Kittsubstanz ist nicht vorhanden. Die Zellgrenzen verlaufen meist schräg, so daß sich die Endothelzellen dachziegelartig überlappen. Stellenweise senden die Endothelzellen kleine Vorwölbungen oder zungenartige Fortsätze in das Lumen. Häufig sind derartige Fortsätze dort, wo eine Zellgrenze an der inneren Oberfläche des Capillarrohres mündet. Das Cytoplasma der Endothelzellen enthält kleine Bläschen mit einem Durchmesser von 300—500 Å und mehr; die Zellmembran ist an der Außenseite manchmal in Größe dieser Bläschen eingestülpt oder abgeschnürt. Vereinzelt enthält das Cytoplasma der Endothelzellen kleine Mitochondrien.

### Submikroskopische Befunde bei Phosphorvergiftung mit besonderer Berücksichtigung der pathologischen Verfettung<sup>1</sup>

Vergiftungen des Menschen durch elementaren weißen Phosphor sind heute sehr selten geworden. Bei peroraler Einnahme des Giftes können

<sup>1</sup> In einem auf der 41. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie am 10. 4. 57 in Bad Nauheim gehaltenen Vortrag wurde unter anderem zur Frage der pathologischen Herzmuskelverfettung kurz Stellung genommen.

schon 15 mg toxisch (SOLLMANN 1949) und 50—60 mg tödlich (PETRI 1930) wirken. Besonders hohe Dosen führen innerhalb weniger Stunden unter den Zeichen des Herzversagens zum Tode, ohne daß an den Organen pathologisch-anatomische Befunde zu erheben wären (TÜNGEL 1864). Die akute Phosphorvergiftung des Menschen geht gewöhnlich mit schweren gastroenteritischen Erscheinungen einher. Nach einer anfänglichen scheinbaren Besserung des Zustandes tritt der Tod meistens zwischen dem 3. und 6. Tag ein. Bei der Obduktion finden sich häufig ein Ikterus, eine Purpura der Haut und Blutaustritte in den verschiedensten Organen, flüssiges, sehr fetthaltiges Blut, Phosphorgeruch beim Eröffnen der Körperhöhlen und ein frühzeitiges Einsetzen der Autolyse. Histologisch stehen Verfettungen der Leber, des Herzens und der Nieren im Vordergrund. Mit geringerer Regelmäßigkeit werden auch Verfettungen in der Skelettmuskulatur, im Epithel verschiedener Drüsen, im Gefäßendothel und in den Ganglienzellen der Hirnrinde gefunden. In der Leber beginnt die Verfettung in der Läppchenperipherie und schreitet unter starker Beteiligung der Sternzellen zentralwärts fort; sie erreicht ihren Höhepunkt nach etwa 1½ Tagen und kann in eine akute oder subakute Leberzellnekrose übergehen (PETRI 1930). Am Herzen findet man entsprechend der Blutungsbereitschaft zahlreiche kleine subendokardiale oder subepicardiale Blutungen. Das Herzmuskelgewebe zeigt eine mehr oder minder starke diffuse Verfettung. Nach GOEBEL (1894) sind die subendokardialen und subepikardialen Muskelabschnitte am stärksten verfettet.

Wie schon die pathologisch-anatomischen Befunde vermuten lassen, ist der weiße Phosphor ein starkes Stoffwechselgift. Der Phosphor kann sich im Organismus auffallend lange in elementarer Form erhalten und wird langsam zu unterphosphoriger Säure oxydiert (SOLLMANN 1949). Seine Stoffwechselwirkung beruht auf einer Störung der Oxydationsprozesse, der Synthese sowie der Assimilation und Dissimilation. Dabei ist der O<sub>2</sub>-Verbrauch nicht vermindert (HEFFTER 1927). Die Fähigkeit, aus Traubenzucker Glykogen zu bilden, ist gestört (FRANK und ISAAC 1911). Das im Körper vorhandene Glykogen wird rasch abgebaut. Der hohe respiratorische Quotient spricht für einen starken Kohlenhydratverbrauch (HIRZ 1913). Aber auch der Fett- und der Eiweißabbau sind gesteigert (WEBER 1904). Der Gesamtfettgehalt von mit Phosphor vergifteten Tieren nimmt nicht zu (ATHANASIU 1899), sondern kann sogar vermindert sein (WEBER 1904, SHIBATA 1911). Als Ausdruck des verstarkten Gewebsabbaues ist die Stickstoffausscheidung erhöht; sie erfolgt hauptsächlich als Ammoniak, und die Harnstoffausscheidung kann sogar vermindert sein (WEBER 1904, FRANK und ISAAC 1911). Im Blut ist die Alkaliesenz herabgesetzt und der Gehalt an Schwefelsäure und Phosphorsäure sowie besonders der Gehalt an Milchsäure sind erhöht (WEBER

1904). Auch der Fettgehalt des Blutes ist beträchtlich erhöht (MÉNARD 1869, DADDI 1898). Dagegen sind der Fibrinogen- und Prothrombin-gehalt stark herabgesetzt (HEFFTER 1927). Im Blutserum sind die Diastase stark erhöht, die Lipase vermindert, die Proteasen dagegen kaum verändert (SOLLMANN 1949). Im wesentlichen liegt also bei der Phosphor-vergiftung eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels mit Glykogen-schwund und erhöhter Milchsäureproduktion vor. Damit gekoppelt sind ein vermehrter Fettabbau und ein vermehrter, aber unvollständiger Eiweißabbau, die offenbar der zusätzlichen Energiegewinnung dienen. Eine zusammenfassende Darstellung der klinischen, biochemischen und pathologisch-anatomischen Befunde bei der akuten Phosphorvergiftung des Menschen mit einem Bericht über 16 eigene Beobachtungen findet sich bei RUBITSKY und MYERSON (1949).

Die bei der Phosphorvergiftung im Tierversuch zu erhebenden pathologisch-anatomischen Befunde stimmen weitgehend mit denen aus der menschlichen Pathologie überein. Von den zahlreichen experimentel- len Untersuchungen seien die hervorgehoben, die sich mit der Patho- genese der Organverfettungen befassen. AZZI (1914a, b) vermutete auf Grund von Versuchen am Frosch, daß die Fetttröpfchen aus den Mitochondrien entstünden. LEISINGER (1864) hatte jedoch bei Hühnern, die an einer Phosphorvergiftung gestorben waren, eine Leberverfettung nur bei fetten Tieren, nicht aber bei mageren Tieren feststellen können. Später vertrat dann LEBEDEFF (1883) die Ansicht, daß das Fett aus den Fettdepots des Körpers auf dem Blutwege in die Leber transportiert werde. Durch Verfütterung von Fett, das vorher mit Sudanfarbstoff angefärbt worden war, konnte bei mit Phosphor vergifteten weißen Mäusen der Antransport des Fettes und die Einlagerung in die Leber-zellen nachgewiesen werden (MEESSEN 1952). Dieser Antransport von Fett gilt nach den Untersuchungen von ROSENFIELD (1901), LEICK und WINCKLER (1902), DIBLE (1934) sowie von DIBLE und GERRARD (1938) auch für den Herzmuskel. Die Verfettung des Herzmuskels bei der Phosphorvergiftung beruht also im wesentlichen nicht auf einer Fett- phanerose, sondern auf einer Fettinfiltration.

#### *Material und Methode*

26 erwachsene weiße Ratten von 170—250 g Körpergewicht erhielten eine ein-malige Injektion von 0,5—3,0 cm<sup>3</sup> einer 1%igen Lösung von weißem Phosphor in Erdnußöl unter die Haut. Bei dieser Dosierung starben die meisten Tiere etwa 10—18 Std nach der Injektion, darunter alle die, die 2 und 3 cm<sup>3</sup> Phosphoröl be-kommen hatten. Als Grenzdosis, die von einigen Tieren überlebt wurde, konnte bei subkutaner Applikation die Menge von 0,5—1,0 cm<sup>3</sup> Phosphoröl gelten. Angaben über die Versuche — Gewicht der Tiere, Dosis von Phosphoröl und Überlebenszeit — sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Von den gestorbenen Tieren wurden möglichst bald nach dem Tode Herzmuskel, Leber und Nieren zur histologischen Unter-suchung in 10%igem kaltem Formalin fixiert. Die anderen Tiere wurden 2 $\frac{1}{2}$ , 5, 10

und 24 Std und 5 und 10 Tage nach der Injektion getötet. In Äthernarkose wurde der Thorax eröffnet und das schlagende Herz möglichst schnell herausgenommen. Kleine Herzmuskelstücke von etwa 1 mm Kantenlänge wurden sofort in eine 1%ige, gepufferte, isotonische Osmiumtetroxydlösung (SJÖSTRAND 1953a) gebracht. Nach 2—4stündiger Fixierungsdauer wurden die Stückchen kurz in Aqua bidest. gewaschen, in dem Tropftrichter nach BERNHARD (1955) entwässert und in Butylmethacrylat (NEWMAN, BORYSKO und SWERDLOW 1949) eingebettet. Das Methacrylat war bei 80—90° C vorpolymerisiert, bis es eine sirupartige Konsistenz aufwies. Die weitere Polymerisation erfolgte im Brutschrank bei 65° C über 72 Std.

Als Katalysator benutzten wir Dichlorbenzoylperoxyd in einer Konzentration von 1,0 oder 0,5%. Die Dünnschnitte wurden auf dem Ultramikrotom nach PORTER und BLUM (1953) mit Glasmessern angefertigt. Die Untersuchung erfolgte mit dem Siemens-Elektronenmikroskop UM 100 bei einer Strahlspannung von 80 kV.

Von einigen Tieren wurde lebensfrisch in Formalin fixiertes Herzmuskelgewebe mit 1%iger Osmiumtetroxydlösung nach SJÖSTRAND nachbehandelt, in Butylmethacrylat eingebettet und mit dem Elektronenmikroskop untersucht. Um einen indirekten Fettnachweis führen zu können, wurde bei diesem Material zwischen der Fixierung in Formalin und der Behandlung mit Osmium eine 2stündige Entfettung in Petroläther eingeschaltet.

Zur lichtmikroskopischen Untersuchung wurden Herzmuskel, Leber

und Nieren in kaltem, 10%igem Formalin fixiert und anschließend Gefrierschnitte und vom Herzmuskel auch Paraffinschnitte angefertigt. Kaltes Formalin (Kühlschranktemperatur etwa 5° C) wurde deshalb benutzt, weil bei niedriger Umgebungstemperatur die Diffusion des Glykogens geringer ist als bei Zimmertemperatur (ROULET 1948, GOMORI 1952). Die Gefrierschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und mit Hämatoxylin-Sudan gefärbt, außerdem wurde am Herzmuskel die Einschlußfärbung mit Weinstainsäure-Kresylechtviolett nach FEYTER (1946) vorgenommen. An den Paraffinschnitten des Herzmuskels wurden folgende Färbungen

Tabelle 1

Ratte Nr.	Gewicht in g	Phosphoröl s. c. cm <sup>3</sup>	Überlebenszeit	Todesart
5	192	1	10—18 Std	spontan
6	185	1		
7	181	1	10 Tage	getötet
8	182	2		
9	187	2		
10	192	2		
11	196	3	10—18 Std	spontan
12	186	3		
13	194	3		
14	184	3		
15	186	0,5	20 Std	
16	192	0,5		spontan
17	230	0,5	10—18 Std	
18	255	0,5	5 Tage	
19	240	0,5		getötet
20	255	0,5	10—18 Std	
21	170	0,5		spontan
22	210	0,5	3 Tage	
23	205	1	5 Std	
24	191	1	2 Std	getötet
25	187	0,5	10 Std	
28	220	1	20—22 Std	spontan
29	196	1		
30	206	1	24 Std	getötet
31	230	1	20—22 Std	spontan

ausgeführt: Hämatoxylin-Eosin, Eisenhämatoxylin-van Gieson-Elastica, Azanfärbung, Carminfärbung nach BEST, Turnbullblaureaktion und Kernechtrot-Sudanschwarz.

### Befunde

**Spontan gestorbene Tiere.** Etwa 5—10 Std nach der Phosphorinjektion machten die meisten Tiere einen kranken Eindruck. Es trat eine Gastroenteritis mit schweren Durchfällen auf, und das Fell wurde struppig. Bei der Sektion fanden sich kleinfleckige Blutungen in den Organen, vor allem in den Lungen, und feinste Blutpunkte auf dem Epikard. Bei allen Herzen war der linke Ventrikel kräftig zusammengezogen, der linke Vorhof aber mäßig erweitert. Das rechte Herz war stark erweitert und prall mit Blut gefüllt. Die Bauchorgane zeigten eine akute Blutüberfüllung.

Zur histologischen Untersuchung des Herzens, der Leber und der Nieren wurden die Tiere ihrer Überlebenszeit nach in Gruppen zusammengefaßt: Gruppe I = Überlebenszeit 10—18 Std, Gruppe II = Überlebenszeit 20—22 Std, Gruppe III = Überlebenszeit 3—5 Tage. Der Herzmuskel aller Tiere zeigte bei höherer Vergrößerung und stärkerer Abblendung eine feinkörnige Beschaffenheit des Sarkoplasmas, am deutlichsten 20—24 Std nach der Phosphorinjektion. Bei allen Tieren waren die Reaktionen auf Eisen und Glykogen negativ, und bei der Färbung mit Sudanschwarz am Paraffinschnitt fanden sich ganz selten kleinste schwarze Granula neben den Kernpolen der Herzmuskelzellen.

10—18 Std nach der Phosphorinjektion (Gruppe I, 12 Ratten) waren im Herzmuskel eine deutliche Blutüberfüllung der Capillaren und der kleinen Venen sowie kleine Blutaustritte nachzuweisen, am stärksten subepikardial. Die Fettreaktion mit Sudan III war bei 4 Tieren negativ. Bei den übrigen Tieren waren an einigen wenigen Stellen unter dem Epikard oder dem Endokard die Herzmuskelzellen mit einzelnen feinsten sudanophilen Körnchen schütter bestäubt. Bei 8 Tieren fanden sich ganz vereinzelt Herzmuskelfasern mit eigentlich homogenisierten Segmenten, die stärker eosinophil waren als das übrige Herzmuskelgewebe. Zwei Tiere ließen ganz vereinzelt umschriebene Fasernekrosen mit histiocytärer und leukocytärer Infiltration erkennen. In der Leber waren die Sinusoide blutreich. Bei 3 Tieren fand sich eine mäßige, bei 9 Tieren eine mittelschwere bis schwere, mittel- bis großtropfige Verfettung der Leberzellen; stets war die Läppchenperipherie stärker erfaßt als die zentralen Läppchenabschnitte. Die Sternzellen ließen keine Verfettung erkennen. Sechs Tiere zeigten Leberzellen mit leicht geschrumpften Kernen, die durch grobbröckeliges Chromatin und eine hyperchromatische, eigentlich knitterig eingedellte Kerumembran ausgezeichnet waren. Neben diesen Anfängen einer Kernpyknose waren bei 5 Tieren vereinzelt kleinfleckige Leberzellnekrosen mit histiocytärer und geringer leukocytärer Infiltration nachzuweisen. In den Nieren war eine Hyperämie der Capillaren und der kleinen Venen mit fleckförmigen und streifigen Stasen, besonders im Bereich der Rinden-Mark-Grenze und im Mark, zu sehen. Die proximalen gewundenen Harnkanälchen enthielten wolkige oder homogene Eiweißmassen; ihr Epithel war bei den einzelnen Tieren teils fettfrei, teils zeigte es unterschiedliche Grade der Verfettung. Die geraden Harnkanälchen im Mark zeigten manchmal Epithelzellen mit einem homogenen, stark eosinophilen Cytoplasma und kleinen dunklen Kernen entsprechend einer beginnenden Pyknose.

20—22 Std nach der Phosphorinjektion (Gruppe II, 5 Ratten) zeigte der Herzmuskel bei 2 Tieren eine mäßige, aber deutliche diffuse, staubförmige bis feintropfige Verfettung. Beginnende Herzmuskelfasernekrosen fanden sich bei 2 Tieren, vereinzelte manifeste Fasernekrosen mit histiocytärer Infiltration bei 1 Tier. Die Leber zeigte bei allen Tieren eine mittelgradige bis schwere diffuse Verfettung der Leberzellen mit besonderer Betonung der Läppchenperipherie und ohne Beteiligung

der Sternzellen. Außerdem fanden sich bei allen 5 Tieren beginnende Kernpyknosen und bei 4 Tieren kleine herdförmige Nekrosen der Leberzellen mit histiocytärer Infiltration und einzelnen Leukocyten. In den *Nieren* fanden sich bei allen 5 Tieren zahlreiche gerade Harnkanälchen mit Kernpyknosen. Im übrigen stimmten die Befunde mit denen aus Gruppe I überein.

*3—5 Tage nach der Phosphorinjektion* (Gruppe III, 2 Ratten) fand sich im *Herzen* keine wesentliche Blutüberfüllung der Capillaren und der kleinen Venen mehr, abgesehen von einzelnen kleinen subepikardialen Blutgefäßen. Beide Tiere zeigten vereinzelt kleine Herzmuskelfasernekrosen mit histiocytärem Abbau und einzelnen Leukocyten. Eine Verfettung der Herzmuskelzellen war nicht nachzuweisen. In der *Leber* waren die Sinusoide noch blutreich und enthielten etwas vermehrt Leukocyten. Die Leberzellen zeigten eine schwere diffuse, mittel- bis großtropfige Verfettung mit besonderer Betonung der Läppchenperipherie und ohne Beteiligung der Sternzellen. Im Leberparenchym fanden sich — vorwiegend in den peripheren Läppchenabschnitten — einige kleine herdförmige Leberzellnekrosen, dagegen keine Leberzellen mit beginnenden Kernpyknosen. In den *Nieren* entsprachen die Befunde weitgehend denen der Gruppe II.

**Getötete Tiere.** Von den Tieren, die  $2\frac{1}{2}$ , 5, 10 und 24 Std sowie 5 und 10 Tage nach der Phosphorinjektion getötet worden waren, wurden Herzmuskel, Leber und Nieren lichtmikroskopisch und der Herzmuskel elektronenmikroskopisch untersucht.

*Lichtmikroskopische Untersuchungen.* Der *Herzmuskel* zeigte von der 2. Stunde nach der Phosphorinjektion ab eine zunehmende Hyperämie der Capillaren und der kleinen Venen, die ihren stärksten Grad nach 24 Std erreichte und am 5. und 10. Tag schon wieder merklich abgenommen hatte. Von der 10. Stunde ab fanden sich im Herzmuskel kleine Blutungen. Bei allen Tieren zeigte das Sarkoplasma bei hoher Vergrößerung und starker Abblendung eine feinkörnige Beschaffenheit. Dieser Befund war am deutlichsten nach 24 Std und am wenigsten ausgeprägt nach 10 Tagen. Bis zur 10. Stunde nach der Phosphorinjektion war die Fettreaktion mit Sudan III negativ, nach 24 Std dagegen zeigte der Herzmuskel eine diffuse staubförmige bis feintropfige Verfettung, besonders in den subepikardialen und subendokardialen Abschnitten des linken Ventrikels und im rechten Ventrikel. 5 und 10 Tage nach der Phosphorinjektion war lichtmikroskopisch keine Verfettung mehr nachzuweisen. Nach 24 Std fanden sich einzelne Herzmuskelfasern mit homogenisierten und stark eosinophilen Abschnitten, und nach 5 Tagen waren vereinzelt kleine Herzmuskelfasernekrosen mit histiocytärer Infiltration nachzuweisen. Übereinstimmend waren bei allen Tieren die Turnbullblaureaktion und die Bestsche Carmintärbung negativ. Bei der Sudanschwarzfärbung am Paraffinschnitt fanden sich nur ganz selten einzelne schwarze Körnchen neben den Kernpolen. Die *Leber* zeigte  $2\frac{1}{2}$ , 5 und 10 Std nach der Phosphorinjektion eine leichte und nach 24 Std, 5 und 10 Tagen eine mittelschwere diffuse Verfettung, die in der Läppchenperipherie stärker ausgeprägt war als in den Läppchenzentren. Die Sternzellen waren nicht wesentlich verfettet. In den *Nieren* fanden sich von der 10. Stunde ab eine herdförmige Hyperämie und Stasen der peritubulären Blutcapillaren im Bereich der Rinden-Mark-Grenze. Das Epithel der Harnkanälchen war nicht oder aber nur angedeutet verfettet. Kernpyknosen oder Nekrosen im Epithel der Harnkanälchen waren nicht nachzuweisen.

*Elektronenmikroskopische Untersuchungen.*  $2\frac{1}{2}$  Std nach der Phosphorinjektion bietet vor allem der an Querschnitten untersuchte *Herzmuskel* ein feinvacuoläres Bild, das durch die Weite des *Sarkoplasmareticulums*

bedingt ist. Sowohl das transversale und longitudinale System als auch die unmittelbar unter dem Sarkolemm gelegenen Anteile sind wesentlich weiter gestellt als im normalen Rattenherzmuskel (Abb. 1). Die Tubuli des transversalen Systems messen 0,2—0,6  $\mu$ , d. h. ihre Weite liegt an der oberen Grenze der Norm. Sie enthalten manchmal etwas schlierenartiges, wenig elektronendichtes Material, das sich stellenweise — ähnlich einer Perimembran — an die Innenseite der Membran anlegt, und ferner geringe Osmiumniederschläge in Form feinster schwarzer Pünktchen (Abb. 1). Die Anteile des longitudinalen Systems und die subsarkolemmalen Bläschen sind erheblich weiter als normal und messen durchschnittlich 600—800 Å, manchmal bis zu 1500 Å. Zahlreiche *Mitochondrien* zeigen eine geringgradige Schwellung. Ihre Größe hat etwas zugenommen und liegt bei 0,8—1,2 : 0,4—0,8  $\mu$ . Die sonst so regelmäßige Anordnung der Innenmembranen ist teilweise verloren gegangen, und manchmal sind die Innenmembranen auch leicht fragmentiert. Die Matrix zeigt kleine fleckförmige oder vacuolare Aufhellungen. Mitochondriengranula finden sich nur ganz vereinzelt. *Fetttropfen* sind etwa 7mal häufiger anzutreffen als im Herzmuskel von normalen Kontrolltieren; sie liegen als rundliche, ovale oder unregelmäßig klecksartige, homogene, stark osmiophile Gebilde frei im Sarkoplasma. Besonders auf Querschnitten erkennt man immer wieder, daß die Fetttropfen stets neben Elementen des Sarkoplasmareticulums liegen oder eng an die Mitochondrien angeschmiegt sind, so daß sie diese manchmal eindellen. Sie sind meistens gegen die Membranen des Sarkoplasmareticulums und die Mitochondrien scharf abgesetzt, lassen sich aber an einigen Stellen von den Außenmembranen der Mitochondrien nicht klar abgrenzen (Abb. 1). Vereinzelt findet man auch Fett unmittelbar unter dem Sarkolemm. Die Fetttropfen besitzen keine Membran, in ihren Randbezirken können sie in wechselnder Dichte Osmiumniederschläge in Form kleinster schwarzer Pünktchen enthalten. Gegenüber normalen Kontrolltieren sind die Fetttröpfchen nicht nur zahlreicher, sondern auch größer geworden. Sie messen durchschnittlich 0,31 : 0,2  $\mu$ , während sie beim Normaltier 0,23 : 0,16  $\mu$  groß sind. Das Sarkoplasma ist, besonders unter dem Sarkolemm, stellenweise etwas vacuolär. Die feinen Granula des Grundcytoplasmas sind selten; man findet sie vor allem in der Umgebung von leicht geschwollenen Mitochondrien; ihre Größe beträgt dort etwa 130—160 Å. *Zellmembranen*, *Myofibrillen* und *Kerne* der Herzmuskelzellen sowie die *interstitiellen Blutcapillaren* sind unverändert.

5 Std nach der *Phosphorinjektion* entspricht das submikroskopische Bild des Herzmuskels im allgemeinen dem nach 2½ Std. Abweichende Befunde sind nur an den *Mitochondrien* zu erkennen. Diese zeigen eine Neigung zur Konglomeratbildung, und ihre Innenmembranen sind etwas

häufiger fragmentiert. Die Dicke der Membranen kann zunehmen und statt 30—40 Å im normalen Rattenherzen stellenweise eine Breite von 60—80 Å erreichen. Außerdem enthalten die nur wenig geschwollenen

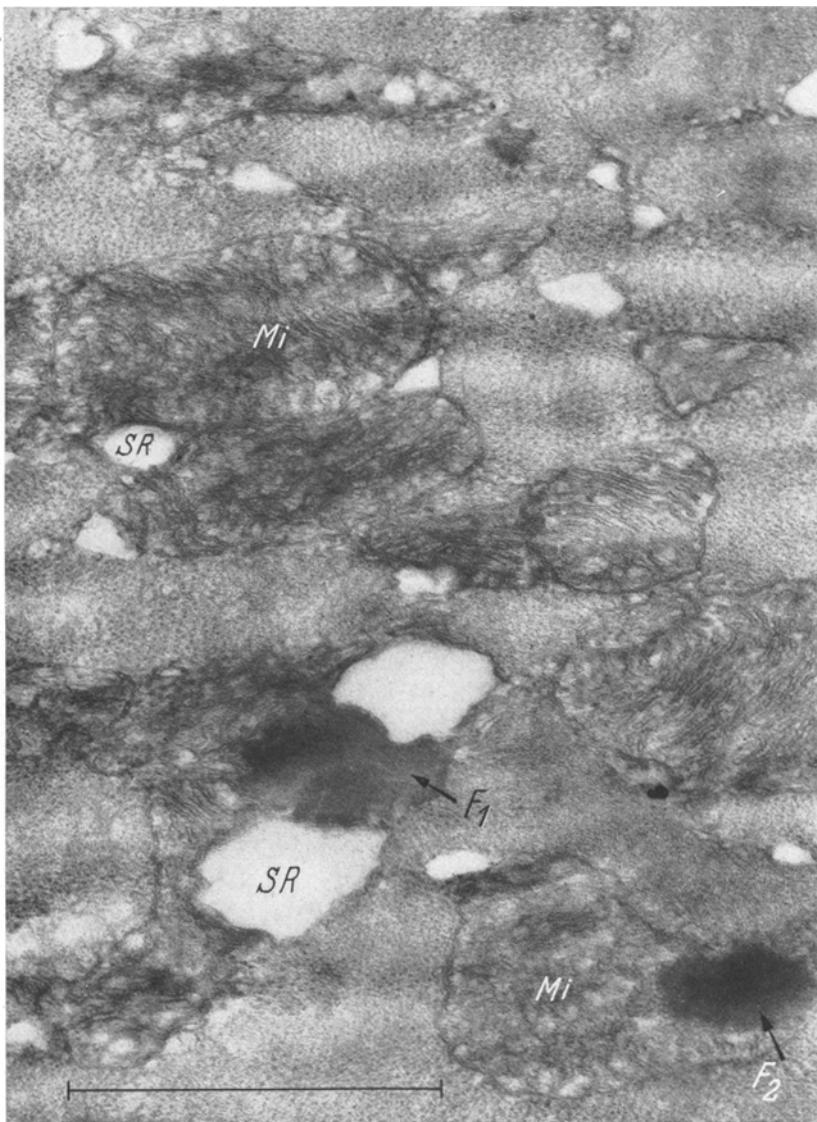


Abb. 1. Herzmuskel 2½ Std nach Phosphorinjektion. Sarkoplasmareticulum (SR), zum Teil sehr weit; stellenweise im Lumen feinste schwarze Pünktchen (Osmiumniederschläge). Mitochondrien (Mi) nur leicht geschwollen. Fetttropfen im Sarkoplasma: F<sub>1</sub> gegen Sarkoplasmareticulum scharf begrenzt, F<sub>2</sub> gegen Mitochondrien nicht scharf abgegrenzt. Ratte 24.  
Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 16400:1, Abb. 49000:1 (1859/57)

Mitochondrien häufiger kleine dunkle Mitochondriengranula von rundlicher, ovaler oder dreieckiger Form, die manchmal im Innern etwas aufgehellt sein können. Die Größe dieser Granula beträgt etwa 400: 250 Å. Ein Mitochondrienanschnitt kann bis zu 9 solcher Granula enthalten, die meisten besitzen aber nicht mehr als 3 oder 4.

10 Std nach der *Phosphorinjektion* sind die bisher beschriebenen Veränderungen der Herzmuskelzellen im allgemeinen stärker ausgeprägt, erfassen aber nicht alle Teile des Herzmuskels gleichmäßig. Das *Sarkoplasmareticulum* ist sehr weit (Abb. 2). Die *Mitochondrien* sind fast alle mehr oder weniger stark geschwollen. Ihre Länge beträgt durchschnittlich bis  $1,7\mu$ , ihre Breite bis zu  $0,7\mu$ . Zahlreiche geschwollene Mitochondrien sind zu großen Konglomeraten verklumpt und stellenweise durch partiellen Verlust der Außenmembranen zusammengeflossen (Abb. 2). Die Innenmembranen sind häufig fragmentiert. Mit zunehmender Schwellung nimmt die Zahl der Innenmembranen ab. In einigen leicht geschwollenen Mitochondrien finden sich kleine ringförmige Membrananschnitte, die tubulären Innenmembranen entsprechen. Zahlreiche leicht geschwollene und einzelne mittelgradig geschwollene Mitochondrien zeigen im Schnitt 2—3, seltener mehr dunkle Mitochondriengranula von etwa 250:180 Å Größe. *Fettropfen* sind etwa 10—12mal häufiger anzutreffen als im normalen Rattenherzmuskel und ihre Größe hat auch weiter zugenommen. Die feinen Granula des Grundcytoplasmas finden sich hauptsächlich unter dem Sarkolemm; in der Umgebung von geschwollenen Mitochondrien dagegen fehlen sie meistens. Vereinzelt liegen im Sarkoplasma osmiophile Körper, teilweise mit Anteilen von Fett und kleinen Granula, die als Pigmentgranula gedeutet werden. Am *Sarkolemm* (Exomembran) fällt auf, daß die Perimembran häufig stärker verbreitert und oft sehr verwaschen und undeutlich ist. Manchmal finden sich Glanzstreifen, deren Spatium stellenweise hochgradig erweitert ist, so daß eine ausgesprochene Dehiszenz der beiden Protomembranen besteht.

Im Interstitium findet man hin und wieder *Capillaren*, deren Endothel partiell geschwollen und aufgehellt ist (Abb. 3). Diese wahrscheinlich ödematöse Schwellung ist jedoch meistens umschrieben und entweder auf einzelne Endothelzellen oder innerhalb einer Endothelzelle auf bestimmte Abschnitte beschränkt.

24 Std nach der *Phosphorinjektion* zeigt der Herzmuskel die schwersten Veränderungen. Das *Sarkoplasmareticulum* ist stark erweitert. Die *Mitochondrien* sind in den am schwersten veränderten Herzmuskelzellen auf ein Vielfaches ihrer normalen Größe angeschwollen, verklumpt und konfluieren, und die Matrix ist völlig geschwunden (Abb. 4). Oft sind derartige Mitochondrien fast „leer“, die Reste der Innenmembranen sind manchmal am Rande zusammengedrängt (Abbildung bei POCHÉ).

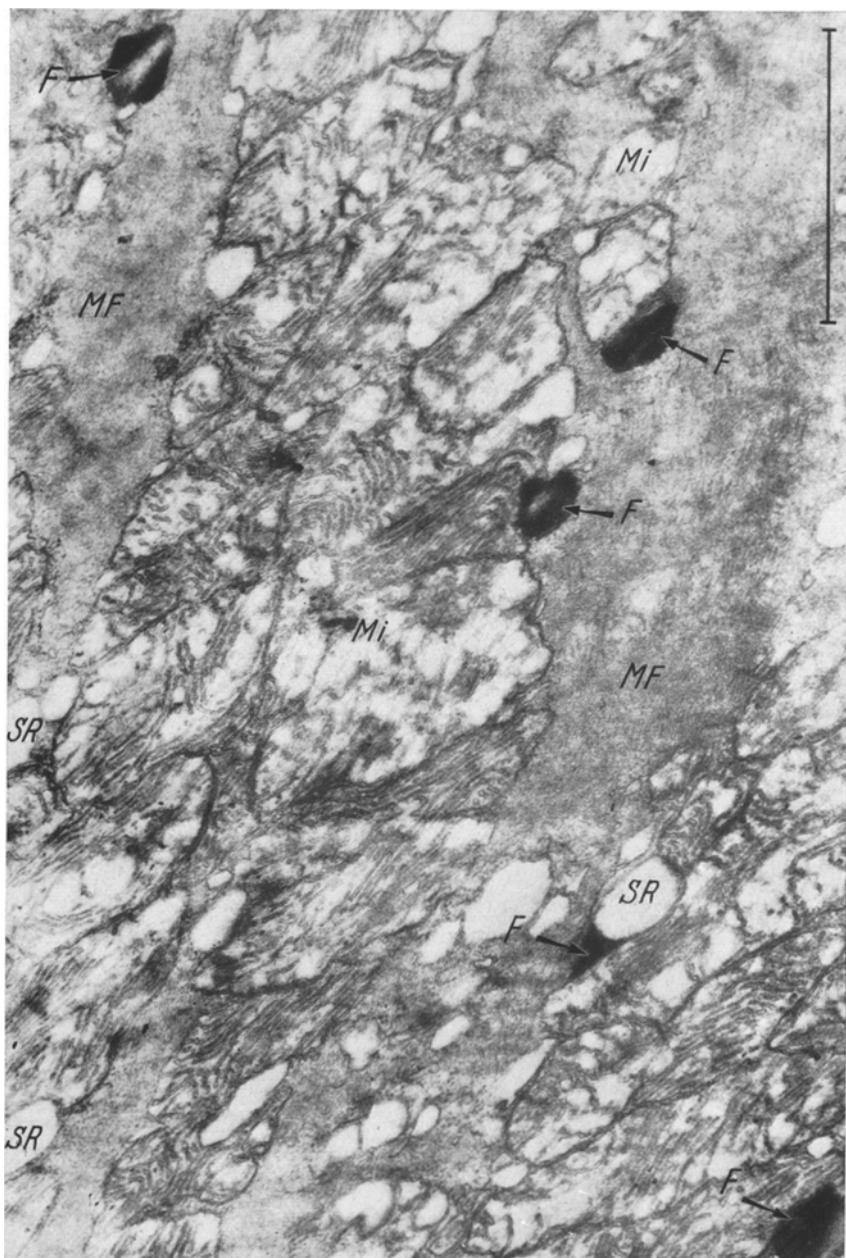


Abb. 2. Herzmuskel 10 Std nach Phosphorinjektion. Sarkoplasmareticulum (*SR*) erweitert. Die Mitochondrien (*Mi*) stärker geschwollen, verklumpt und teilweise konfluierend. Zahlreiche Fetttropfen (*F*). Myofibrillen (*MF*). Ratte 25. Fix. nach SJÖSTRAND.  
Elektronenoptisch 16400:1, Abb. 38000:1 (2166/57)

1957a). Die Außenmembranen sind noch teilweise erhalten oder auch verlorengegangen. In weniger stark geschädigten Herzmuskelzellen finden sich geschwollene Mitochondrien mit teilweise stärker fragmentierten, teilweise noch relativ gut erhaltenen Innenmembranen. Einige dieser Mitochondrien zeigen einen partiellen oder totalen Verlust der Außenmembranen. In ihrer Umgebung ist das Sarkoplasma reich an

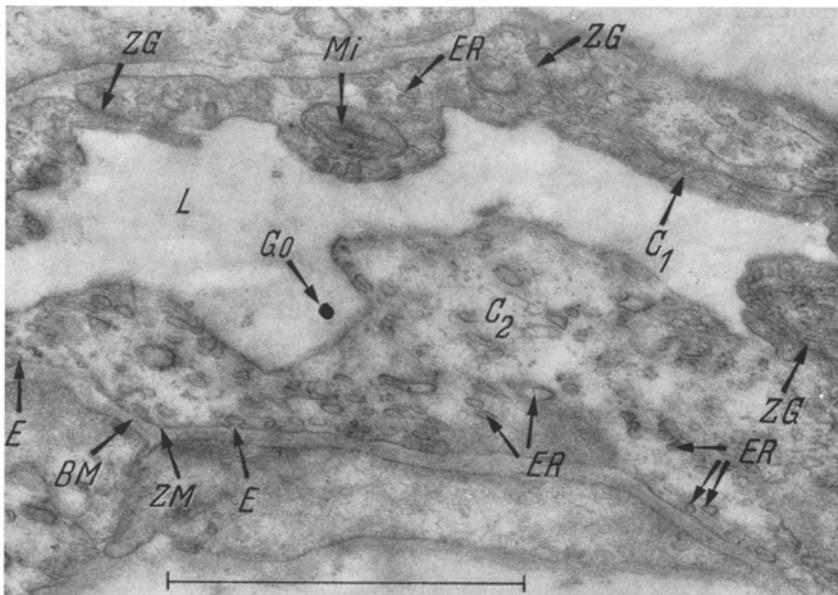


Abb. 3. Capillare im Herzmuskel, 10 Std nach Phosphorinjektion. Endothelzelle mit unverändertem Cytoplasma ( $C_1$ ), Mitochondrien ( $Mi$ ) und Endoplasmareticulum ( $ER$ ). Endothelzelle mit ödematos geschwollenem Cytoplasma ( $C_2$ ) und zahlreichen unterschiedlich großen Bläschen und Tubuli des Endoplasmareticulum ( $ER$ ). Die Zellmembran der Endothelzelle ( $ZM$ ) an einigen Stellen eingestülpt ( $E$ ). Basalmembran ( $BM$ ). Zellgrenzen zwischen Endothelzellen ( $ZG$ ). Capillarlumen ( $L$ ). Goldpartikelchen ( $Go$ ). Ratte 25. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 16400:1, Abb. 47000:1 (2160/57)

etwa 100—200 Å messenden feinen Granula. Die nur wenig geschwollenen und die normalen Mitochondrien enthalten vereinzelt Mitochondriengranula von 200—300 Å Durchmesser. Die Zahl der *Fetttröpfen* ist in dieser Phase der Vergiftung weiter angewachsen und etwa 15mal größer als im Herzmuskel des Normaltieres. Ebenso hat die Größe der Fetttröpfen weiter zugenommen und beträgt im Mittel etwa  $0,5\mu$ , wobei allerdings die Schwankungsbreite sehr groß ist. Die größten Fetttröpfen erreichen die Grenze von  $1\mu$ . *Blutcapillaren* mit einer ödematösen Schwellung des Endothels waren nicht nachzuweisen.

5 Tage nach der Phosphorinjektion ist das *Sarkoplasmareticulum* noch sehr weit, dagegen haben die Veränderungen der *Mitochondrien*

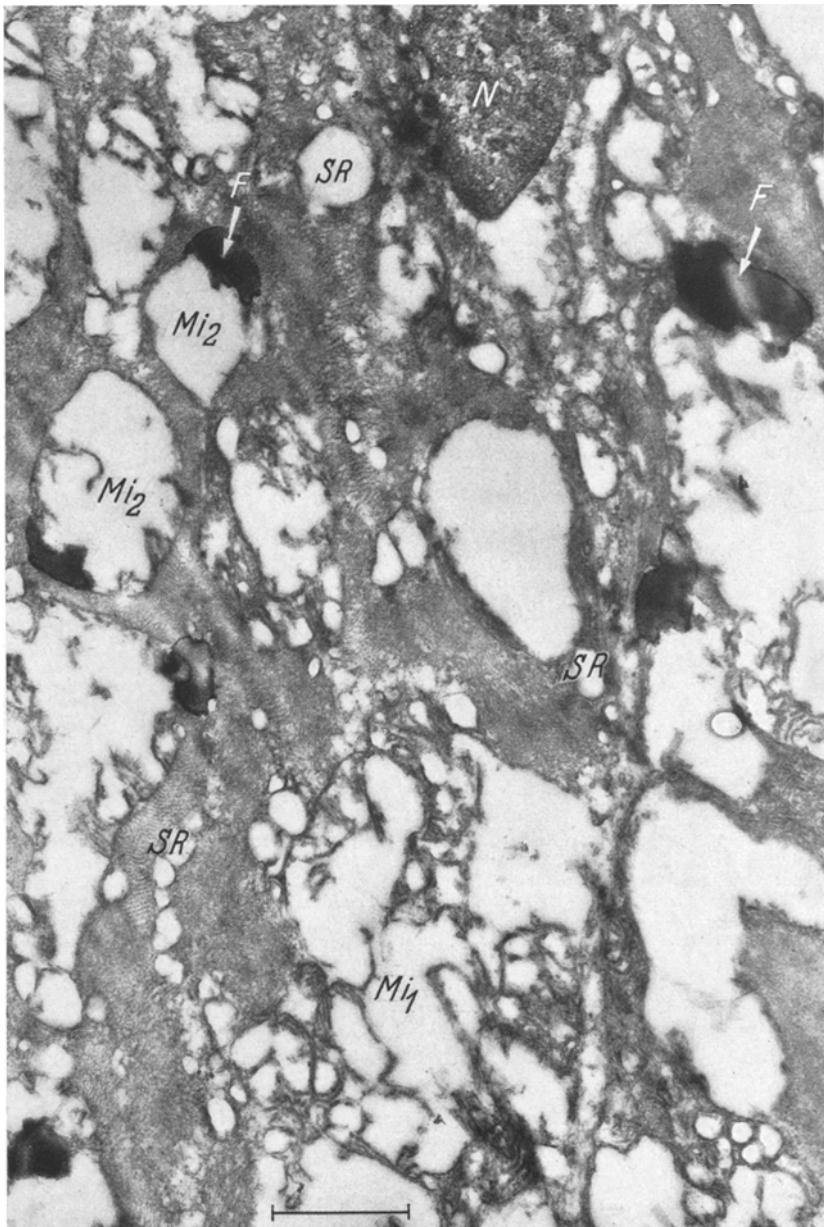


Abb. 4. Herzmuskel 24 Std nach Phosphorinjektion. Teil einer schwergeschädigten Herzmuskelzelle. Kern (N). Sarkoplasmatischeum (SR) weit. Zahlreiche Mitochondrien verklumpt, hochgradig geschwollen und konfluuiert ( $Mi_1$ ). Einzelne Mitochondrien hochgradig geschwollen, mit weitgehendem Verlust der Matrix und der Innenmembranen ( $Mi_2$ ); am Rande Fett (F). Ratte 30. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 18000:1 (2608/57)

abgenommen. Es finden sich zwar noch häufig Konglomerate von Mitochondrien, jedoch sind die einzelnen Mitochondrien gewöhnlich nur leicht geschwollen. *Fettropfen* sind nur noch etwa doppelt so häufig wie beim normalen Kontrolltier nachzuweisen. Sie messen im Durchschnitt etwa  $0,4:0,25\mu$ . Im Grundcytoplasma finden sich zwischen den leicht geschwollenen Mitochondrien kleine Granula von etwa 200 Å Durchmesser.

10 Tage nach der *Phosphorinjektion* hat sich das submikroskopische Bild des Herzmuskels weitgehend normalisiert. In großen Gebieten sind das *Sarkoplasmareticulum* und die *Mitochondrien* unauffällig. Nur selten erkennt man noch leicht erweiterte Anteile des Sarkoplasmareticulums und leicht geschwollene Mitochondrien. Ganz vereinzelt finden sich jedoch einzelne Herzmuskelzellen, die mit einem sehr stark erweiterten Sarkoplasmareticulum und hochgradig geschwollenen Mitochondrien auf die überstandene Vergiftung hinweisen; in diesen Herzmuskelzellen sind die *Fettropfen* noch leicht vermehrt. In großen Abschnitten der Präparate des Herzmuskels entsprechen Zahl und Größe der Fettropfen jedoch dem normalen Herzmuskelgewebe der Ratte.

#### *Erörterung der Befunde*

In unseren Versuchen begannen die Tiere etwa 5—10 Std nach der subcutanen Injektion von Phosphor einen kranken Eindruck zu machen. Es traten Durchfälle auf, und das Fell wurde struppig. Alle Ratten, die mehr als  $1\text{ cm}^3$  der 1 %igen ölichen Phosphorlösung bekommen hatten, starben innerhalb der ersten 10—18 Std. Eine Dosis von  $0,5—1,0\text{ cm}^3$  wurde von einigen Tieren überlebt, doch kamen spontane Todesfälle noch 5 Tage nach der Injektion vor. Gesetzmäßigkeiten zwischen Körpergewicht und Überlebensdauer bei gleicher Dosis konnten in unseren Experimenten nicht festgestellt werden. Die spontan gestorbenen Tiere ließen bei der Sektion die Zeichen einer Rechtsinsuffizienz des Herzens erkennen. Eine akute Leberdystrophie als Todesursache konnte in keinem Falle festgestellt werden. Es fanden sich jedoch kleinste umschriebene Parenchymnekrosen, am häufigsten in der Leber und weniger häufig im Herzen und in den Nieren. Eine Herzmuskelverfettung war lichtmikroskopisch nur 20—24 Std nach der Vergiftung nachzuweisen, während in der Leber fast alle spontan gestorbenen Tiere, unabhängig von der Überlebenszeit, eine mittelgradige bis schwere Verfettung zeigten. In den Nieren war die Verfettung kein regelmäßiger Befund. Die Verfettung beginnt im Herzen in den subepikardialen und subendokardialen Abschnitten und in der Leber in der Läppchenperipherie, also an den Stellen, die von dem zugeführten Blut zuerst erreicht werden. Auch wenn sich die Verfettung diffus ausgebreitet hatte, blieb sie an diesen Stellen immer am stärksten ausgeprägt. Diese

Beobachtungen über den Ablauf der akuten Phosphorvergiftung stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. Eine Ausnahme macht nur die Lebervorfettung, bei der wir in unseren Untersuchungen die beschriebene starke Beteiligung der Sternzellen (PETRI 1930) nicht feststellen konnten.

Das submikroskopische Bild des Herzmuskels bei der experimentellen Phosphorvergiftung ließ einen deutlichen Phasenablauf erkennen. Das Sarkoplasmareticulum zeigte schon  $2\frac{1}{2}$  Std nach der Vergiftung eine Erweiterung, die bis zur 10. Std zunahm und dann bis zum 5. Tage zu beobachten war. Bei den am stärksten erweiterten Abschnitten des Sarkoplasmareticulums handelt es sich um Tubuli des transversalen Systems, das aus Einstülpungen der Exomembran der Herzmuskelzellen hervorgeht. Aber auch die Bläschen des longitudinalen Systems und die subsarkolemmalen Bläschen können sich genau so stark erweitern, so daß die Einordnung des einzelnen Elementes oft schwierig ist, um so mehr, als im Herzmuskel der Ratte die Perimembran meist nicht sehr scharf konturiert ist und häufig wenig kontrastreich und verwaschen erscheint. Die Lichtungen der weiten Tubuli des Sarkoplasmareticulums enthielten teilweise Osmiumniederschläge in Form feinster schwarzer Pünktchen. Da andere elektronenoptisch leere Stellen in denselben Präparaten keine derartigen feinen Osmiumniederschläge erkennen ließen und andererseits ähnliche Osmiumniederschläge am Rande von Fettropfen vorkommen, halten wir es für möglich, daß die Osmiumniederschläge im Lumen des erweiterten Sarkoplasmareticulums durch fein emulgiertes Fett verursacht wurden. Einen Beweis für diese Ansicht können wir vorläufig nicht erbringen. Sie würde jedoch sehr gut übereinstimmen mit der zuerst von ROSENFELD (1901) und LEICK und WINCKLER (1902) vertretenen Auffassung, daß die Herzmuskelverfettung durch eine Fettinfiltration zustande kommt, bei der das Fett aus anderen Körperregionen in die Herzmuskelzelle hineingelangt. Ein gewisser Phasenablauf ist auch an dem Bild der Mitochondrien zu verfolgen.  $2\frac{1}{2}$  Std nach der Vergiftung sind manche Mitochondrien leicht geschwollen und zeigen fleckförmige Aufhellungen der Matrix, eine beginnende Unordnung und Fragmentierung der Innenmembranen. Die Zahl der geschwollenen Mitochondrien sowie der Grad der Schwellung nehmen dann entsprechend dem Grad und der Dauer der Vergiftung zu; es kommt auch zur Verklumpung und zum Zusammenfließen von Mitochondrien. Die schwersten Veränderungen sind nach 24 Std erreicht, erfassen aber nicht alle Teile des Herzmuskels gleichmäßig. Stellenweise erkennt man in dieser Phase leicht geschwollene Mitochondrien mit relativ gut erhaltenen Innenmembranen und einem partiellen oder totalen Verlust der Außenmembranen. In späteren Stadien gehen die Mitochondrienveränderungen wieder zurück, und nach

10 Tagen sind nur noch vereinzelt Herzmuskelzellen mit geschwollenen Mitochondrien zu erkennen. Mitochondriengranula, die nach WEISS (1955b) für den Kationentransport verantwortlich sind, waren hauptsächlich in leicht geschwollenen Mitochondrien zu finden, und zwar am häufigsten 5 Std nach der Vergiftung. In geringerer Zahl waren sie jedoch auch 10 und 24 Std nach der Vergiftung vorhanden; ihre Größe hatte von 400—250 Å auf etwa 200—300 Å abgenommen. Lichtmikroskopisch zeigte das Sarkoplasma der Herzmuskelzellen bei höherer Vergrößerung und stärkerer Abblendung eine feinkörnige Beschaffenheit. Der Grad dieser Veränderung ging den elektronenmikroskopisch festgestellten Veränderungen am Sarkoplasmareticulum und an den Mitochondrien parallel.

Auf unseren elektronenmikroskopischen Bildern sehen wir die Fetttropfen als rundliche bis ovale oder unregelmäßig klecksartige, homogene, stark osmiophile Gebilde, die frei im Sarkoplasma liegen, jedoch eine enge räumliche Beziehung zum Sarkoplasmareticulum und den Mitochondrien zeigen. Der Nachweis, daß es sich bei diesen Gebilden tatsächlich um Fett handelt, wurde folgendermaßen erbracht:

Von einer erwachsenen weißen Ratte, die 24 Std nach Injektion von 1 cm<sup>3</sup> Phosphoröl getötet worden war, wurde ein Teil des Herzmuskels in 10%igem Formalin fixiert. Die lichtmikroskopische Untersuchung ergab eine diffuse staubförmige bis feintropfige Verfettung des Herzmuskelgewebes. Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung wurden nach 2½stündiger Fixierung in Formalin kleine Herzmuskelstückchen von 1 mm Kantenlänge 1 Std lang mit 1%iger Osmiumtetroxydösung nach SJÖSTRAND nachbehandelt. Korrespondierende Herzmuskelstückchen wurden nach der Fixierung in Formalin über Wasser und eine kurze Alkoholreihe für 2 Std in das starke Fettlösungsmittel Petroläther gebracht und anschließend 1 Std lang mit Osmium nachbehandelt. Die elektronenmikroskopische Untersuchung ergab, daß das nur mit Formalin und Osmium behandelte Herzmuskelgewebe sehr zahlreiche der genannten homogenen, stark osmiophilen Gebilde enthielt. Die Größenordnung dieser Gebilde entsprach den in den lichtmikroskopischen Vergleichspräparaten sichtbaren sudanophilen Körnchen und Tröpfchen. Bei den Präparaten, die im Anschluß an die Formalinfixierung mit Petroläther behandelt worden waren, ließen sich derartige homogene, osmiophile Gebilde dagegen niemals nachweisen (Abb. 5). Sie müssen also durch den Petroläther herausgelöst worden sein. Einen entsprechenden Versuch führten wir an einem stark verfetteten Herzmuskel aus dem Obduktionsgut durch. Es handelte sich um einen 65 Jahre alten Mann, der an einer subakuten Glomerulonephritis gestorben war (S.-Nr. 1333/56). Der Herzmuskel wurde 22 Std nach dem Tode entnommen. Lichtmikroskopisch fanden sich eine ausgeprägte, diffuse, fein- bis mitteltropfige Verfettung des Herzmuskels. Im elektronenmikroskopischen Bild waren von den Strukturelementen des Herzmuskels im wesentlichen nur die Myofibrillen erhalten. Zwischen diesen fanden sich reichlich große, unregelmäßig klecksartige, homogene Gebilde, die in ihren Randbezirken Osmiumniederschläge in Form kleinster schwarzer Pünktchen zeigten, und die sich von den Fetttropfen im Rattenherzen nur durch ihre Größe unterschieden. Ihre Größe entsprach aber den im lichtmikroskopischen Vergleichspräparat festgestellten Fetttropfen. In den Präparaten, die mit Petroläther vorbehandelt waren, ließen sich derartige Gebilde niemals nachweisen. Auf Grund der in beiden Versuchen

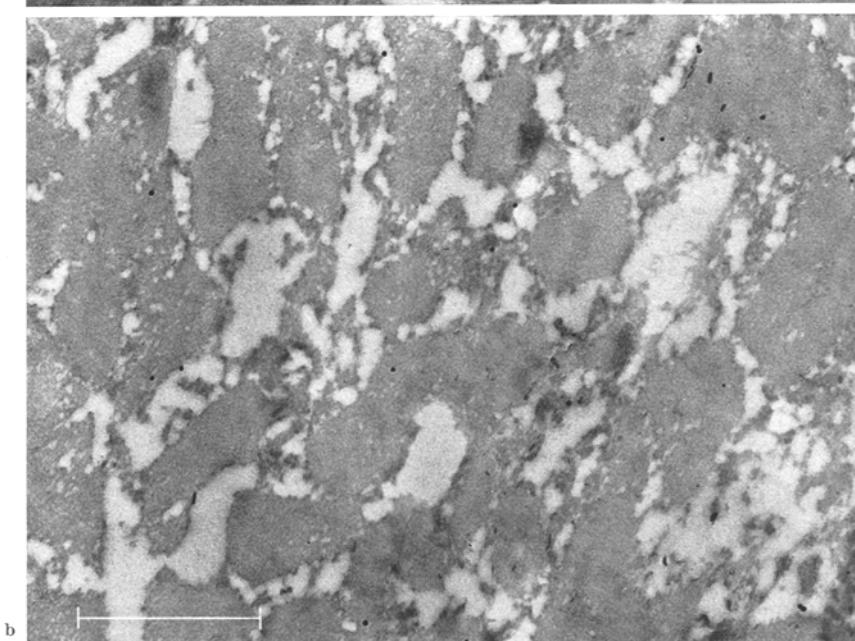
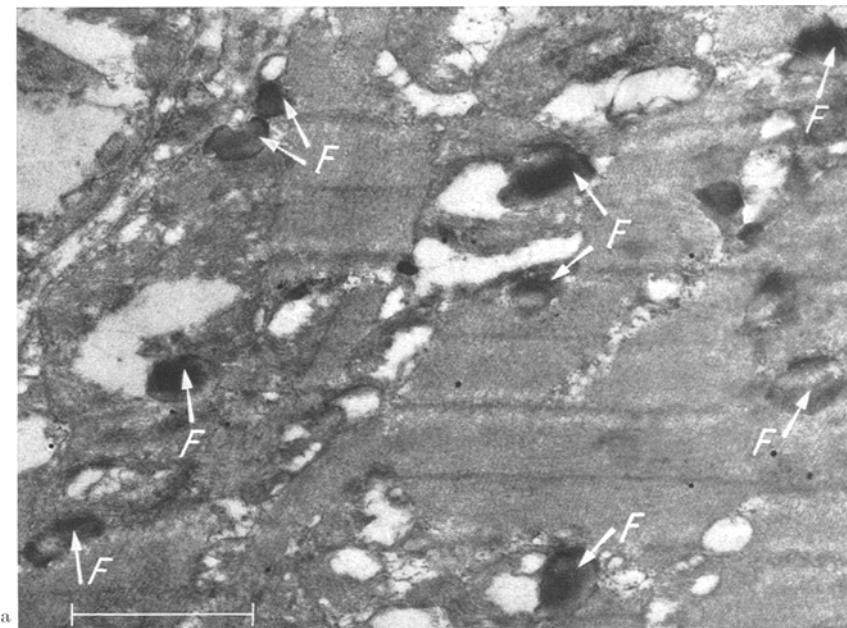


Abb. 5a u. b. Herzmuskel, Ratte, 24 Std nach Phosphorinjektion. a Zahlreiche Fetttropfen (F) im Herzmuskel. Präparation: Fix. 2½ Std in 10 %igem Formalin, 1 Std in 1 %iger Osmiumumtetroxydlösung nach SJÖSTRAND; eingebettet über Alkohol in Butylmethacrylat. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 23700:1 (3703/57). b Keine Fetttropfen im Herzmuskelgewebe nachweisbar. Präparation: Fix. 2½ Std in 10 %igem Formalin, aufsteigende Alkoholreihe, 2 Std in Petroläther, absteigende Alkoholreihe, 1 Std in 1 %iger Osmium-tetroxydlösung nach SJÖSTRAND, eingebettet über Alkohol in Butylmethacrylat. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 23700:1 (3688/57)

festgestellten Löslichkeit der dunklen, homogenen Gebilde in Petroläther und ihrer mit den lichtmikroskopisch nachweisbaren Fetttropfen übereinstimmenden Größe und Lokalisation halten wir es für gesichert, daß es sich um Fett handelt. Diese Untersuchungen haben gleichzeitig erwiesen, daß kleine Fetttropfen bei der üblichen Fixierung in Osmiumtetroxydlösung und Einbettung in Methacrylat im Gewebe erhalten bleiben und elektronenmikroskopisch darstellbar sind.

Die Untersuchung normaler Kontrolltiere ergab, daß kleinste Fetttröpfchen in geringer Zahl auch im normalen, lichtmikroskopisch nicht verfettet erscheinenden Herzmuskel vorkommen. Die Größe solcher Fetttröpfchen liegt mit  $0,2\mu$  an der Grenze des lichtmikroskopischen Auflösungsvermögens. Bei der Phosphorvergiftung zeigte auch die Verfettung der Herzmuskelzellen einen deutlichen Phasenablauf. Schon im Verlauf der ersten Stunden nehmen die Fetttropfen erheblich an Zahl zu, und der einzelne Fetttropfen wird größer, bis schließlich nach 20—24 Std ein solcher Grad erreicht ist, daß die Verfettung auch lichtmikroskopisch darstellbar wird. Im Gegensatz zur Leber, wo die Verfettung bestehenblieb, ging im Herzmuskel die Verfettung wieder zurück. Lichtmikroskopisch war schon am 5. Tag keine Verfettung mehr zu erkennen, und elektronenmikroskopisch fanden sich nur nach 5 Tagen noch eine sehr geringe Vermehrung und Vergrößerung der Fetttropfen, nach 10 Tagen dagegen nicht mehr. Zum Problem der Verfettung im allgemeinen können wir auf Grund der vorstehenden Untersuchungen feststellen: Fetttröpfchen müssen, um lichtmikroskopisch darstellbar zu sein, im Gewebe in einer gewissen Menge vorhanden sein, und die einzelnen Fetttröpfchen müssen mindestens eine Größe von etwa  $0,5\mu$  erreichen. Fettverschiebungen unterhalb dieser Grenze der lichtmikroskopischen Darstellbarkeit lassen sich jedoch bei der gegenwärtigen Präparationstechnik mit dem Elektronenmikroskop verfolgen.

Außer den Herzmuskelzellen wurden bei allen Versuchstieren auch die Blutcapillaren des Herzmuskels untersucht. Bei normalen Kontrolltieren wurde festgestellt, daß die im kernfreien Teil sehr schmalen Capillarendothelzellen ( $0,03$ — $0,3\mu$ ) kleine zungenförmige Fortsätze in das Lumen entsenden, die dort Kontakt mit Erythrocyten aufnehmen können. Bei der Phosphorvergiftung waren nur bei den beiden nach 10 Std getöteten Versuchstieren Veränderungen an den Capillaren zu erkennen. Bei ihnen fand sich eine ödematöse Schwellung des Endothels, die sich aber nur auf einzelne Endothelzellen oder einen Teil einer Endothelzelle beschränkte. Dadurch kamen manchmal Bilder zustande, bei denen ein Erythrocyt zwischen einer solchen ödematösen Aufreibung und der gegenüberliegenden Capillarwand eingeklemmt lag. Lichtmikroskopisch waren bei allen Tieren 10 Std nach der Phosphorinjektion schon kleine Blutungen im Herzmuskel nachzuweisen. Wir halten es für möglich, daß bei der für die Phosphorvergiftung charakteristischen Blutungsbereitschaft die beobachteten Veränderungen am Capillarendothel

auslösend oder zumindest ortsbestimmend für die kleinen Myokardblutungen sind.

Die lichtmikroskopisch gefundenen Herzmuskelnekrosen waren so selten, daß es einer gezielten Präparation bedurfte, um sie elektronenmikroskopisch darzustellen. Da aber der lichtmikroskopisch eindeutige Befund einer Zellnekrose von der Elektronenmikroskopie nur bestätigt werden könnte, haben wir auf die Verfolgung dieser Frage verzichtet.

Die kleinen Cytogranula des Grundsarkoplasmas waren in den untersuchten Präparaten bald spärlich, bald reichlich, bald gar nicht nachzuweisen. Am häufigsten lagen sie unter der Protomembran. Außerdem wurden sie meistens reichlich in der Umgebung leicht geschwollener Mitochondrien, die einen partiellen oder totalen Verlust ihrer Außenmembranen zeigten, gefunden. Im Verhalten der Cytogranula war also keine Gesetzmäßigkeit beim Ablauf der akuten Phosphorvergiftung zu erkennen.

Bei den 10 Std nach der Phosphorinjektion getöteten Tieren wurden verschiedentlich Dehiszenzen in Glanzstreifen gesehen. Die Bedeutung solcher Befunde wird später erörtert.

### Submikroskopische Befunde bei Hypertrophie<sup>1</sup>

Anhaltende erhöhte Arbeit führt zu einer muskulären Verdickung der entsprechenden Abschnitte des Herzens. Nach BOHNENKAMP (1929) ist dazu eine erhöhte Faserspannung notwendig. KIRCH und GRÜNBAUER (1938) bezeichnen die tonogene Dilatation als Schrittmacher der Hypertrophie. Die Bedingung der erhöhten Faserspannung ist auch sowohl bei der Hypertrophie infolge einer myogenen Dilatation (LINZBACH 1947b) als auch bei der kompensatorischen Hypertrophie nach Herzinfarkten (BUSCH 1953) gegeben. Ursprünglich nahm man an, daß die Massenzunahme des Herzmuskels auf einer Vermehrung der Herzmuskelfasern durch Längsspaltung beruhe (ZIELONKO 1875). LETULLE (1879) und GOLDENBERG (1886) konnten dann feststellen, daß die Hypertrophie des Herzens durch eine Volumenzunahme seiner Muskelfasern zustande kommt. Den tierexperimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Feststellungen konnten TANGL (1889) sowie HASENFELD und ROMBERG (1897) erbringen. Zu entsprechenden Ergebnissen kamen unter anderem auch ASCHOFF und TAWARA (1906), MÖNCKEBERG (1924), KARSNER, SAPHIR und TODD (1925), SHIPLEY, SHIPLEY und WEARN (1937), FRANK und SCHOTTE (1950) sowie HAKKILA (1955). Durch Rechnungen auf Grund exakter Messungen stellte LINZBACH (1947a) fest, daß unterhalb des kritischen Herzgewichtes von 500 g die Massenzu-

<sup>1</sup> Über die Glanzstreifen und das braune Pigment des menschlichen Herzohres wurde auf der Sitzung der Arbeitsgemeinschaft der rheinisch-westfälischen Pathologen am 8. 12. 56 in Dortmund kurz berichtet.

nahme des Herzmuskels allein durch eine Volumenzunahme der einzelnen Herzmuskelfasern (Hypertrophie) erfolgt; die Anzahl der Herzmuskelkerne bleibt konstant (LINZBACH 1952). Auch bei angeborenen Herzfehlern beruht die Massenzunahme der belasteten Abschnitte des Myokards auf einer Faserhypertrophie und nicht auf einer Hyperplasie (SCHOENMACKERS 1957). Die Vergrößerung und Formänderung der Kerne in hypertrophierten Herzmuskelfasern hat schon LETULLE (1879) gesehen; er beschreibt auch eine Vermehrung der Myofibrillen, die ASCHOFF und TAWARA (1906) und in neuerer Zeit LINZBACH (1955) bestätigt haben. Die Myofibrillen sollen aber nicht nur vermehrt, sondern vor allem verdickt (ASCHOFF und TAWARA 1906, LINZBACH 1947a, NIETH 1949) sein.

Die formale Genese der Hypertrophie der Herzmuskelfasern ist von LINZBACH (1950) erörtert worden; er nimmt für das Herz ein fakultativ äquifinales Wachstum an. Bei einem äquifinalen Wachstum im Sinne von v. BERTALANFFY (1940) ist die Volumenzunahme einer Zelle mit der Zeit abhängig von Nahrungszufuhr und Zelloberfläche einerseits und von Stoffwechselintensität und Zellvolumen andererseits. Das Wachstum hört auf, wenn unter konstanten äußeren und inneren Bedingungen die Nahrungszufuhr gerade eben ausreicht, den Stoffwechsel aufrechtzuhalten, d. h. wenn sich ein „Fließgleichgewicht“ zwischen Milieu und Zelle eingestellt hat. Im jugendlichen wachsenden Herzen wird dieses Fließgleichgewicht durch 2 Faktoren ständig gestört: Durch die Zunahme der kreisenden Blutmenge kommt es zu einer Dehnung der Herzmuskelfasern mit relativer Oberflächenvergrößerung und gleichzeitiger Leistungssteigerung; die Leistungssteigerung führt zu einer vermehrten coronaren Durchblutung und damit zu einem vermehrten Antransport von Nahrungsstoffen. Das Wachstum wird endgültig abgeschlossen, wenn keine derartigen Störungen des Fließgleichgewichtes mehr eintreten, was in der Regel der Fall ist, wenn die Zelle ihr artgemäßes mittleres Durchschnittsvolumen erreicht hat. Beim Herzen ist aber auf Grund seiner notwendigen großen Anpassungsfähigkeit auch über diesen Punkt hinaus bis zur Erreichung des kritischen Herzgewichtes ein weiteres harmonisches Wachstum möglich. Aus diesem Grunde spricht LINZBACH von einem fakultativ äquifinalen Wachstum des Herzens auch des Erwachsenen. Die relative Oberflächenvergrößerung bei der Faserdehnung geht nicht nur mit einem erhöhten Stoffumsatz infolge Leistungssteigerung, sondern auch mit Permeabilitätsveränderungen einher, die zu einer vermehrten Wasseraufnahme und damit zu einer Volumenvergrößerung der Herzmuskelzelle führen. Dadurch wird die Stoffwechselintensität je Volumeneinheit wieder der der Ausgangszelle genähert, und die vermehrte Stoffzufuhr kann zum Anbau spezifischer Zellstrukturen verwendet werden. Das Wasser schafft also die

intracellulären Räume, innerhalb derer dieser Anbau erfolgen kann und erleichtert gleichzeitig den intracellulären Stofftransport. Die initiale Wasseraufnahme ist demnach ein integrierendes Geschehen beim echten Wachstum; sie führt dazu, daß bei anhaltender Leistungssteigerung nach der funktionellen Anpassung des Herzmuskelns die strukturelle Anpassung, die Hypertrophie, eintritt. Ist das Wachstum erst einmal in Gang gekommen, so kann man nach den Vorstellungen von LINZBACH annehmen, daß das Fließgleichgewicht dauernde kleinste Störungen erfährt, die kaum merkliche Permeabilitätsveränderungen, Wasseraufnahme und Ersatz des Wassers durch protoplasmatische Substanzen zur Folge haben. Das Wachstum ist nach dieser Auffassung also kein kontinuierlicher Vorgang, sondern es erfolgt in differentiellen Wachstumsschritten, von denen jeder einzelne durch eine initiale Wasseraufnahme eingeleitet wird. Auf die Vermehrung des Sarkoplasmas bei der Hypertrophie hat als erster EHRENFRIED ALBRECHT (1903) hingewiesen.

Die bisherigen Ergebnisse zum Problem der Hypertrophie des Herzmuskels stützen sich auf lichtmikroskopische Untersuchungen, auf Wägungen einzelner Herzabschnitte und auf Messungen und Zählungen der Herzmuskelfasern, der Herzmuskelkerne und des Zwischengewebes. Das Ziel unserer Untersuchungen war es, diese Ergebnisse durch einen Einblick in die submikroskopische Morphologie der hypertrophierten Herzmuskelfaser zu ergänzen.

#### *Material und Methode*

Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung wurden bei Herzoperationen gewonnene Herzohren verwendet, da nur dieses biotische Material den für elektronenmikroskopische Untersuchungen zufordernden präparativen Anforderungen genügt. Unmittelbar nach der Abtragung der Herzohren<sup>1</sup> wurden kleine Herzmuskelstücke von 1 mm Kantenlänge in 1%iger Osmiumumtetroxydösung nach SJÖSTRAND (1953 a) und nach PALADE (1952 b) fixiert. Die Einbettung erfolgte in nicht vorpolymerisiertem Butylmethacrylat bei 45° C. Für lichtmikroskopische Vergleichsuntersuchungen wurden die Herzohren in kaltem 10%igem Formalin und in absolutem Alkohol fixiert und folgende Färbungen ausgeführt: An Gefrierschnitten: Hämatoxylin-Eosin, Eisenhämatoxylin-van Gieson-Elastica, Azan, Carminfärbung nach BEST, Turnbullblaureaktion, Kernechtrot-Sudanschwarz. Wir untersuchten insgesamt 4 Herzohren aus dem Operationsgut. Für lichtmikroskopische Vergleichsuntersuchungen wurde das Herzohr eines 20 Jahre alten Mannes aus dem Obduktionsgut herangezogen, der makroskopisch keine pathologischen Veränderungen am Herzen erkennen ließ. Die klinischen Daten der untersuchten Fälle sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

#### *Befunde*

*Lichtmikroskopische Untersuchungen.* Bei Herzohr IV war gegenüber dem normalen Herzohr V keine nennenswerte Verbreiterung der Herzmuskelfasern zu er-

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. E. DERRA, Direktor der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf, danken wir für die liebenswürdige Überlassung der Herzohren und die freundliche Gewährung der Einsichtnahme in die Krankenblätter.

Tabelle 2

Nr.	Bezeichnung	Alter, Ge- schlecht	Klinische Diagnose	Mittlerer Druck im linken Vorhof		
				vor	nach	
				der Comis- suromie		
				mm Hg		
I	linkes Herzohr E.-Nr. 7793/56	31, ♀	kombiniertes Mitralvitium mit vorwiegender Stenose	23	10	<i>Rö-Befund des Herzens:</i> Linksverbreiterung. Li. Vorhof randbildend, HKR durch li. Vorhof eingeengt
II	linkes Herzohr E.-Nr. 8010/56	40, ♂	kombiniertes Mitralvitium mit vorwiegender Stenose	14	9	<i>Rö-Befund des Herzens:</i> Geringe Rechts- u. Links- verbreiterung. Herztaille verstrichen. HKR einge- engt, besonders durch Vorwölbung des li. Vorh. <i>Obduktionsbefund des Her- zens (S.-Nr. 928/56):</i> Hypertrophie u. Dilata- tion des li. Vorhofs bei allg. muskulärer Wand- hypertrophie, besonders der li. Herzhälfte. Herz- gewicht 560 g
III	linkes Herzohr E.-Nr. 8059/56	21, ♀	kombiniertes Mitralvitium mit vorwiegender Stenose	18,5	9,5	<i>Rö-Befund des Herzens:</i> Rechtsverbreiterung. Herztaille verstrichen. HKR durch vergrößerten li. Vorhof leicht eingeengt
IV	linkes Herzohr H. H.	20, ♀	großer Foramen ovale-Defekt mit Links- Rechts-Shunt			<i>Rö-Befund des Herzens:</i> Linksverbreiterung. Vor- springender Pulmonal- bogen. HKR eingeengt, jedoch keine isolierte Vor- wölbung. Re. Vorhof u. Ventrikel u. li. Vorhof u. Ventrikel etwas erweitert
V	linkes Herzohr S.-Nr. 1191/56	20, ♂	Meningokokken- meningitis			<i>Obduktion (S.-Nr. 1191/56):</i> Hauptleiden u. Todes- ursache: Meningokokken- meningitis. Herzbefund: keine Abweichungen. Herzgewicht 350 g

kennen; allerdings zeigten die Herzmuskelkerne hin und wieder eine leichte Vergrößerung mit angedeuteter Polymorphie. Die Fettfärbung war negativ, ebenso die an Paraffinschnitten durchgeführte Eisenreaktion. Bei der Sudanschwarz-Färbung am Paraffinschnitt fanden sich vereinzelt kleine schwarze Körnchen neben den Kernpolen oder im interfibrillären Sarkoplasma. Die Reaktion auf Glykogen war schwach positiv. Herzohr V zeigte eine leichte, fleckförmige, feintropfige Verfettung der Herzmuskelfasern und eine negative Glykogenreaktion.

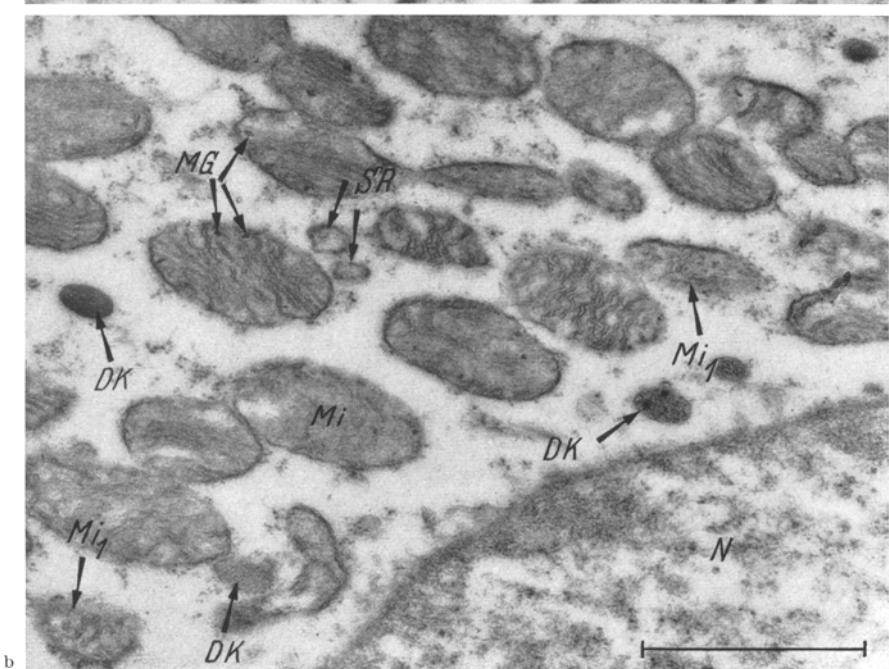
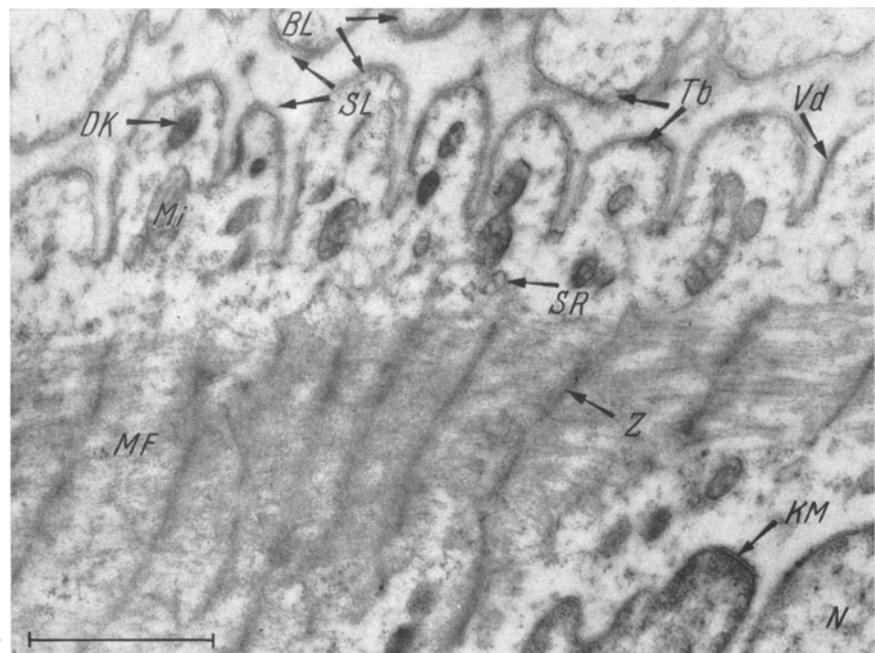


Abb. 6 a u. b. (Unterschrift s. S. 191)

Die *Herzohren I—III* zeigten eine deutliche Hypertrophie mit einer Verbreiterung der Herzmuskelfasern und großen, polymorphen Herzmuskelkernen. Auf Querschnitten waren die Fasern unterschiedlich groß, gelappte Faserquerschnitte fanden sich jedoch nur selten. Die Hypertrophie war am stärksten bei Herzohr I. Bei allen 3 Herzohren enthielten die Herzmuskelfasern mäßig viel Glykogen. Die Reaktionen auf Fett und Eisen verliefen negativ. Bei der Sudanschwarz-Färbung am Paraffinschnitt fand sich Lipofuscin in Form von schwarzen Granula, die sowohl neben den Kernpolen als auch im interfibrillären Sarkoplasma lagen, am reichlichsten in Herzohr I. Das Endokard war bei allen 3 Herzohren bindegewebig verbreitert und enthielt zahlreiche Aschoffsche Knötchen (MEESSEN 1953).

*Elektronenmikroskopische Untersuchungen.* Der nicht hypertrophierte Herzmuskel des Menschen (*Herzohr IV*) ist aus Zellen, die von einer Protomembran umgeben sind, zusammengesetzt. Die einzelnen Zellen sind durchschnittlich  $10\mu$  (5,5— $16\mu$ ) breit. Zum Intercellularraum und zum Interstitium hin ist die Herzmuskelzelle durch das Sarkolemm (Exomembran) begrenzt, das aus der Protomembran und der ihr außen anliegenden Perimembran besteht (LINDNER 1957a). Die Perimembran ist im menschlichen Herzmuskel meistens deutlich ausgeprägt. Zwischen beiden Membranen findet sich ein elektronenoptisch leeres Spatium. Das Sarkolemm wölbt sich manchmal arkadenartig zwischen den Z-Streifen vor; in dem Sarkoplasma unter dem Sarkolemm liegen häufig Mitochondrien und andere Zellorganellen (Abb. 6a). Die Arkaden können so stark ausgeprägt sein, daß geradezu Auswüchse der Herzmuskelzellen entstehen. Im Bereich des Sarkolemmms kann die Protomembran streifig verdickt sein oder längliche, von einer dünnen Membran umgebene Anschnitte, die der Protomembran mit ihrer Längsseite dicht anliegen, zeigen (Abb. 6a). Die Protomembran ist an ihrer Innenseite wechselnd dicht mit feinen Bläschen besetzt (Abb. 6a) und ist nicht selten — etwa in Größe dieser Bläschen — eingestülpt (vgl. Abb. 12). Die Glanzstreifen bestehen aus den beiden dicht nebeneinanderliegenden Protomembranen zweier aneinandergrenzender Herzmuskelzellen; sie sind mehr oder minder stark geschlängelt und lassen ein schmales, elektronenoptisch leeres Spatium erkennen. An der Innenseite ist den Protomembranen eine der Z-Substanz ähnliche, dunkle, kontrastreiche, feinkörnige Substanz angelagert. Häufig durchqueren die Glanzstreifen eine Herzmuskelfaser stufenförmig. Im Bereich der Verbindung zwischen den einzelnen Stufen ist den Protomembranen nur stellenweise dunkle Substanz angelagert (Abb. 7a). Hin und wieder sind auch Glanz-

Abb. 6a u. b. Herzohr bei Vorhofseptumdefekt, Mensch. a Arkadenförmiges Sarkolemm (*SI*). Verdickungen (*Vd*), kleine Tubuli (*Tb*) und Bläschen (*Bl*) an der Protomembran. Mitochondrien (*Mi*) und dichte Körper (*DK*). Sarkoplasmareticulum (*SR*). Myofibrille (*MF*) mit unterschiedlichem Kontraktionszustand. Z-Streifen der Myofibrille (*Z*). Kern (*N*) mit primärer und sekundärer Kernmembran (*KM*). Herzohr IV. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 24 000:1 (8044/56). b Mitochondrien (*Mi*) und dichte Körper (*DK*) im perinukleären Sarkoplasma. Einige Mitochondrien mit Mitochondriengranula (*MG*). Zwei Mitochondrien mit runden Membranquerschnitten (*Mi<sub>1</sub>*). Sarkoplasmareticulum (*SR*). Kern (*N*). Herzohr IV. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 29 000:1 (7983/56)

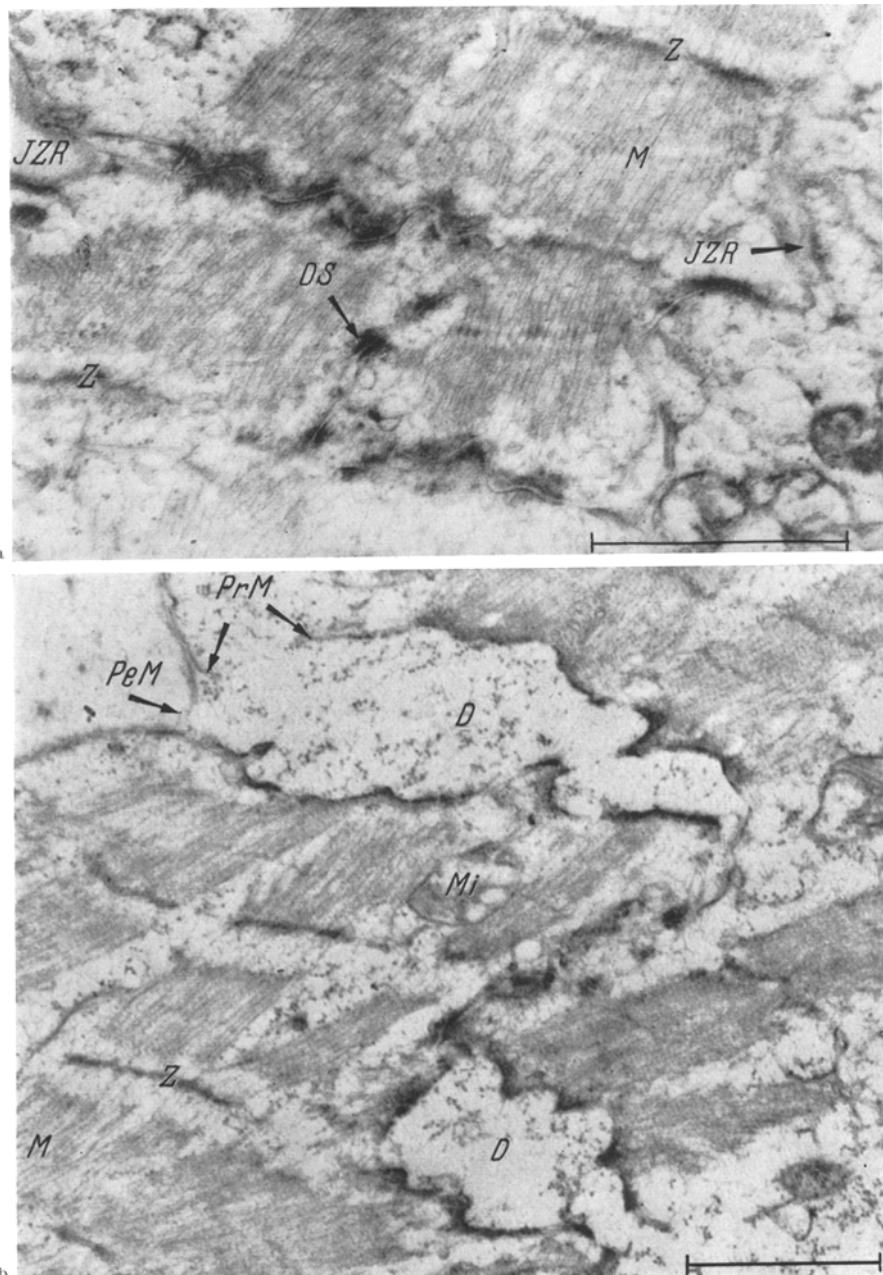


Abb. 7 a u. b. (Unterschrift s. S. 193)

streifen zu finden, deren Spatium in einigen Bezirken stark klafft. Bei einer starken Dehiszenz der beiden Protomembranen eines Glanzstreifens kann eine Protomembran einreißen und Sarkoplasma in das Spatium eindringen (Abb. 7 b). An solchen Stellen wird die Herzmuskelzelle gegen den Intercellularraum nur noch durch die Perimembran abgegrenzt, die sich an der Bildung des Glanzstreifens nicht beteiligt, sondern über den Abgang des Glanzstreifens vom Sarkolemm hinwegzieht (Abb. 7 b). Die lichtmikroskopisch bekannten „Muskelbrücken“, die sich von einer Faser abzweigen und in die Nachbarfaser einstrahlen, lassen elektronenmikroskopisch stets Glanzstreifen, also Zellgrenzen, erkennen.

Die Myofibrillen sind verschieden breit ( $0,2\text{--}1,0\mu$ , seltener bis zu  $2\mu$ ) und in unseren Präparaten meistens mehr oder minder stark kontrahiert. An manchen Stellen zeigen die Myofibrillen innerhalb einer Herzmuskelzelle unterschiedliche Kontraktionszustände (Abb. 6 a). Auf Querschnittspräparaten kann man sich einen Eindruck von der Zahl der Myofibrillen je Herzmuskelzelle verschaffen. Die Auszählung von etwa 50 Herzmuskelzellen ergab, daß sie im Durchschnitt etwa 10 Myofibrillen besitzen; allerdings ist diese Zahl großen Schwankungen unterworfen. Die Myofibrillen setzen sich aus feinen Myofilamenten zusammen, die in kontrahierten Myofibrillen etwa  $100\text{ \AA}$  dick sind. Das Grundsarkoplasma ist manchmal ziemlich hell und locker und auch vacuolär (Abb. 6 a). Es besitzt wechselnde Mengen feiner, etwa 120 bis 250  $\text{\AA}$  großer Cytoplasmagranula, die besonders perinuklear und vor allem unter dem Sarkolemm liegen (Abb. 6 und 8 b). Im Sarkoplasma finden sich zahlreiche Mitochondrien, die in dem vorliegenden Untersuchungsgut fast alle leicht geschwollen sind. Auf Übersichtsbildern hat man häufig den Eindruck, daß die Mitochondrien die contractile Substanz an Masse überwiegen. Etwa 10—20% der Mitochondrien besitzen kleine, 250—300  $\text{\AA}$  große, dunkle Granula (Abb. 6 b). Einige Mitochondrien lassen im Inneren runde Querschnitte (Tubuli) erkennen (Abb. 6 b). Neben den Mitochondrien enthält das Sarkoplasma auffallend viele dichte Körper (Abb. 6 und 8); sie besitzen gewöhnlich eine ovale Form, und ihr größter Durchmesser schwankt in weiten Grenzen von etwa  $0,2\text{--}0,5\mu$ . Die dichten Körper bestehen aus einem feinkörnigen Grundmaterial von mittlerer Elektronendichte, und manche besitzen eine

Abb. 7 a u. b. Herzohr bei Vorhofseptumdefekt, Mensch. a Stufenförmiger Glanzstreifen. Auch im Bereich der Verbindung beider Stufen stellenweise dunkle Substanz an die Protomembranen angelagert (DS). Intercellularraum (JZR). Z-Streifen der Myofibrillen (Z). Herzohr IV. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 16400:1, Abb. 34000:1 (8065/56). b Glanzstreifen mit Dehiszenz der Protomembranen (D). Einriß der Protomembran (PrM) und Eindringen von Sarkoplasma in das Spatium. Die Perimembran (PeM) ist erhalten und zieht über den Glanzstreifen hinweg. Z-Streifen (Z) und M-Linien (M) der Myofibrillen. Herzohr IV. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 25000:1 (8061/56)

äußere Membran. In das feinkörnige Grundmaterial sind häufig unterschiedlich große, stark osmiophile, rundliche Körnchen oder Ringe von

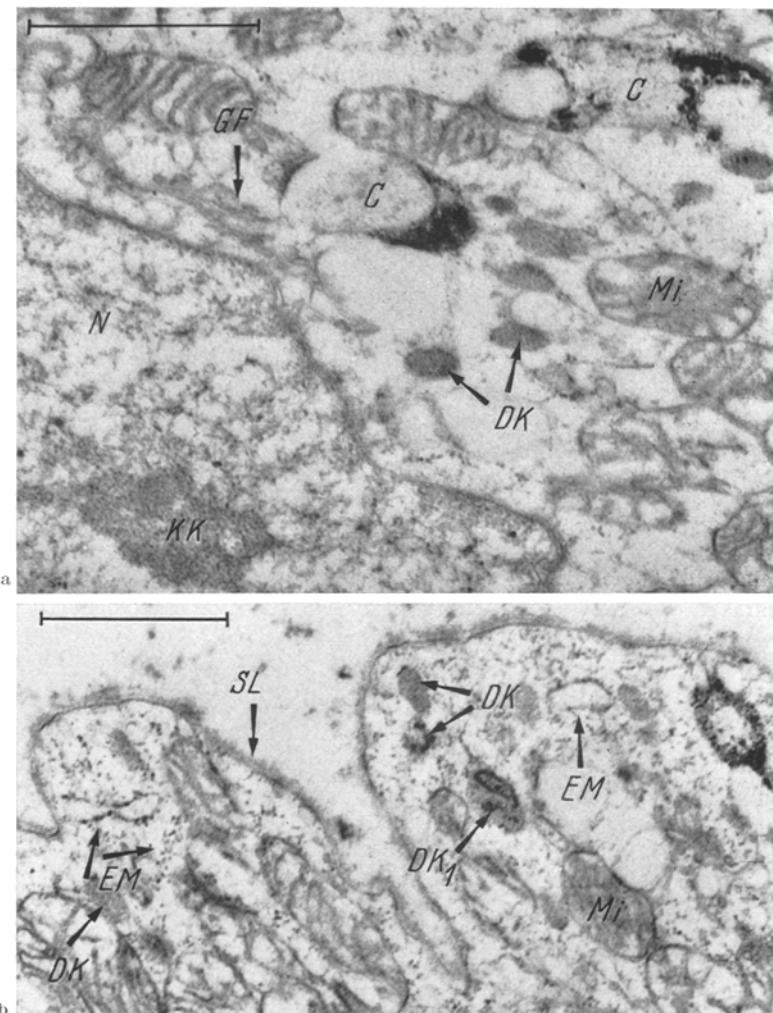


Abb. 8a u. b. Herzohr bei Vorhofseptumdefekt, Mensch. a Kern (*N*) mit 2 Kernkörperchen (*KK*). Golgi-Feld (*GF*) mit glatten Membranen, kleinen Bläschen und großen Vakuolen. Granuläre Cytosomen mit großen Vacuolen = Cytosomen C (*C*). Dichte Körper (*DK*). Mitochondrien (*Mi*). Herzohr IV. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 30000:1 (8068/56). b Peripheres Sarkoplasma. Sarkolemm (*St*). Dichte Körper (*DK*), zum Teil mit eingelagerten dunklen Granula und dunklen Ringen (*DK<sub>1</sub>*). Ergastoplasmamembranen (*EM*). Mitochondrien (*Mi*). Im Sarkoplasma feine Cytopgranula. Herzohr IV. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 24000:1 (8064/56)

meist elliptischer Form eingelagert (Abb. 6 und 8b). Vereinzelt haben wir dichte Körper auch in der Lüftung von Blutcapillaren gesehen (Abb. 9). Im Sarkoplasma liegen hin und wieder auch größere granuläre

Cytosomen; sie setzen sich aus stark osmiophilen Granula zusammen, die sich um große Vacuolen mit unterschiedlich kontrastreichem, amorphem oder homogenem Inhalt gruppieren (Abb. 8a). Granuläre Cytosomen ohne Vacuolen werden nur ausnahmsweise gefunden. In der unmittelbaren Nachbarschaft vieler Kerne finden sich im Sarkoplasma kleine Golgi-Felder, die aus einigen glatten Membranen und einem System von kleinen Bläschen und größeren Vacuolen aufgebaut sind. Häufig sind im Bereich der Golgi-Felder dichte Körper und seltener auch granuläre Cytosomen mit Vacuolen zu sehen (Abb. 8a). Zwischen den Myofibrillen und Mitochondrien sieht man Anteile des Sarkoplasma-reticulums in Form kleiner runderlicher oder ovaler Anschnitte, von denen manche eine doppeltkonturierte Membran erkennen lassen (Abb. 6a und b). Ergastoplasmamembranen sind in den Herzmuskelzellen des Menschen nur gering ausgebildet; in unseren Präparaten wurden sie nur bei Herzohr IV ziemlich regelmäßig gefunden. Sie bestehen aus Membranen, die mit feinen dunklen Partikelchen besetzt sind und entweder schmale, langgestreckte Schläuche oder größere Vacuolen bilden (Abb. 8b).

Manche Kerne sind oval, manche tief eingebuchtet (Abb. 6). Die primäre und sekundäre Kernmembran können durch Kernporen unterbrochen sein. Das Karyoplasma setzt sich aus zahlreichen etwa 100 bis 150 Å großen und einigen 300 bis 500 Å messenden Granula und aus bis zu 100 Å breiten, kurzen Filamenten zusammen. In den Schnittpräparaten zeigen die Kerne meist 1—2 Nucleoli, die aus dichten Ansammlungen von etwa 150 Å großen Granula bestehen (Abb. 8a).

Am *hypertrophierten Herzmuskel des Menschen (Herzohr I—III)* hatten wir Gelegenheit, Querschnitte von Glanzstreifen zu untersuchen. Die Querschnitte bestehen aus einem System von jeweils zwei dicht



Abb. 9. Herzohr bei Vorhofseptumdefekt, Mensch. Blutcapillare. Endothelzelle (EZ) mit starker Vesiculation an der Zellmembran (BL). Zellgrenze (ZG). Dichter Körper (DK) im Capillarlumen (L). Fortsatz einer Bindegewebsszelle (BF). Angrenzende Herzmuskelzellen (HMZ). Herzohr IV. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1,  
Abb. 24000:1 (7996/56)

nebeneinanderliegenden dunklen Linien mit angelagerter dunkler Substanz, das teilweise netzartig angeordnet ist, sich aber auch in einzelne rundliche Kringel auflösen kann (vgl. Schema bei Poche 1956 b). An anderen Stellen findet man nur rundliche Kringel (Abb. 10). Das Spatium zwischen den dunklen Linien kann stellenweise etwas erweitert sein (Abb. 10).

Auf Querschnittsbildern von hypertrophierten Herzmuskelfasern hat man häufig den Eindruck, daß das Massenverhältnis zwischen Mito-

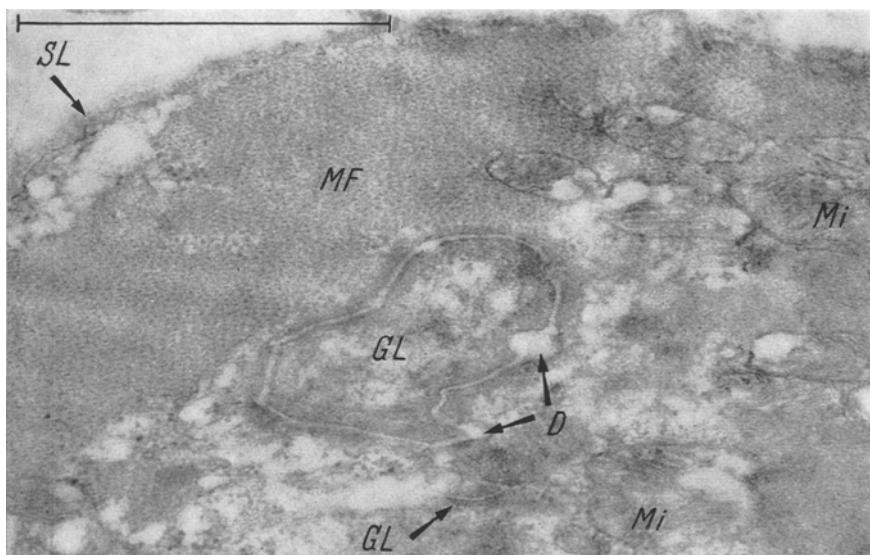


Abb. 10. Herzohr bei Mitralstenose, Mensch. Querschnitt durch eine hypertrophierte Herzmuskelfaser. Myofibrille (*MF*). Zwei Querschnitte durch die Kuppen von Windungen eines Glanzstreifens (*GL*). Bei *D* kleine bläschenförmige Erweiterungen des Spatiums. Mitochondrien (*Mi*). Sarkolemm (*SL*). Herzohr I. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 16400:1, Abb. 49000:1 (7191/56)

chondrien und Myofibrillen gegenüber den nicht hypertrophierten Herzmuskelzellen zugunsten der Myofibrillen verschoben ist. Auch die Zahl der Myofibrillen war in manchen hypertrophierten Herzmuskelfasern erheblich vermehrt. Die Dicke der Myofibrillen ist nicht so unterschiedlich wie bei Herzohr IV, und im Durchschnitt finden sich in den hypertrophierten Herzmuskelzellen mehr dicke Myofibrillen in der Größenordnung von  $1\mu$  (Abb. 11). Zwischen den Myofibrillen erkennt man eine verschieden starke Erweiterung der interfibrillären Anteile des Sarkoplasmareticulums. In den stärker hypertrophierten Herzmuskelzellen findet man viele fingerförmige Einstülpungen der Exomembran (Protomembran + Perimembran) (Abb. 11a), die sich als lange Röhren oder Tubuli tief in das Innere der Herzmuskelzelle fortsetzen und bis in die unmittelbare Nähe des Zellkernes gelangen (Abb. 11b). Häufig ist im

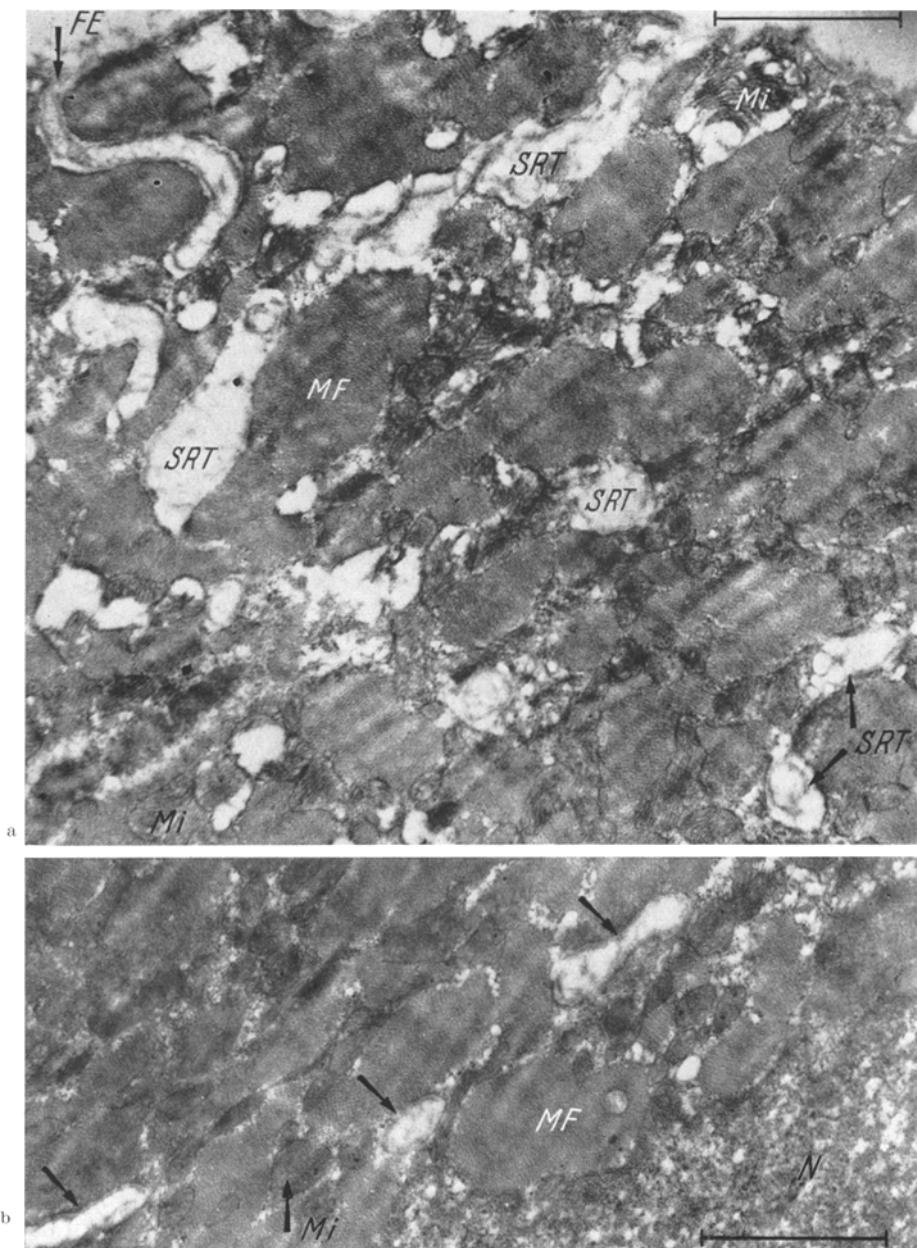


Abb. 11 a u. b. Herzohr bei Mitralklappenstenose, Mensch. Querschnitte durch stark hypertrophierte Herzmuskelfasern. Myofibrillen (MF). Vermehrung und Erweiterung des transversalen Tubulussystems (SRT), das durch fingerförmige Einstülpungen (FE) der Exomembran (Sarkolemm) entsteht. Bei ↓ verläuft ein solcher Tubulus in Kernnähe. Kern (N). Mitochondrien (Mi). Herzohr I. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 24000:1. a (7192/56), b (7183/56)

hypertrophierten Herzmuskel auch eine so starke Arkadenbildung des Sarkolemm zu sehen, daß Auswüchse der Herzmuskelzellen entstehen (Abb. 12). Im Bereich solcher Auswüchse zeigen die Protomembranen eine besonders starke Vesikulation.

Entsprechend den lichtmikroskopischen Befunden von Lipofuscinkörnchen finden sich elektronenmikroskopisch in den hypertrophierten Herzmuskelzellen kontrastreiche granuläre Cytosomen (Pigmentkörper), die zwischen den Mitochondrien liegen und meist von länglicher Form

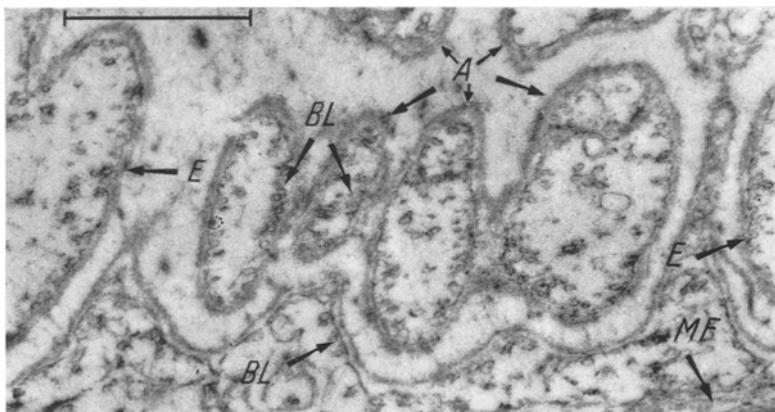


Abb. 12. Herzohr bei Mitralstenose, Mensch. Sehr starke Arkaden des Sarkolemm mit Bildung von „Ausstülpungen“ oder „Auswüchsen“ der Herzmuskelzellen (*A*). Das periphere Sarkoplasma in diesen Auswüchsen hell und locker. Starke Vesiculation an den Protomembranen (*BL*), teilweise auch kleine Einstülpungen der Protomembran (*E*). Myofibrille (*MF*). Herzohr I. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1.

Abb. 24000:1 (6537/56)

sind (Abb. 13a). Ihre großen Durchmesser schwanken in unseren Präparaten zwischen 0,6 und 2,3  $\mu$ , ihre kleinen Durchmesser zwischen 0,2 und 1  $\mu$ . Häufig findet man diese granulären Cytosomen in engem räumlichem Kontakt mit Mitochondrien, von denen sie nicht immer klar abzugrenzen sind (Abb. 13a). Seltener finden sich kleine Pigmentkörper in Konglomeraten von Mitochondrien, ganz vereinzelt zusammen mit kleinen Fettropfen (Abb. 13b). Solche kleinen Pigmentkörper zeigen oft große Ähnlichkeit mit dichten Körpern, in denen reichlich schwarze osmiophile Granula eingelagert sind (Abb. 13b). Die großen Pigment-

Abb. 13a—c. Herzohr bei Mitralstenose, Mensch. Granuläre Cytosomen (Lipofuscin). a Pigmentkorn (*P*), das an einer Seite von einem Mitochondrion (*Mi*) hufeisenförmig umschlossen wird. Die Begrenzung zwischen Pigment und Mitochondrion ist nicht überall scharf. b Zwei kleine Pigmentkörper (*P*) in einem Konglomerat von Mitochondrien (*Mi*). Die kleinen Pigmentkörper sind von großen, dichten Körpern mit reichlich eingelagerten osmiophilen Granula nicht mit Sicherheit zu trennen. Bei *F* kleiner Fettropfen. c Typisches Pigmentkorn mit großen (*gG*) und kleinen (*kG*) osmiophilen Granula und einzelnen kleinen homogenen Bezirken (*hB*). Im Pigmentkorn eine elektronenoptisch leere Lücke (*L*). Herzohr I. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 16400:1. a Abb. 38000:1 (7195/56). b und c Abb. 62000:1 (6689/56)

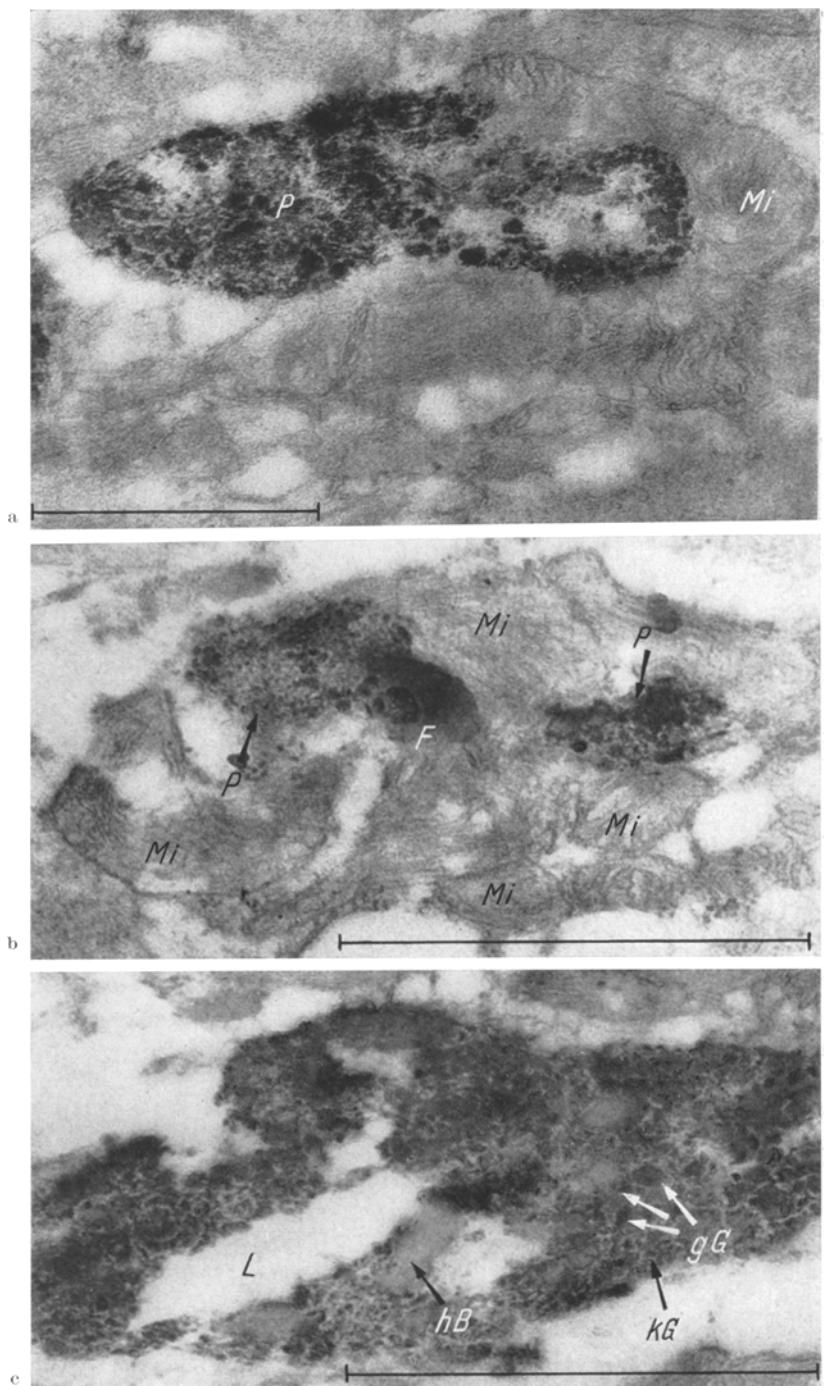


Abb. 13 a—c. (Unterschrift s. S. 198)

körner besitzen weder Innen- noch Außenmembranen und bestehen aus stark osmophilien Granula, die sich in Größe und Kontraststärke erheblich voneinander unterscheiden. Nach ihrer Größe lassen diese Granula 2 Klassen erkennen, deren Durchmesser etwa 60—500 Å und 500—1500 Å betragen. Die Granula der kleineren Größenanordnung und auch einige größere Granula besitzen eine feingranuläre Eigenstruktur, während andere größere Granula homogen erscheinen. Die Pigmentkörner enthalten außerdem kleinere, homogene, graue Bezirke und zeigen häufig im Inneren elektronenoptisch leere Lücken (Abb. 13c).

#### *Erörterung der Befunde*

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der menschlichen Herzen zeigte, daß der Herzmuskel des Menschen grundsätzlich die gleichen submikroskopischen Merkmale besitzt wie der der Säugetiere. Der Herzmuskel setzt sich aus Zellen zusammen, die von einer Protomembran umgeben sind. Diese Protomembran beteiligt sich an der Bildung der Längs- und Quergrenzen der Herzmuskelfasern: des Sarkolemm und der Glanzstreifen. Bei der Untersuchung von überwiegend quer zur Verlaufsrichtung geschnittenen Herzmuskelfasern konnten die von POCHE und LINDNER (1955) geforderten Querschnitte durch Glanzstreifen dargestellt werden (POCHE 1956b). Wenn der Schnitt etwa in der Mitte des Glanzstreifens liegt, sieht man, daß die Glanzstreifenmembranen ein netzartiges System bilden, das sich in einzelne ringförmige Anteile auflöst, je näher der Schnitt an die Spitzen der Windungen eines Glanzstreifens heranreicht (Abb. 10; vgl. Schema bei POCHE 1956b). Die Glanzstreifen sind zwar Zellgrenzen, durch ihre besondere Organisation werden sie aber im mechanischen Sinne gleichzeitig zu Zellverbindungen, die eine große Festigkeit gegen Zugbelastung besitzen; so können durch Vermittlung der Glanzstreifen die Myofibrillen im Dienste einer koordinierten Herzaktion ein den Herzmuskelzellen übergeordnetes System bilden (LINDNER 1957a). Eine besondere Bedeutung für die mechanische Festigkeit des Glanzstreifens besitzt wahrscheinlich die an die Protomembran angelagerte dunkle Substanz, die wir als intracelluläre Kittsubstanz bezeichnet haben (POCHE und LINDNER 1955). In stufenförmigen Glanzstreifen haben wir bei höheren Warmblütern (Hund, Kalb) die dunkle Substanz nur in den quer zur Faserrichtung verlaufenden Abschnitten gefunden. Die längsverlaufenden Abschnitte stufenförmiger Glanzstreifen wurden durch Mesomembranen ohne dunkle Substanz gebildet. Im Herzmuskel des Menschen fand sich aber stellenweise auch in den längsverlaufenden Abschnitten dunkle Substanz angelagert, ähnlich wie sie von LINDNER (1957a) im Herzmuskel des Frosches beschrieben worden ist. Wie unsere Befunde am menschlichen Herzmuskel weiter zeigen, kann es trotz der besonderen

Zugfestigkeit der Glanzstreifen zu bläschenförmigen Erweiterungen des Spatiums und sogar zur Dehiszenz der beiden Protomembranen kommen; es können auch Protomembranen einreißen und Sarkoplasma in das Spatium austreten. Ob solche Verletzungen, die durch Manipulationen bei der Operation ausgelöst sein können, schon zum Zelltod führen oder ob noch eine Restitution der betreffenden Zellen möglich ist, läßt sich noch nicht übersehen. Wir möchten es als sehr wahrscheinlich ansehen, daß die Dehiszenz im Glanzstreifen eine der Bedingungen darstellt, die zur Gefügedilatation des Herzmuskels (LINZBACH 1947a, 1948) führen können. Ob auch die Fragmentatio myocardii auf einer vitalen Dehiszenz im Glanzstreifen beruht, können wir nicht entscheiden, da in unseren lichtmikroskopischen Vergleichspräparaten eine Fragmentierung nicht zu sehen war.

Im Sarkoplasma der menschlichen Herzmuskelzellen findet man neben den Myofibrillen reichlich Cytosomen, vor allem Mitochondrien, aber auch dichte Körper und granuläre Cytosomen. Die Mitochondrien waren in unseren Präparaten meistens leicht geschwollen. Sie waren in Herzohr IV, das in Unterkühlung operiert war, besser erhalten als in den Herzohren I—III. Das Grundsarkoplasma enthält wechselnde Mengen von kleinen Cytoplasmagranula. In unseren Präparaten war das Grundsarkoplasma, besonders das fibrillenfreie periphere Sarkoplasma, häufig aufgehellt und aufgelockert und teilweise vacuolär; dies kam am deutlichsten bei den hypertrophierten Herzohren, insbesondere bei Herzohr I, zum Ausdruck. Die Schwellung der Mitochondrien dürfte in den Herzohrpräparaten im wesentlichen durch den operativen Eingriff entstehen, da bei den Herzoperationen die Herzohren kurz vor der Abtragung abgeklemmt werden müssen. Mit dieser Ausschaltung aus der Zirkulation mögen auch die beschriebene Aufhellung, die Auflockerung und die Vacuolisierung des Sarkoplasmas zusammenhängen. Der Hauptgrund für diese Beschränktheit des Sarkoplasmas dürfte jedoch in dem Vorgang der Hypertrophie zu suchen sein. Nach den klinischen Angaben hat bei den von uns untersuchten 4 Herzohren eine Druckerhöhung und Dilatation des linken Vorhofes vorgelegen, am stärksten bei Herzohr I, am geringsten bei Herzohr IV (vgl. Tabelle 2); die Hypertrophie war bei Herzohr I am stärksten und bei Herzohr IV am geringsten ausgeprägt. Da bei der hypertrophiierenden Herzmuskelzelle das Wachstum in einzelnen kleinsten Wachstumsquanten erfolgt und jeder einzelne Wachstumsschritt durch eine initiale Wasseraufnahme eingeleitet wird (LINZBACH 1950), sind — wenigstens bei einem Teil der Herzmuskelzellen — eine Aufhellung und eine wäßrige Schwellung des fibrillenfreien peripheren Sarkoplasmas zu erwarten. Eine solche wäßrige Schwellung des Sarkoplasmas mit Bildung großer Auswüchse der Herzmuskelzellen war bei Herzohr I am stärksten ausgeprägt (Abb. 12), fand sich in geringerem

Grade aber auch bei Herzohr IV, das nur eine Andeutung von Hypertrophie zeigte.

In den Herzmuskelzellen des Menschen findet sich auch ein sarkoplasmatisches Reticulum, das mit kleinen Bläschen und von einer Membran umgebenen Vacuolen von der äußeren Zellmembran bis zur sekundären Kernmembran reicht und fast regelmäßig auch einen — allerdings kleinen — Golgi-Apparat einschließt. Ebenfalls in nur geringem Ausmaß sind auch mit kleinen Granula besetzte Ergastoplasmamembranen vorhanden. Außerdem findet sich ein Tubulussystem in der Herzmuskelzelle, das seinen Ursprung aus fingerförmigen Einstülpungen der Exomembran (Sarkolemm) nimmt, wie es LINDNER (1957a) im Herzmuskel des Hundes beschrieben hat. Dieses System fällt am wenigsten in den kaum hypertrophierten Herzmuskelzellen von Herzohr IV auf; in den stark hypertrophierten Herzmuskelzellen der Herzohren I—III waren dagegen diese Tubuli stark vermehrt und erweitert. Fingerförmige Einstülpungen des Sarkolemm auf Querschnitten von Herzmuskelzellen können auch durch tief einschneidende Längsfurchen bedingt sein. In unseren lichtmikroskopischen Präparaten waren durch Längsfurchung stark gelappte Faserquerschnitte jedoch selten; wir können deshalb für den größten Teil der fingerförmigen Einstülpungen annehmen, daß es sich tatsächlich um Tubuli handelt. Hierfür spricht auch ihre Anordnung auf den elektronenmikroskopischen Querschnittsbildern (vgl. Abb. 11b). Wir möchten glauben, daß die starke Vermehrung und die Erweiterung dieser Tubuli einen schnellen und ausreichenden Stofftransport in die tiefer gelegenen Teile der hypertrophierten Herzmuskelzelle gewährleisten. Außerdem ist zu vermuten, daß diese Tubuli durch Depolarisation ihrer Membran, die der Exomembran entspricht, Erregungen in das Innere der Herzmuskelzelle zu leiten vermögen. Das Sarkoplasmareticulum entspricht nach PORTER (1956) dem Endoplasmareticulum anderer Zellen. EDWARDS, RUSKA, DE SOUZA SANTOS und VALLEJO-FREIRE (1956), PORTER (1956) und BENNETT (1956a) schreiben dem Sarkoplasmareticulum des Skelettmuskels und LINDNER (1957a) dem Sarkoplasmareticulum des Herzmuskels eine erregungsleitende Funktion zu. In den hypertrophierten Herzmuskelzellen fanden sich häufig Auswüchse des Sarkolemm mit starker Vesiculation und kleinen Einstülpungen der Protomembran und wäßriger Schwellung des peripheren Sarkoplasmas (Abb. 12). Die Vesiculation an der Protomembran hat sicher eine Bedeutung für den Stoffdurchtritt durch Einstülpung und Abschnürung der Protomembran; dieses Phänomen ist von BENNETT (1956b) für die Synapse und von ODOR (1956) als „Mikropinocytose“ für die Peritonealdeckzellen erörtert worden und wurde davon unabhängig von LINDNER (1957a) auch für die Herzmuskelzelle angenommen. SCHULZ (1957) hat ähnliche

Prozesse in der Lunge beschrieben. Die Vermehrung dieser Vesiculation in der hypertrophierenden Herzmuskelzelle spricht für eine lebhafte Stoffaufnahme durch die Protomembran.

Unterschiede zwischen stark und fast nicht hypertrophierten Herzmuskelzellen ergaben sich auch im Bestand an Cytosomen. In Herzohr IV hatte man — besonders bei der Betrachtung von elektronenoptischen Übersichtsbildern — den Eindruck, daß die Mitochondrien die kontraktile Substanz an Masse überwiegen. In den Herzohren I—III dagegen schien dies Verhältnis häufig zugunsten der Myofibrillen verschoben zu sein. Die Herzmuskelzellen von Herzohr IV enthielten reichlich dichte Körper, dagegen relativ wenig granuläre Cytosomen, und zwar fast nur solche mit großen Vacuolen, die LINDNER (1957a) im Herzmuskel des Hundes beschrieben und als Cytosomen C bezeichnet hat. In den Herzohren I—III waren dichte Körper in etwas geringerer Zahl vorhanden, dafür um so reichlicher granuläre Cytosomen, und zwar hauptsächlich Pigmentkörper ohne Vacuolen und nur selten Cytosomen C. Das Überwiegen der Pigmentkörper ohne Vacuolen ist auch dann noch überzeugend, wenn man einwendet, daß bei den Cytosomen C manchmal die Vacuolen im Schnitt nicht getroffen sein könnten. Wir möchten annehmen, daß die Cytosomen C und die als Pigmentkörper bezeichneten granulären Cytosomen in dieselbe Gruppe gehören und das submikroskopische Korrelat des Lipofuscins der Herzmuskelzelle darstellen. Wir vermuten, daß die Cytosomen C in Pigmentkörpern übergehen können. Die kleinen homogenen grauen Bezirke in den Pigmentkörnern wären als Reste des Vacuoleninhaltes zu deuten. Die Annahme, daß die granulären Cytosomen Lipofuscins darstellen, gründet sich auf die lichtmikroskopischen Vergleichsuntersuchungen, nach denen Lipofuscins in gleicher Häufigkeit und Lokalisation vorkam wie die Cytosomen im elektronenmikroskopischen Bild. Das Vorhandensein von Hämösiderin konnte auf Grund des negativen Ausfalles der Turnbullblaureaktion ausgeschlossen werden. Außerdem waren in einem Dünnschnitt, der vor dem Einschleusen ins Elektronenmikroskop 20 min in n-HCl inkubiert worden war, am Pigment keine auffälligen Ausfälle festzustellen. Es ist nicht anzunehmen, daß es sich bei den Pigmentkörnern um Glykogen handelt, weil das lichtmikroskopisch in geringer Menge festgestellte Glykogen eine andere Verteilung zeigte. Zur Frage der Entstehung und der Bedeutung des Lipofuscins wird am Schluß des Kapitels über die Atrophie Stellung genommen.

#### **Submikroskopische Befunde bei Atrophie mit Berücksichtigung des braunen Pigments**

Bei chronischen Hungerzuständen, bei Kachexie infolge chronischer Ruhr, Krebs, Tuberkulose und anderen konsumierenden Erkrankungen

sowie im Senium kann das Herz des Menschen bis zu 45% seines Gewichtes verlieren (KRIEGER 1920). Auch beim Hungerödem des Menschen sind Gewichtsabnahmen des Herzens von durchschnittlich 25% beobachtet worden (PRYM 1919, LUBARSCH 1921, MÖNCKEBERG 1924, UEHLINGER 1948). HELLERSTEIN und SANTIAGO-STEVENSON (1950) stellten eine deutliche Korrelation zwischen Herzgewicht und Körpergewicht fest; doch war das Herzgewicht bei der braunen Atrophie relativ etwas höher als bei der einfachen Atrophie. Als Ursache der Verkleinerung menschlicher Hungerherzen fand OVERZIER (1947) eine Verschmälerung der einzelnen Herzmuskelfasern; Kerne und Sarkoplasma zeigten nach seinen Untersuchungen keine degenerativen Veränderungen. An den Kernpolen war braunes Pigment abgelagert; eisenhaltiges Pigment war jedoch nicht nachzuweisen. Demgegenüber beschreibt LINZBACH (1947 c) in menschlichen Hungerherzen Muskelfasern mit einem gleichmäßigen oder mantelförmigen Ödem sowie miliare „Hungerherde“ mit Übergang der Muskelfasern in Myocyten. Außerdem waren einzelne Herzmuskelfasern für das Herzgewicht zu breit, ein Befund, den der Autor auf eine Hypertrophie der noch funktions tüchtigen Herzmuskelfasern bei myogener Dilatation der Hungerherzen zurückführt.

Auch im Tierexperiment konnten durch längeres Hungern Gewichtsabnahmen des Herzens bis zu 50% erreicht werden (MÖNCKEBERG 1924). LUCKNER und SCRIBA (1938) fütterten weiße Ratten mit einer Kost aus Karotten, Stärke, Fett und Salzen, die den Tieren in beliebiger Menge zur Verfügung stand. Nach einem anfänglichen Gewichtsverlust von etwa 30% trat ein Ödem auf. Das Herz solcher Tiere war immer stark verkleinert. Histologisch zeigte der Herzmuskel eine unterschiedliche Färbbarkeit und einzelne hyalinisierte Fasern. Die meisten Herzmuskelfasern waren verschieden stark verschmälert, einige waren normal breit, viele waren verquollen und dann oft breiter als normal. Diese verbreiterten Fasern waren meistens aufgehellt und zeigten eine undeutliche Querstreifung bei deutlich hervortretender Längsstreifung und eine feine „Sarkoplasten“-Körnelung. Durch Lockerung und schließlichen Zerfall der Myofibrillen in den aufgequollenen Herzmuskelfasern entstehen breite, fibrillenfreie, perinukleäre Höfe, die sich so vergrößern können, daß nur leere Sarkolemmsschlüsse übrig bleiben. Die Kerne stehen infolge der Atrophie dichter als im gesunden Herzen; einige sehen normal aus, einige sind unregelmäßig geformt und lassen ungleichmäßige Aufhellungen des Chromatins erkennen. Verfettungen und Pigmentablagerungen in der Herzmuskulatur wurden nicht gefunden. ULRICH (1938) sah im Hungerversuch eine Verfettung des Herzmuskels nur bei Tieren, bei denen die Abnahme des Körpergewichtes nicht mehr als 26% betrug.

### *Material und Methode*

Wir ließen drei erwachsene, weiße Ratten über längere Zeit hungern. Die Tiere erhielten Latz-Standardfutter für Ratten, also eine qualitativ vollwertige Nahrung, die handelsüblich in Würfeln zu etwa 5 g hergestellt wird. Bei 2 Kontrolltieren, die täglich je 3 Würfel fraßen, nahm das Körpergewicht in 48 Tagen von 165 bzw. 175 g auf 190 bzw. 195 g zu. Der Herzmuskel war lichtmikroskopisch und elektronenmikroskopisch regelrecht. Zwei Versuchstiere (Ratte 1 und 3) erhielten täglich nur je 1 Würfel Latz-Standardfutter; sie nahmen dabei kontinuierlich an Gewicht ab. Ratte 1, die zu Versuchsbeginn 180 g wog, starb nach 34 Tagen bei einem Gewicht von 86 g an einer Gastroenteritis. Das Herz wog 0,6 g. Ratte 3 nahm innerhalb von 52 Tagen von 172 g auf 86 g ab. Ein drittes Versuchstier, Ratte 27, bekam nur jeden 2. Tag einen Würfel Latz-Standardfutter; ihr Körpergewicht verringerte sich in 27 Tagen von 215 g auf 100 g. Ödeme traten bei keinem Tier auf. Von Ratte 3 und 27 wurden die schlagenden Herzen in Äthernarkose entnommen und kleine Herzmuskelstückchen von 1 mm Kantenlänge zur elektronenmikroskopischen Untersuchung sofort in 1 %iger Osmiumtetroxydösung nach Sjöstrand fixiert. Der restliche Herzmuskel wurde in kaltem 10 %igem Formalin fixiert. Im Interesse einer einwandfreien Fixierung mußte jeder Zeitverlust vermieden und deshalb auf eine Wägung der Herzen verzichtet werden. Die in Osmium fixierten Herzmuskelstückchen wurden in vorpolymerisiertem Butylmethacrylat eingebettet. Von dem in Formalin fixierten Herzmuskel wurden an Gefrierschnitten die Hämatoxylin-Eosin- und die Hämatoxylin-Sudan-Färbung sowie die Weinstainsäure-Kresylechtviolett-Einschlußfärbung nach FEYRTER und an Paraffinschnitten die Hämatoxylin-Eosin-, Eisenhämatoxylin-van Gieson-Elastica- und Azanfärbung, die Carminfärbung nach BEST, die PAS-Färbung, die Turnbullblaureaktion und die Kernechtrot-Sudanschwarz-Färbung ausgeführt. Von der Leber und den Nieren wurden Gefrierschnitte mit Hämatoxylin-Eosin und Hämatoxylin-Sudan gefärbt.

### *Befunde*

*Lichtmikroskopische Untersuchungen.* Im Herzen sind die Muskelfasern deutlich verschmälert und die Kerne sind dadurch zusammengerückt. Verbreiterte Herzmuskelfasern oder Faserödem und Fibrillenzerfall sind nicht zu beobachten. Die Querstreifung der Herzmuskelfasern ist im allgemeinen erhalten; die Längsfibrillierung tritt jedoch meistens deutlicher hervor als die Querstreifung. Bei hoher Vergrößerung und starker Abblendung zeigt das Sarkoplasma eine feine Körnelung. Einzelne Körnchen sind sudanophil; im allgemeinen jedoch verläuft die Fettreaktion negativ. Sehr selten finden sich kleine Körnchen, die eine positive Eisenreaktion geben. Einige Herzmuskelzellen zeigen bei der Turnbullblaufärbung kleine, diffus angefärbte Bezirke. Etwas häufiger sind sudanschwarzpositive Körnchen im Paraffinschnitt nachzuweisen. Bei der Einschlußfärbung mit Weinstainsäure-Kresylechtviolett sind die Herzmuskelzellen gleichmäßig cyanochrom. Vereinzelt finden sich Herzmuskelfasern, die homogen und etwas stärker eosinophil erscheinen als das übrige Herzmuskelgewebe. Die Capillaren enthalten meistens Blut, sind aber nicht erweitert. In der Leber sind die Parenchymzellen deutlich verkleinert und ihr Protoplasma erscheint sehr dicht. Die Kerne der Leberzellen sind im allgemeinen nicht wesentlich verkleinert; sie stehen dichter als normal und erscheinen für die Leberzellen zu groß. Sudanophile Substanzen sind nicht nachzuweisen. Die Nieren zeigen regelrechte Glomerula. Die Epithelzellen der Harnkanälchen sind etwas verkleinert, ihre Kerne sind von gewöhnlicher Größe. Die Fettreaktion verläuft negativ.

*Elektronenmikroskopische Untersuchungen.* Die Herzmuskelfasern sind bei den Hungertieren durchschnittlich  $5\mu$  ( $3-8\mu$ ) breit, bei den Kontrolltieren etwa  $10\mu$ . Die Dicke der Myofibrillen beträgt sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den Versuchstieren durchschnittlich  $0,6\mu$ . Diese Zahl schwankt jedoch in sehr weiten Grenzen, besonders bei den Kontrolltieren ( $0,1-1,8\mu$ ). Die Mitochondrien sind im allgemeinen

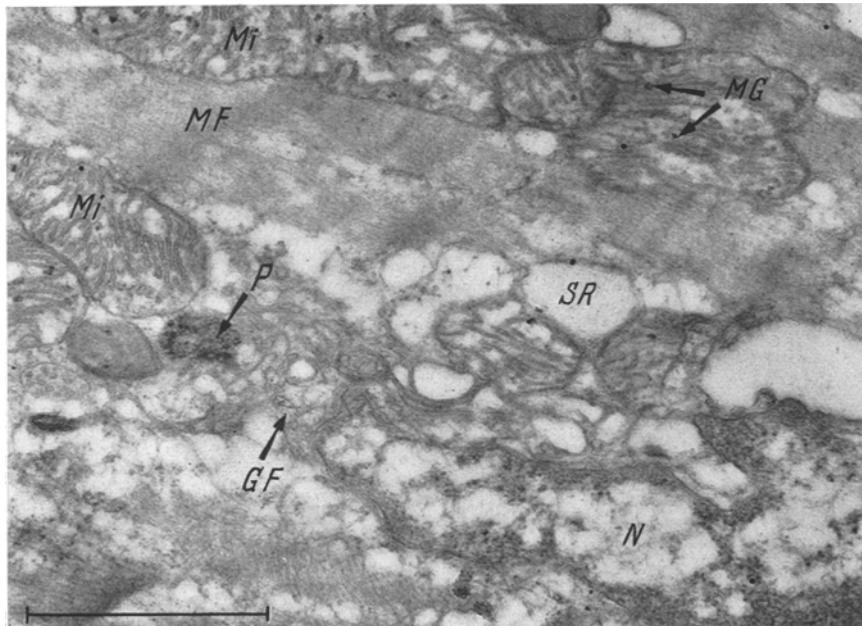


Abb. 14. Herzmuskel bei Hungeratrophie. Herzmuskelkern (*N*) mit Aufhellung des Karyoplasmas und Verdichtung des Chromatins an der Kernwand. Erweiterung des Sarkoplasma-reticulums (*SR*). Vermehrung protoplasmatischer Strukturen am Kernpol in Form eines kleinen Golgi-Feldes (*GF*). Pigmentkorn (*P*). Mitochondrien (*Mi*) mit geringfügigen Aufhellungen der Matrix und mit Mitochondriengranula (*MG*). Myofibrille (*MF*). Ratte 27. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 32000:1 (5252/57)

intakt und lassen nur selten kleinfleckige Aufhellungen der Matrix erkennen (Abb. 14). Die Mehrzahl der Mitochondrien enthält dunkle Mitochondriengranula von etwa  $300\text{ \AA}$  Größe. Die Kerne der Herzmuskelzellen können bei den Hungertieren ganz normal aussehen (Abb. 18a); viele Kerne sind jedoch schmäler als gewöhnlich, und ihre Kernmembran ist stark gefaltet und eingebuchtet, so daß manchmal segmentierte Schnittbilder entstehen können. Bei einzelnen Kernen ist das Karyoplasma aufgehellt und die Chromatinsubstanz an der Kernwand verdichtet (Abb. 14). Die Glanzstreifen zeigen häufig Verbreiterungen des Spatiums mit Dehiszenz der beiden Protomembranen.

In elektronenmikroskopischen Übersichtsbildern des atrophenischen Herzmuskelgewebes scheint zunächst die Harmonie des Gewebsaufbaues gewahrt zu sein. Insbesondere entspricht das Myofibrillen-Mitochondrien-Verhältnis dem Herzmuskelgewebe der Kontrolltiere. Bei höheren Vergrößerungen lassen sich jedoch charakteristische Veränderungen am Sarkoplasma feststellen. Das Sarkoplasmareticulum ist in den meisten Herzmuskelzellen — auch in solchen, die sonst normal aussehen — eher weit als eng gestellt (Abb. 14); außerdem ist das Sarkoplasmareticulum in zahlreichen Herzmuskelzellen vermehrt (Abb. 16 b). Besonders neben den Kernen findet man häufig Ansammlungen von unterschiedlich großen Bläschen und Vacuolen, die von einer einfachen Membran umgeben sind, so daß kleine Golgi-Felder entstehen (Abb. 14 und 17 b). Die Vesiculationen an den Protomembranen sind nicht vermindert, sondern erscheinen stellenweise sogar recht lebhaft. In einigen Herzmuskelzellen erkennt man eine Vermehrung ungeordneter, undifferenzierter protoplasmatischer Strukturen, wie Cytogranula, filamentöse Anteile und vor allem Vacuolen; sie finden sich unter dem Sarkolemm und können auch den Verlauf der Myofibrillen unterbrechen und die contractile Substanz ersetzen (Abb. 15). Die Myofibrillen selbst sind meist etwas verbreitert, überschreiten die Grenze von  $1\mu$  jedoch nur wenig. Ihre Struktur ist aufgelockert. Die Myofilamente zeigen eine normale Dicke von etwa 90 Å (in leichter Kontraktion), doch sind die Abstände zwischen den einzelnen Myofilamenten oft von normalerweise 90 Å auf 300—400 Å vergrößert. Manchmal erkennt man zwischen den Myofilamenten etwa 50 Å breite Querbrücken (Abb. 15). Die Protomembranen solcher Herzmuskelzellen können auf 60—70 Å verdickt sein. Auf Querschnitten erkennt man eine vacuoläre Aufhellung des Sarkoplasmas unter dem Sarkolemm und in den Myofibrillen kleine Lücken zwischen den Myofilamenten.

Im Vergleich zu den Kontrolltieren sind im Herzmuskelgewebe der Hungertiere granuläre Cytosomen und dichte bzw. osmiophile Körper deutlich vermehrt. Die granulären Cytosomen bestehen aus kleinen osmiophilen Granula von variabler Größe; sie enthalten oft Vacuolen mit grauem homogenem Inhalt oder kleinere, unscharf begrenzte, dunkle, homogene Bezirke, entsprechen also den Cytosomen C (LINDNER 1957a) oder Lipofuscinkörnern (Abb. 16a). Zwischen erweiterten Anteilen des Sarkoplasmareticulums findet man nicht selten auch große dunkle, homogene, osmiophile Gebilde, die Fettropfen entsprechen, aber von kleinen dunklen Granula umgeben sind (Abb. 16b). Fettropfen ohne solche Pigmentgranula sind in den Hungerherzen nicht nachzuweisen. Eine andere Art von Cytosomen ist durch meist ovale, dickwandige, stark osmiophile Ringe gekennzeichnet, wie sie auch in dichten Körpern zu finden sind, am häufigsten unter dem Sarkolemm oder neben den

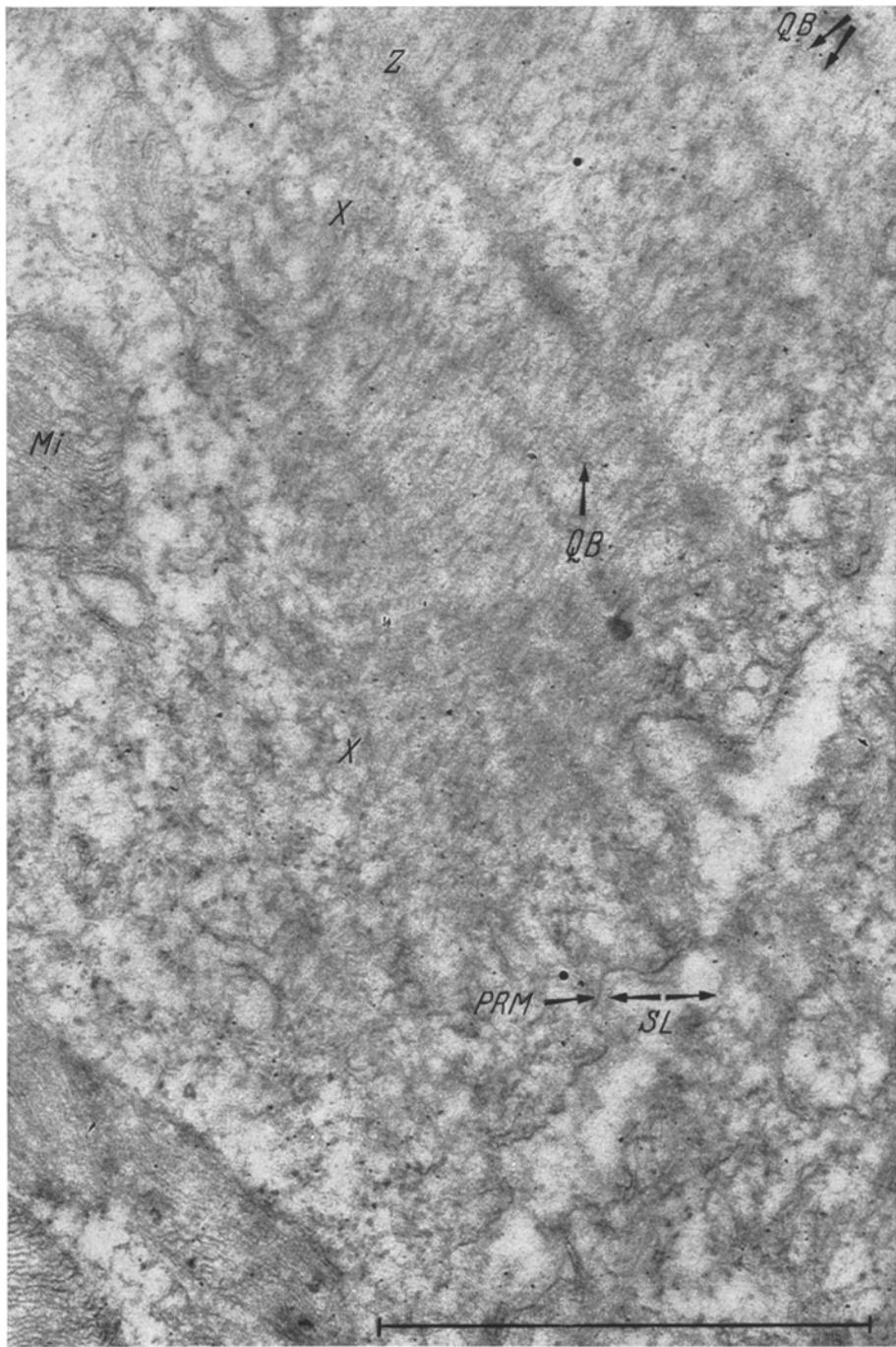


Abb. 15. (Unterschrift s. S. 209)

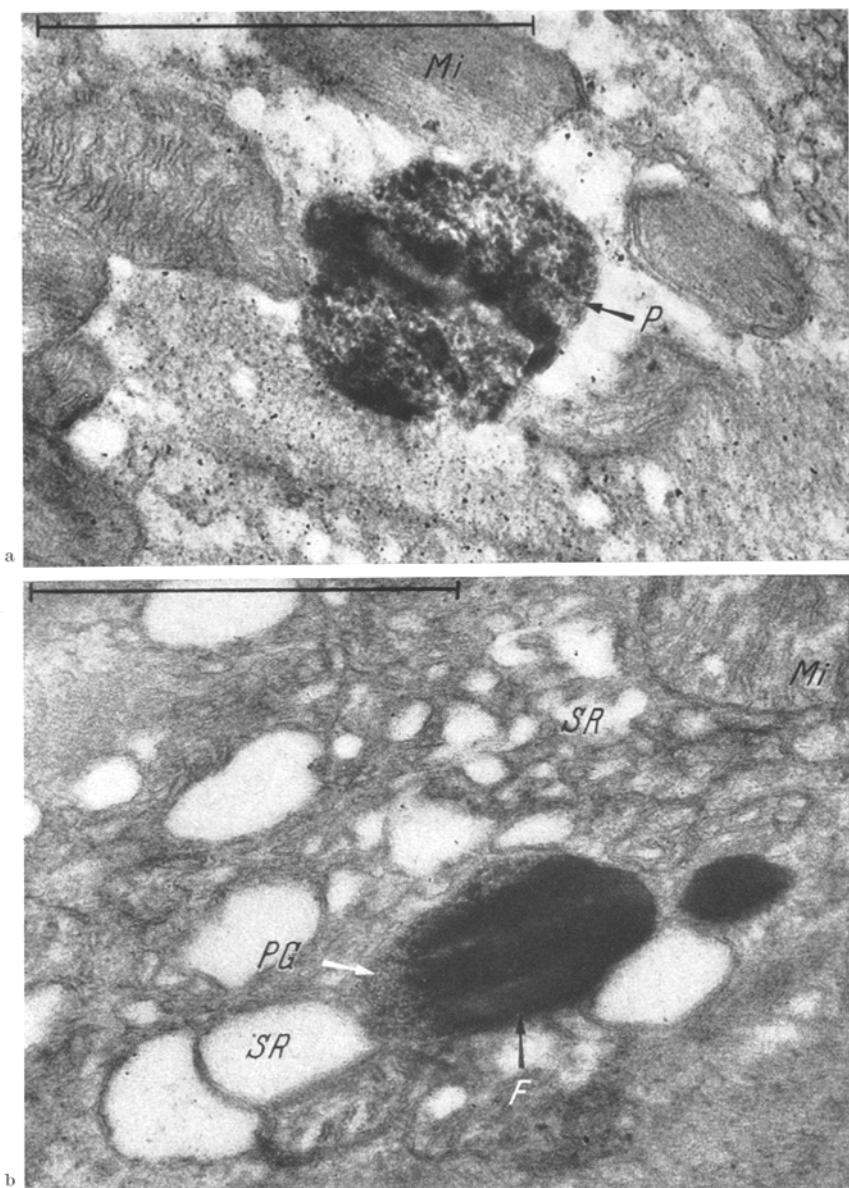
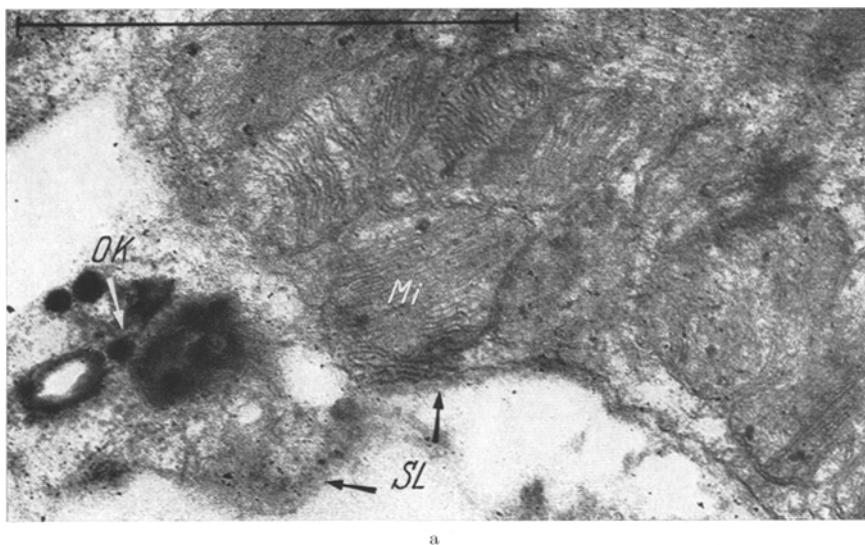
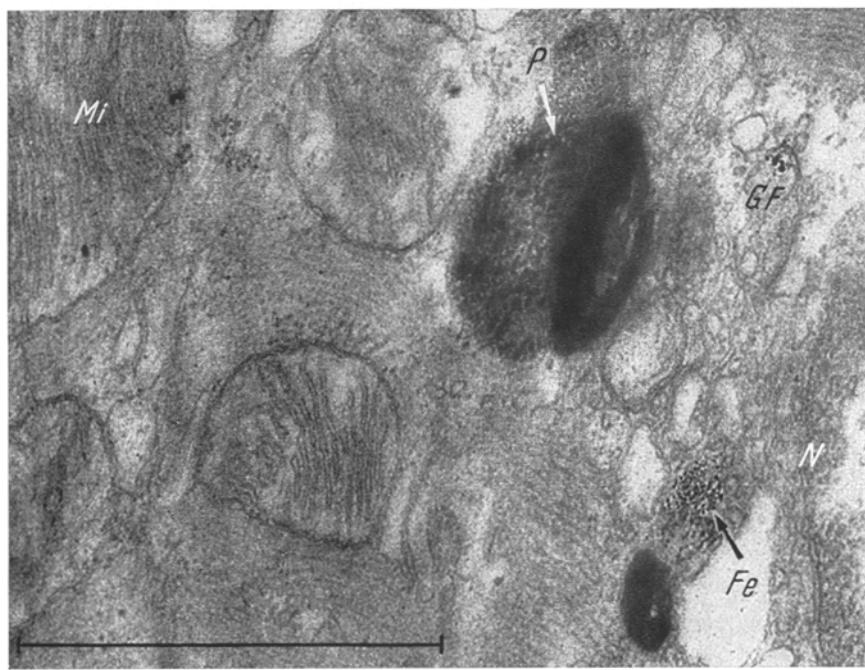


Abb. 16a u. b. Herzmuskel bei Hungeratrophie. a Pigmentkorn (*P*), das aus osmiophilen Granula und kleinen, dunklen, homogenen, osmiophilen Anteilen besteht (Lipofuscin). Intakte Mitochondrien (*Mi*). Ratte 3. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 16400:1, Abb. 66000:1 (7027/57). b Fettropfen (*F*), umgeben von kleinen, kontrastreichen Pigmentgranula (*PG*). Deutliche Vermehrung des Sarkoplasmareticulums (*SR*) und Erweiterung von Anteilen des *SR*. Mitochondrien (*Mi*). Ratte 27. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 55000:1 (5250/57)

Abb. 15. Herzmuskel bei Hungeratrophie. Myofibrillen mit Verbreiterung der Abstände zwischen den Myofilamenten; bei (*X*) Auflösung der Myofibrillen und Übergang in ungeordnete, undifferenzierte protoplasmatische Strukturen. An einzelnen Stellen sind Querbrücken zwischen den Myofilamenten zu erkennen (*QB*). Mitochondrien (*Mi*) intakt. Sarkolemm (*SL*) mit leicht verdickter Protomembran (*PrM*). Ratte 3. Fix. nach SJÖTSRAN. Elektronenoptisch 16400:1, Abb. 66000:1 (5090/57)



a



b

Abb. 17 a u. b. Herzmuskel bei Hungeratrophie. a Osmiophiler Körper (*OK*) mit einem dunklen, osmiophilen Ring, kugelförmigen, osmiophilen Partikeln und einer kontrastreichen granulären Substanz, unmittelbar unter dem Sarkolemm (*Sl*) gelegen. Intakte Mitochondrien (*Mi*). Ratte 3. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 16400:1, Abb. 66000:1 (7029/57). b Vermehrung protoplasmatischer Strukturen im Golgi-Feld (*GF*) neben dem Kern (*N*). Cytosom (*P*) mit einem großen, dicken, homogenen, osmiophilen Ring und kontrastreichen Pigmentgranula. Kleinstes, sehr kontrastreiche, schwarze Stäubchen (*Fe*). Mitochondrien (*Mi*). Ratte 27. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 55000:1 (5243/57)

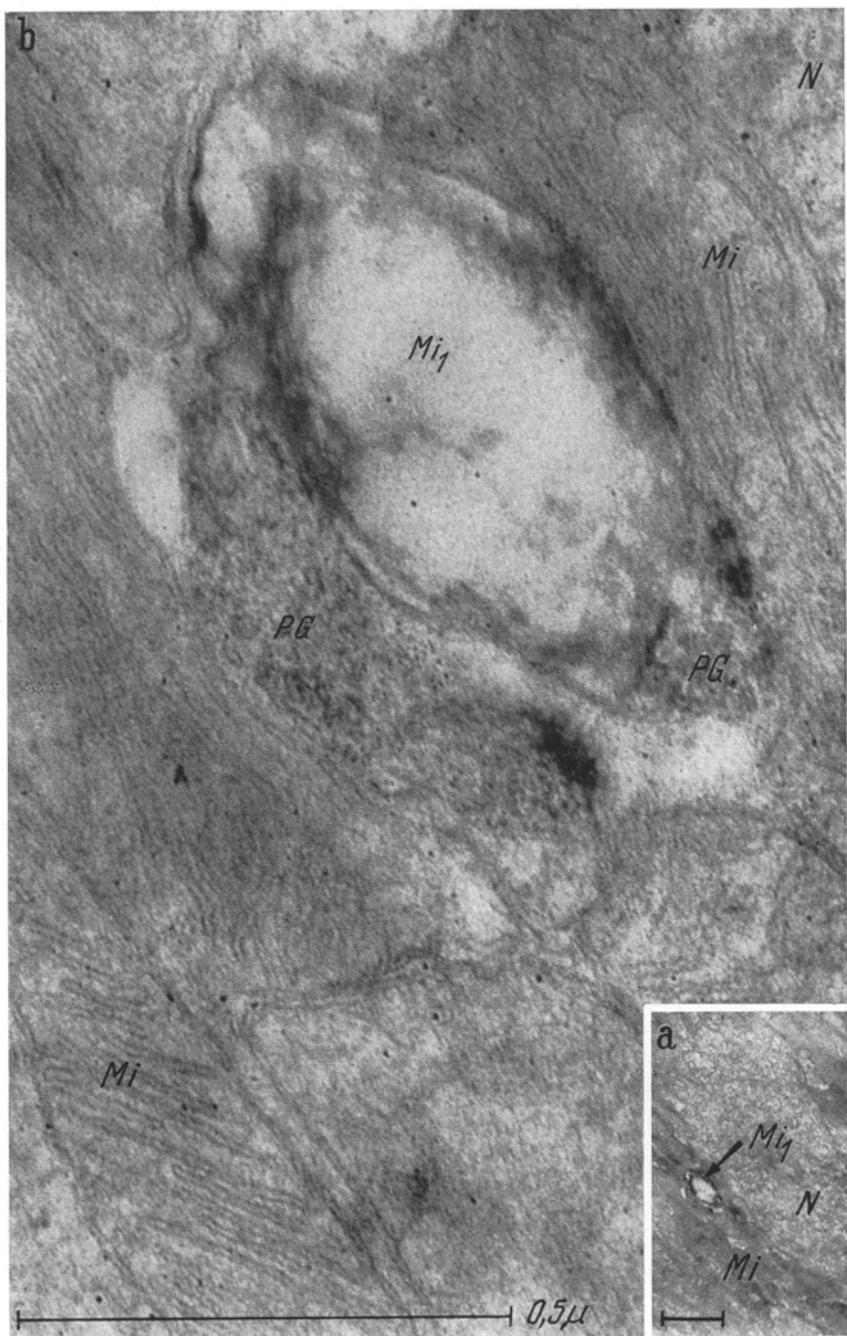


Abb. 18a u. b. Herzmuskel bei Hungeratrophie. Herzmuskelkern (*N*) von normalem Aussehen, daneben zahlreiche intakte Mitochondrien (*Mi*). Ein Mitochondrion (*Mi<sub>1</sub>*) zeigt eine Aufhellung der Matrix, weitgehenden Verlust der Innenmembranen und verdichtete und verwaschene Strukturen der Membranreste und der Außenmembranen. Außen an dieses Mitochondrion ist in Halbmondform eine granuläre Substanz (*PG*) angelagert. Ratte 3. Fix. nach SÖSTRAND. a Übersicht. Elektronenoptisch und Abb. 7900:1 (7035/57).  
 b Elektronenoptisch 32700:1, Abb. 131000:1 (5234/57)

Kernen. Manchmal liegen kleinere osmiophile Ringe frei im Sarkoplasma, meistens zwischen 2 Mitochondrien. Bei den größeren Ringen finden sich gewöhnlich in der Umgebung granuläres osmiophiles Material und auch kleine kugelförmige osmiophile Partikel (Abb. 17a). Durch Vermehrung der granulären osmiophilen Substanzen können einheitliche Cytosomen entstehen (osmiophile Körper). Unabhängig von den granulären Cytosomen oder aber auch in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft finden sich Ansammlungen von sehr stark osmophilien und stets tief-schwarzen Stäubchen, die bis höchstens 100 Å groß sind (Abb. 17 b). Schließlich kommen in den Herzmuskelzellen der Hungertiere eigentlich umgewandelte Mitochondrien vor mit Desorganisation, Fragmentation und Reduktion der Innenmembranen, deren Reste teilweise verdickt und meistens nur noch unscharf konturiert sind. Die Mitochondrien sind nicht geschwollen; ihre Matrix kann entweder grau verdichtet oder aufgehellt sein. Neben diesen veränderten Mitochondrien liegen im Sarkoplasma — meistens in Halbmondform angelagert — Granula, die den Cytosomen C oder Lipofuscinkörnern entsprechen (Abb. 18b). Andere Mitochondrien lassen neben einer aufgehellten Matrix im Inneren Reste von Doppelmembranen und ringförmige oder granuläre osmiophile Substanzen erkennen. Stellenweise finden sich Pigmentkörner, die an einem Ende an ein umgewandeltes Mitochondrion erinnern, in ihrem Mittelstück einem Cytosom C entsprechen und an dem anderen Ende kleine tief-schwarze, osmiophile Stäubchen erkennen lassen.

Das Endothel der Blutcapillaren ist meistens prall angefüllt mit unterschiedlich großen, von einer Membran umgebenen Bläschen und enthält hin und wieder auch einige granuläre Cytosomen.

#### *Erörterung der Befunde*

Absoluter Hunger kann länger ertragen werden als Unterernährung (MEESSEN 1952). Nach Eiweißmangelkost ist die Atrophie von Herz und Leber zwar geringer als nach absolutem Hunger, es finden sich jedoch Veränderungen an den Parenchymzellen, wie Zellödem oder Kernödem (GÜLZOW 1949). Das Ziel unserer Untersuchungen war, das submikroskopische Bild der reinen, unkomplizierten Atrophie des Herzmuskels zu studieren. Es galt daher, eine Versuchsmethode anzuwenden, bei der anderweitige Veränderungen des Herzmuskels durch einseitige Mangelernährung ausgeschaltet waren. Dies konnte dadurch erreicht werden, daß die Ratten ein qualitativ vollwertiges, nur in der Menge reduziertes Futter bekamen. Während LUCKNER (1938) bei Ratten, denen eine einseitige Karottendiät in beliebiger Menge zur Verfütterung stand, nach 4—7 Wochen ein allgemeines Ödem auftreten sah, konnten

wir bei einer Versuchsdauer bis zu 52 Tagen und einer Abnahme des Körpergewichtes auf die Hälfte des Ausgangswertes keine Ödeme beobachten. Die Tiere zeigten lediglich eine hochgradige allgemeine Atrophie, bei der auch das Herz stark verkleinert war. Histologisch waren fast alle Herzmuskelfasern verschmälert. Degenerative Veränderungen des Herzmuskelgewebes, wie sie LUCKNER und SCRIBA (1938) beim experimentellen Ernährungsödem der Ratte und LINZBACH (1947c) bei menschlichen Hungerherzen beschrieben haben, waren bei unseren Tieren lichtmikroskopisch nicht nachzuweisen. Die geforderte Bedingung einer reinen, unkomplizierten Atrophie des Herzmuskels war also bei unseren Versuchstieren erfüllt. Auch die Leber zeigte histologisch eine reine Atrophie mit verkleinerten, cytoplasmaarmen Parenchymzellen, wie es nach absolutem Hunger bekannt ist (MEESEN 1952).

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung des atrophenischen Herzmuskelgewebes zeigte sich, daß die Herzmuskelfasern fast um die Hälfte ihrer normalen Breite verschmälert waren, daß aber die Dicke der Myofibrillen nicht nachweisbar abgenommen hatte. In elektronenmikroskopischen Übersichtsbildern entsprach bei vergleichender Be trachtung der Präparate von Kontrolltieren und von Versuchstieren das Myofibrillen-Mitochondrien-Verhältnis der Hungerherzen dem der Kontrollen. Hieraus ergibt sich, daß sowohl Myofibrillen als auch Mitochondrien zugrunde gegangen sein müssen. Für beide Vorgänge konnten submikroskopisch Anhaltspunkte gefunden werden. Zahlreiche atrophische Herzmuskelzellen zeigten eine Vermehrung des Sarkoplasmareti culums, oft in Form kleiner Golgi-Felder neben den Kernen oder unter dem Sarkolemm. Bei den Kontrolltieren waren dagegen Golgi-Felder nur selten zu finden. Darüber hinaus zeigten einige Herzmuskelzellen eine Vermehrung von noch ungeordneten protoplasmatischen Substanzen, die sich unter dem Sarkolemm ausbreiteten und zum Teil auch die Myofibrillen ersetzt hatten. Die Myofibrillen selbst waren in solchen Herzmuskelzellen aufgelockert, und die Abstände zwischen den einzelnen Myofilamenten waren vergrößert. Dabei treten an einzelnen Stellen auch die feinen Querbrücken zwischen den einzelnen Myofilamenten hervor (HODGE 1955, 1956; SJÖSTRAND und ANDERSON 1956), die sonst nur bei stärkster Auflösung darzustellen sind (Abb. 15). Auf Querschnitten erkennt man Lücken im Filamentmuster. Es kommt also bei der Atrophie unter einer vorübergehenden Vermehrung undifferenzierter protoplasmatischer Substanzen zu einer allmählichen Auflösung von Myofibrillen. Dabei verschwindet die Z-Substanz gleichzeitig mit M und mit den Myofilamenten; eine isolierte Auflösung von Z und I, wie sie nach Ischämie beim Skelettmuskel vorkommt (MOORE, RUSKA und COPENHAVER 1956), konnte am Hungerherzen nicht beobachtet werden.

Der Aufbau der Myofibrillen vollzieht sich offenbar sehr langsam und in Dimensionen, die unterhalb des Auflösungsvermögens des Lichtmikroskopes liegen, so daß lichtmikroskopisch kaum mehr als eine unterschiedliche Färbbarkeit der Herzmuskelfasern zu erwarten ist. Gleichzeitig mit dem Abbau von Myofibrillen treten degenerative Veränderungen an Mitochondrien auf. Dies führt schließlich zu dem Bild einer Herzmuskelzelle, deren Myofibrillen und Mitochondrien unter Wahrung des gegenseitigen Volumenverhältnisses vermindert sind, und deren Sarkoplasmareticulum relativ vermehrt ist. Diese relative Vermehrung des Sarkoplasmareticulums wird sich wahrscheinlich bei einer Wieder-auffütterung eines atrophenischen Versuchstieres für eine schnelle Restitution des Herzmuskelgewebes günstig auswirken.

Dehiszenzen in Glanzstreifen finden sich am häufigsten dort, wo eine der im Glanzstreifen zusammentreffenden Myofibrillen Auflösungserscheinungen zeigt. Es ist anzunehmen, daß es mit der Auflösung der Myofibrillen auch zu Veränderungen an der intracellulären Kittsubstanz kommt, die morphologisch der Z-Substanz sehr ähnlich ist, und daß der Glanzstreifen dann der Zugbelastung bei der Kontraktion nicht mehr standhalten kann. Es kommt zur Dehiszenz der Protomembranen, und das funktionell den Herzmuskelzellen übergeordnete Myofibrillensystem wird an dieser Stelle unterbrochen. Auf diese Weise kann es wahrscheinlich im atrophenischen Herzen zu einer Gefügedilatation kommen, ohne daß Herzmuskelnekrosen vorhanden zu sein brauchen.

Wie unsere elektronenmikroskopischen Untersuchungen ergeben haben, findet sich im atrophenischen Herzmuskel eine Vermehrung von Pigmenten und osmiophilen Körpern. Lichtmikroskopisch waren Lipofuscin und in einigen Herzmuskelzellen feine Eisenablagerungen festzustellen. Elektronenmikroskopisch fanden sich neben den schon erwähnten Veränderungen an einzelnen Mitochondrien granuläre Cytosomen mit und ohne Vacuolen und mit Fetttropfen, osmiophile Körper mit sehr kontrastreichen Ringen oder kugelförmigen Granula und außerdem sehr feine, hochgradig elektronendichte und stets tiefschwarze Stäubchen. Daß in Zellen, die Eisen enthalten, osmiophile Körper vorkommen, wurde von SCHULZ (1956a) hervorgehoben. LINDNER (1956) wies in Zellen mit histochemisch nachweisbarem Eisen Cytosomen nach, die 35—70 Å große, kontrastreiche Stäubchen enthielten. Wie er später durch Feinbereichsbeugung feststellen konnte, kann Eisenhydroxyd in Form derartiger Stäubchen im Gewebe abgelagert sein (LINDNER 1957b). Die von uns beobachteten feinen kontrastreichen Stäubchen waren bis höchstens 100 Å groß. Wegen der morphologischen Übereinstimmung mit den von LINDNER beschriebenen Stäubchen und wegen der lichtmikroskopisch positiven Eisenreaktion halten wir es für sehr wahrscheinlich, daß sie Eisenverbindungen darstellen,

die beim Abbau von Myoglobin in den atrophierenden Herzmuskelzellen frei geworden sind.

Die Befunde von granulären Cytosomen, dichten Körpern und osmophilien Körpern im hypertrofischen und im atrophischen Herzmuskel bedürfen nach einer gemeinsamen Erörterung: Braunes Pigment hat schon GOLDENBERG (1886) in hypertrofischem oder atrophischem Herzmuskelgewebe gesehen; als Ursache der Pigmentvermehrung nahm er gesteigerte Stoffwechselvorgänge an. LUBARSCH (1902) bezeichnete das braune Pigment als „Abnutzungspigment“ oder „Abbaupigment“, und BRAHN und SCHMIDTMANN (1920) reihten es unter der Bezeichnung „Abnutzungsmelanin“ in die Gruppe der Melanine ein. Demgegenüber haben HUECK (1912, 1921), HAMPERL (1934) und SACHS (1943) gezeigt, daß sich das braune Pigment („Lipofuscin“ nach HUECK) deutlich vom Melanin abgrenzen läßt. Die Ansicht, daß das braune Pigment ein „Abnutzungspigment“ darstelle, wurde durch die Untersuchungen von HOTZEN (1915) erschüttert, der Lipofuscin schon in den Herzen von 1 Jahr alten Kindern fand. Auch H. MÜLLER (1935) sah in menschlichen Herzen aller Altersklassen regelmäßig Lipofuscin; er deutete die Lipofuscinablagerung als einen physiologischen Vorgang, der mit einer Arbeitshypertrophie verbunden sei, eine Ansicht, die auch von v. FINK (1936), von KNY (1937) und von UHLENBROOK und BÖHMIG (1937) vertreten wurde. BÖHMIG (1937) dachte an eine funktionelle Bedeutung des Lipofuscins im Stoffwechsel, was BACHMANN (1953) auch vom Lipofuscin der Leber annahm. HEIDENREICH und SIEBERT (1955) analysierten Lipofuscin, das auf physikalischem Wege aus menschlichen Leichenherzen isoliert worden war; sie stellten einen Fettgehalt von 20% und in dem lipoidfreien Rest 14,7% Stickstoff (im Eiweiß etwa 16%), Schwefel, Phosphor, Magnesium, Aluminium, Aminosäuren (auch cyclische) und andere stickstoffhaltige Basen sowie eine Protease und eine Esterase fest. Histochemisch konnten GEDIGK und BONTKE (1956) im Lipofuscin eine saure Phosphatase und eine Esterase nachweisen. Auch die dichten Körper scheinen Fermente zu besitzen. In einer besonderen, „lysosomenreichen“ Fraktion des Lebergewebes der Ratte sind von APPELMANS, WATTIAUX und DE DUVE (1955) und DE DUVE, PRESSMAN, GIANETTO, WATTIAUX und APPELMANS (1956) saure Phosphatase, Ribonuclease, Desoxyribonuclease, Kathepsin,  $\beta$ -Glucuronidase und Uricase nachgewiesen worden. NOVIKOFF, BEAUFAY und DE DUVE (1956) fanden bei elektronenmikroskopischer Untersuchung der „lysosomenreichen Fraktion“ dichte Körper, die den von uns im menschlichen Herzmuskel gefundenen dichten Körpern morphologisch und nach ihrer Größe ähnlich sind. Ob und inwieweit ein Zusammenhang zwischen dichten Körpern und granulären Cytosomen (Lipofuscin) besteht, läßt sich noch nicht sicher entscheiden, insbesondere auch deshalb nicht, weil

die Pigmentkörner im allgemeinen größer sind als die dichten Körper. Wir haben in unseren Präparaten vom menschlichen Herzmuskel aber auch kleine Pigmentkörner sowie große dichte Körper mit reichlich kontrastreichen Granula gefunden, die nicht mehr mit Sicherheit voneinander zu unterscheiden waren. Dieser Befund legt den Gedanken nahe, daß dichte Körper in Pigmentkörner übergehen können. Durch unsere Untersuchung des Herzmuskels der Ratte bei Hungeratrophie ergaben sich noch weitere Gesichtspunkte für die Entstehung des braunen Pigmentes: Einmal wurden große, runde bis ovale, homogene osmophile Gebilde gefunden, die nach den Befunden am Herzmuskel der Ratte nach Phosphorvergiftung als Fettropfen anzusprechen sind. Im Gegensatz zur Phosphorvergiftung wurden diese Fettropfen bei der Atrophie jedoch nur in Verbindung mit Pigmentgranula gesehen. Zweitens fanden sich degenerierte Mitochondrien, an die häufig in Halbmondform kontrastreiche Granula angelagert waren, sowie granuläre Cytosomen mit Vacuolen (Cytosomen C) in engem Kontakt mit degenerierten Mitochondrien, so daß man auch an eine Entstehung von Pigment aus Mitochondrien denken könnte. Nach unseren bisherigen Befunden deuten sich für die Entstehung des braunen Pigmentes folgende Möglichkeiten an: Übergang von dichten Körpern in Pigmentkörner, Entstehung von Pigment in Verbindung mit Fett, Bildung von Pigmentkörnern aus degenerierten Mitochondrien. Diese 3 Wege scheinen zunächst völlig voneinander getrennt zu sein. ROUILLER und BERNHARD (1956) haben aber in der Rattenleber elektronenmikroskopische Befunde erhoben, nach denen sie in den dichten Körpern (microbodies) Vorstufen von Mitochondrien sehen. Beziehungen zwischen dichten Körpern (microbodies) und Mitochondrien werden auch von RHODIN (1954) vermutet. Andererseits beschreiben DEMPSEY (1956) und LINDNER (1956) in Zellen, die Metalle (Silber bzw. Eisen) speichern, eigentümliche Cytosomen, die dichten Körpern ähneln, aber im Innern einzelne Doppelmembranen besitzen und deshalb als umgewandelte Mitochondrien angesehen werden. Auch für das Vitamin E-Mangelpigment wird eine Entstehung aus Mitochondrien diskutiert (LINDNER 1957c). Schließlich konnten wir im atrophenischen Herzmuskel der Ratte feststellen, daß osmophile Ringe und Granula, ähnlich den in dichten Körpern vorkommenden, frei im Sarkoplasma entstehen und sich dann zu osmophilen Körpern formieren können, wobei die ringförmigen Strukturen an eine Mitwirkung von Elementen des Sarkoplasmareticulums denken lassen. Man sieht also, daß sich unter verschiedenen Bedingungen Beziehungen zwischen dichten Körpern und osmophilen Körpern, zwischen dichten Körpern und Mitochondrien, zwischen dichten Körpern und Pigmentkörnern und schließlich zwischen dem Sarkoplasmareticulum und osmophilen Körpern andeuten. Wenn auch diese Beziehungen im einzelnen noch

keineswegs geklärt sind, so glauben wir uns nach dem bisher Bekannten doch zu der Annahme berechtigt, daß das braune Pigment eng mit dem Zellstoffwechsel verknüpft ist. Hierfür spricht auch die Tatsache, daß es am häufigsten in Organen mit hohem Stoffwechsel, wie Muskulatur und Leber, gefunden wird, und daß es im Herzmuskel — abgesehen von der braunen Atrophie — besonders dann vermehrt vorkommt, wenn ein Anbau oder ein Abbau spezifischer Zellstrukturen erfolgt, nämlich bei der Hypertrophie und bei der Atrophie. Bei unseren Untersuchungen waren die dichten Körper am häufigsten in Herzohr IV zu finden, bei dem die Hypertrophie im Anfangsstadium war. Degenerierte Mitochondrien mit angelagerten Pigmentgranula fanden sich hauptsächlich im Herzmuskel der Ratte bei Hungeratrophie. Möglicherweise lassen sich diese Befunde so deuten, daß bei der beginnenden Hypertrophie vermehrt dichte Körper gebildet werden, aus denen dann einerseits Mitochondrien und andererseits Pigmentkörper hervorgehen; bei der Atrophie dagegen, bei der eine Verminderung der Zellorganellen erfolgt, entsteht das Pigment vorwiegend aus degenerierenden Mitochondrien.

### Submikroskopische Befunde bei alimentärem Kaliummangel<sup>1</sup>

Aus der Muskelphysiologie ist bekannt, daß Kalium bei Erregung im Austausch gegen Natrium aus der Zelle austritt (FENN und COBB 1936, FLECKENSTEIN 1942, ROTHSCHUH 1952); die hierbei freiwerdende Energie leitet nach FLECKENSTEIN (1942) mit der Entwicklung des Aktionspotentials die Muskelkontraktion ein. In der Erholungsphase wandert Kalium entgegen dem Konzentrationsgefälle im Austausch gegen Natrium wieder in die Zelle zurück. FLECKENSTEIN (1947, 1955) sieht in der intra- und extracellulären Konzentrationsdifferenz von Kalium und Natrium ein osmodynamisches Prinzip, das die Energie für die Muskelkontraktion liefert; die durch den Kohlenhydratstoffwechsel freiwerdende Energie soll dem Wiederaufbau dieser Konzentrationsdifferenz dienen. Nach der Auffassung von VERZÁR (1943) und von SZENT-GYÖRGYI (1947) bildet das Kalium mit Glykogen und Myosin einen Symplex, in dem das Myosin in gestreckter Form vorliegt. Bei Erregung soll dieser Symplex zerfallen, wobei sich das Myosin kontrahiert. Das freiwerdende Kalium ist wichtig für die Bindung von Adenosintriphosphat (ATP) an Myosin. Die Adenosintriphosphatasen (ATPase), die nach ENGELHARDT (1946) mit dem Myosin identisch ist, wird bei einer optimalen Kaliumkonzentration aktiviert (SZENT-GYÖRGYI 1947, MÜNCHINGER 1953). In den Myofibrillen ist Kalium hauptsächlich in A, Z und M enthalten (DRAPER und HODGE 1949). Das

<sup>1</sup> Ein Teil der Befunde wurde auf der Sitzung der Arbeitsgemeinschaft der rheinisch-westfälischen Pathologen am 6. 7. 57 in Düsseldorf vorgetragen.

Myosin findet sich in der erschlafften Muskelfaser im Q-Abschnitt (A + H), während die durchgehenden Myofilamente der Myofibrillen aus Actin bestehen (ROZSA, SZENT-GYÖRGYI und WYKOFF 1949, HODGE 1956, SPIRO 1956). Nach SZENT-GYÖRGYI (1952) ist die Kaliumkonzentration für den eukolloiden Zustand der Muskelproteine von besonderer Bedeutung.

In der menschlichen Pathologie werden Hypokaliämien bei Krankheiten beobachtet, die zu vermehrter Kaliumausscheidung führen, wie chronische Darm- oder Nierenerkrankungen, im Coma diabeticum und nach Überdosierung von ACTH und DOCA (HADORN und RIVA 1951). Nach HEGGLIN (1947, 1953) kann eine Hypokaliämie zur energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz führen. Umgekehrt fanden ELSTER und OTTO (1956) im Herzmuskel von Menschen, bei denen eine energetisch-dynamische Herzinsuffizienz vorgelegen hatte, meistens einen sehr niedrigen Kaliumgehalt; allerdings sind Kaliumanalysen von Leichenteilen nur mit Vorsicht zu bewerten (RODECK 1957). Bei Fällen von langer dauernder Hypokaliämie sind im Herzmuskel Fasernekrosen und interstitielle Zellinfiltrate (PERKINS, PETERSEN und RILEY 1950, KEYE 1952), Koagulationsnekrosen oder Mantelödem und Entparenchymisierung der Herzmuskelzellen sowie interstitielle Zellinfiltrate (GRUNDNER-CULEMANN 1954) oder herdförmige Fasernekrosen und eine diffuse Myokardfibrose (MCALLEN 1955) beobachtet worden.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Kaliummangeldiät sind unter den verschiedensten Fragestellungen an Hunden, Kälbern, Schweinen, Ratten, Mäusen und Hühnchen durchgeführt worden. Im Herzen der Ratte sind nach alimentärem Kaliummangel Muskelfasernekrosen beschrieben worden (SCHRADER, PRICKETT und SALMON 1937, FOLLIS, ORENT-KEILES und MCCOLLUM 1947, SMITH, BLACK-SCHAFFER und LASATER 1950, FRENCH 1952, GRUNDNER-CULEMANN 1952, MACPHERSON 1956). Die meisten Untersucher haben die Wirkung des Kaliummangels auf den Herzmuskel durch zusätzliche Gaben von Kationenaustauschern, DOCA, Kochsalz oder durch vorausgehende eiweißarme Diät zu verstärken gesucht. Ziel unserer elektronenmikroskopischen Untersuchungen war es, die Auswirkungen des rein diätetischen Kaliummangels auf den Herzmuskel zu studieren. Diesen Weg hat für seine lichtmikroskopischen Untersuchungen auch GRUNDNER-CULEMANN (1952) gewählt; seine Ergebnisse sollen deshalb hier kurz referiert werden. Der Autor fand schon am 5. Tag der Kaliummangeldiät eine unterschiedliche Färbbarkeit der Herzmuskelfasern mit Auflockerung des Sarkoplasmas und des Fibrillengefuges. Am 7. Tag waren eine diskontinuierliche Homogenisierung („hyaline Entartung“) und miliare Nekrosen einzelner Herzmuskelfasern nachzuweisen. Vom 8. Tag ab wurden eine Ödembildung im

Innern von Herzmuskelfasern gesehen („zentrales Faserödem“) sowie in der Umgebung der untergegangenen Fasern eine histiocytäre Infiltration und eine ödematöse Durchtränkung des lockeren Interstitiums. Bis zum 9. Tag fanden sich diese Veränderungen hauptsächlich unter dem Epikard und dem Endokard, danach auch in den übrigen Wandschichten des Herzens. Vom 11. Tag ab war eine stärkere, mehr diffus ausgebreitete Zerstörung von Herzmuskelfasern zu erkennen, die auf dem Wege über eine „hyaline Entartung“ oder einen schollig-körnigen Zerfall der Myofibrillen schließlich zu dem Bild leerer Sarkolemm-schlüche („gereinigte Nekrose“) führte. Die Vernarbung dieser Nekrose-bezirke verlief sehr langsam und war am 37. Tag noch zart-fibrillär; es kam aber auch zur Verkalkung von Herzmuskelnekrosen. Bei anhaltendem Kaliummangel traten im Verlauf der Versuche immer neue Nekrosen auf, so daß verschiedene Stadien gleichzeitig beobachtet werden konnten.

#### *Material und Methode*

Sechs erwachsene weiße Ratten erhielten eine Kaliummangeldiät<sup>1</sup>, die folgende Zusammensetzung hatte:

Casein, Labco . . . . .	24,00 %	Dextrose . . . . .	60,77 %
Salzmischung (s. unten) . .	2,56 %	Wesson-Öl . . . . .	10,00 %
NaCl. . . . .	0,67 %	Dorsch-Lebertran . . . . .	2,00 %

#### *Salzmischung*

CaCO <sub>3</sub> . . . . .	230 Teile	Fe-Citrat . . . . .	55 Teile
CaHPO <sub>4</sub> · 2 H <sub>2</sub> O . . . . .	785 Teile	MnSO <sub>4</sub> · 4 H <sub>2</sub> O . . . . .	10 Teile
MgSO <sub>4</sub> · 7 H <sub>2</sub> O . . . . .	202 Teile	ZnCl <sub>2</sub> . . . . .	0,5 Teile
MgJ <sub>2</sub> · 8 H <sub>2</sub> O . . . . .	2 Teile	CuSO <sub>4</sub> · 5 H <sub>2</sub> O . . . . .	0,6 Teile

#### *Vitaminzusatz*

Thiamin-hydrochlorid . .	100 mg auf 10 kg Nahrung
Riboflavin . . . . .	200 mg auf 10 kg Nahrung
Pyridoxin-hydrochlorid .	100 mg auf 10 kg Nahrung
Calcium-Pantothenat . .	1000 mg auf 10 kg Nahrung
Nicotinamid . . . . .	1000 mg auf 10 kg Nahrung
Meso-Inositol . . . . .	500 mg auf 10 kg Nahrung
Cholinchlorid . . . . .	10 mg auf 10 kg Nahrung
p-Aminobenzoësäure . .	3 mg auf 10 kg Nahrung
Biotin . . . . .	5 mg auf 10 kg Nahrung
Folsäure . . . . .	20 mg auf 10 kg Nahrung
α-Tocopherol . . . . .	1420 mg auf 10 kg Nahrung
Menadion . . . . .	1420 mg auf 10 kg Nahrung
Vitamin B <sub>12</sub> -Triturat . .	1000 mg auf 10 kg Nahrung

<sup>1</sup> Die Kaliummangeldiät wurde uns durch die liebenswürdige Vermittlung von Herrn Prof. Dr. MOLITOR und Herrn Dr. MUSHETT von der Firma Merck, Sharp & Dohme, Division of Merck & Co., Inc. Rahway, New Jersey, USA, zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle herzlich danken möchten.

Die Tiere wurden in einem Käfig ohne Streu gehalten, der zweimal täglich gereinigt wurde. Als Trinkflüssigkeit bekamen die Tiere täglich wechselnd Aqua dest. und Leitungswasser. Die Futter- und Trinkmenge wurden nicht beschränkt. Vier Kontrolltiere wurden in Käfigen mit Torfmull-Streu gehalten. Zwei der Kontrolltiere bekamen Kaliummangeldiät mit einem Zusatz von 0,75% KCl, die anderen beiden Tiere bekamen gewöhnliches Mischfutter. Unter der Kaliummangeldiät zeigten die Versuchstiere nach 5 Tagen ein struppiges, leicht gelblich verfärbtes Fell und waren etwas weniger lebhaft als die Kontrolltiere. Nach etwa 16 Tagen traten Geschwüre am Schwanz auf, und die Tiere machten einen müden, kranken Eindruck. Die Freßlust war schlecht, doch waren stärkere Gewichtsabnahmen nicht zu verzeichnen. Alle Kontrolltiere verhielten sich unauffällig. Die Untersuchung der Versuchstiere erfolgte am 10. Tag, am 24. Tag und am 41. Tag der Kaliummangeldiät. Die Tiere wurden mit Äther narkotisiert. Nach Anfertigung eines EKG<sup>1</sup> wurden in Narkose der Thorax eröffnet, das schlagende Herz entnommen und Herzmuskelgewebe in Osmiumtetroxydösung nach SJÖSTRAND fixiert und in vorpolymerisiertem Butylmethacrylat eingebettet. Zur lichtmikroskopischen Untersuchung wurden Herzmuskel, Leber und Niere in kaltem Formalin fixiert und folgende Färbungen ausgeführt: Vom Herzmuskel an Gefrierschnitten: Hämatoxylin-Eosin, Hämatoxylin-Sudan, Weinstinsäure-Kresylechtviolett-Einschlußfärbung nach FREYTER und an Paraffinschnitten: Hämatoxylin-Eosin, Eisenhämatoxylin-van Gieson-Elastica, Sudanschwarz, Carminfärbung nach BEST.

### Befunde

*Elektrokardiographische Untersuchungen.* Die 4 Kontrolltiere zeigten eine Herzfrequenz von 300—400 je Minute. Die niedrigeren Werte fanden sich meistens in sehr tiefer Narkose, die höheren Werte bei geringerer Narkosetiefe. Die Ausmessung der Kurven ergab folgende Werte: PR 0,045 sec, QRS 0,020 sec, QT 0,045 bis 0,050 sec.

Bei den Versuchstieren fanden sich folgende, von den Kontrolltieren abweichende Werte:

- Ratte 38: Verlängerung von PR auf 0,055 sec und von QT auf 0,060 sec.
- Ratte 39: Frequenz 240—340 je Minute. Verlängerung von QT auf 0,060 sec.
- Ratte 42: Erhöhter Abgang von ST in Ableitung II und III. Verlängerung von PR auf 0,065 sec.
- Ratte 43: Erhöhter Abgang von ST in Ableitung II. Verlängerung von PR auf 0,055 sec.
- Ratte 45: Verlängerung von PR auf 0,060 sec und von QT auf 0,060 sec.

Bei Ratte 46, die am 41. Tag der Kaliummangeldiät einen moribunden Eindruck machte, wurde auf die Anfertigung eines EKG verzichtet.

*Lichtmikroskopische Untersuchungen.* Im Herzen waren die Capillaren und kleinen Venen unter dem Epikard mit Blut gefüllt und mäßig dilateriert. Die Herzmuskelfasern zeigten stellenweise eine unterschiedliche Färbbarkeit. Einzelne Herzmuskelfasern oder Segmente von Fasern waren homogenisiert. Bei den am 10. Tage des Kaliummangels getöteten Ratten fanden sich vereinzelt scholliger Zerfall von Herzmuskelfasern und kleine Fasernekrosen mit Infiltration von mononukleären Zellen. Bei den am 24. und am 41. Tag des Kaliummangels getöteten Tieren waren Herzmuskelnekrosen etwas häufiger zu finden, und manchmal waren

---

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. F. HAHN, Direktor des Pharmakologischen Institutes der Medizinischen Akademie Düsseldorf, danken wir für die liebenswürdige Überlassung des EKG-Gerätes und Herrn Dr. GIERTZ für die freundliche Hilfe bei der Anfertigung der Elektrokardiogramme.

auch kleine Fasergruppen (Abb. 19) nekrotisch. Bei Anwendung der Weinstein-säure-Kresylechtviolett-Einschlußfärbung nach FEYRTER zeigte der Herzmuskel stellenweise kleinfleckige Aufhellungen mit feinen cyanochromen Granula. Bei einem Teil dieser Aufhellungsherde war die Querstreifung der Herzmuskelfasern noch gut zu erkennen. An anderen Stellen waren einzelne Herzmuskelfasern spindelförmig aufgetrieben, aufgeheilt und teilweise auch von kleinen cyanochromen Granula durchsetzt. Auf Querschnitten war an manchen Stellen ein Faserödem mit Aufhellung des Sarkoplasmas und Verminderung der Myofibrillen zu erkennen. Die Fettfärbung mit Sudan III fiel negativ aus. Dagegen war die Bestsche Carminfärbung auf Glykogen bei einigen Tieren angedeutet positiv. Bei

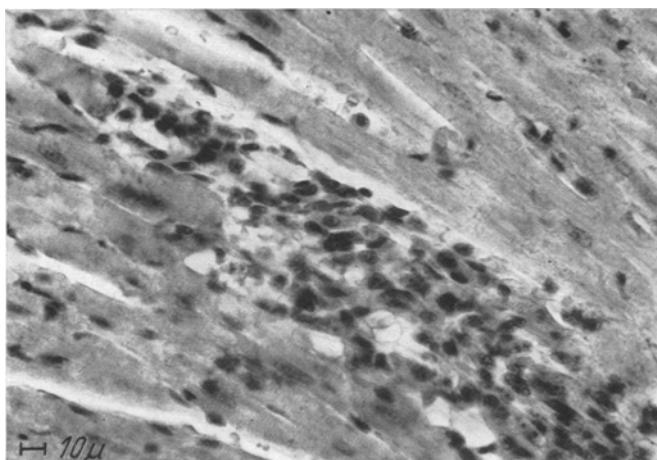


Abb. 19. Herzmuskel bei Kaliummangel. Herzmuskelnekrose mit Infiltration von mononukleären, mesenchymalen Zellen. Ratte 46. 41. Tag der Kaliummangernährung. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Lichtmikroskopisch 310:1 (05083)

der Sudanschwarzfärbung am Paraffinschnitt waren keine Pigmentkörnchen zu erkennen. In der Leber war bei den beiden am 10. Tag des Kaliummangels getöteten Tieren eine leichte diffuse Verfettung der Leberzellen mit geringer Sternzellenbeteiligung festzustellen. Die beiden am 24. Tag des Kaliummangels getöteten Tiere zeigten eine sehr geringe staubförmige Verfettung der Leberzellen, und bei den am 41. Tag des Kaliummangels untersuchten Tieren war keine Verfettung in der Leber nachzuweisen. Bei 2 Tieren fanden sich in den periportalen Feldern Infiltrate von einkernigen mesenchymalen Zellen. Die Nieren zeigten zum Teil eine leichte, streifenförmig angeordnete Hyperämie der Capillaren und kleinen Venen im Bereich der Rinden-Mark-Grenze. Bei den beiden am 41. Tag des Kaliummangels getöteten Tieren waren im Mark vereinzelt kleine Nekrosen des Epithels der Harnkanälchen mit histiocytärer Infiltration nachzuweisen. Verfettungen waren nicht zu erkennen.

Die 4 Kontrolltiere zeigten an Herzmuskel, Leber und Nieren keine wesentlichen Veränderungen. Lediglich bei 2 Tieren fand sich eine leichte diffuse Verfettung der Leberzellen mit geringer Sternzellenbeteiligung.

*Elektronenmikroskopische Untersuchungen.* Nach Kaliummangeldiät fällt im Herzmuskel der Ratte eine allgemeine Zunahme des Fettes auf. Die Fetttröpfchen sind etwa 8mal häufiger als im Herzmuskel normaler

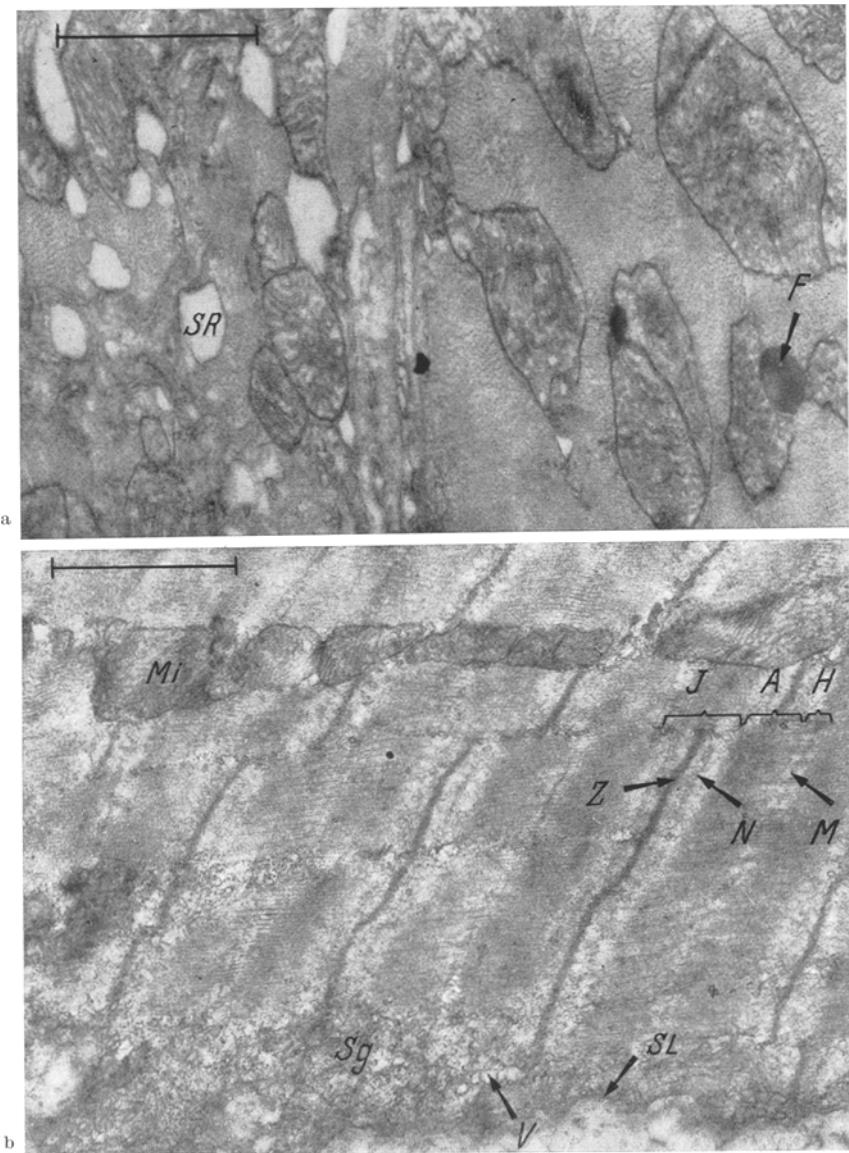


Abb. 20a u. b. Herzmuskel bei Kaliummangel. a Querschnitt. Starke Erweiterung des Sarkoplasmareticulums (*SR*) in der linken Herzmuskelzelle. In der rechten Herzmuskelzelle das Sarkoplasmareticulum nur wenig hervortretend. Fettropfen (*F*), Sarkolemm (*SL*). Ratte 43. 24. Tag der Kaliummangernährung. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 26000:1 (4787/57). b Erschlafte Herzmuskelzelle. Im rechten Teil des Bildes sind die *I*-, *A*- und *H*-Abschnitte einer Myofibrille bezeichnet, ebenso die *Z*-Streifen (*Z*), die *M*-Linien (*M*) und *N*-Linien (*N*). Mitochondrien (*Mi*). Das Grundsarkoplasma ist verdichtet und feingranulär umgewandelt (*Sg*). Bei *V* kleine Vacuolen. Ratte 43. 24. Tag der Kaliummangernährung. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 24000:1 (5320/57).



Abb. 21. Herzmuskel bei Kaliummangel. Blutcapillare mit sehr starker Vesiculation im Endothel (EZ), im Lumen ein Erythrocyt (Er). Pericapilläres Ödem: der pericapilläre Raum aufgehellt, darin Kollagen in lockeren Bündeln oder einzelne Mikrofibrillen (Ko) und Fortsätze von Bindegewebszellen (BZ). Im unteren Teil des Bildes Herzmuskelzelle mit Kern (N) und einer Myofibrille mit Z-Streifen (Z) und M-Linien (M). Intakte Mitochondrien (Mi), teilweise mit Mitochondriengranula (MG). Ratte 45. 41. Tag der Kaliummangelernährung. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 7900:1, Abb. 26000:1 (5760/57)

Kontrolltiere und besitzen eine Größe von durchschnittlich  $0,40:0,27\mu$ . Außerdem finden sich bei den Kaliummangelratten nur sehr selten Herzmuskelzellen, deren Myofibrillen Kontraktionsstreifen aufweisen. Die überwiegende Zahl der Myofibrillen ist mehr oder weniger stark erschlafft, so daß neben den Z-Streifen fast stets auch die M-Linien zu erkennen sind (Abb. 20b, 21, 23a). Häufig findet man Myofibrillen, die so stark erschlafft sind, daß I, A und H deutlich ausgeprägt erscheinen und stellenweise im I-Segment aus die N-Linien hervortreten (Abb. 20b). Abgesehen von diesen Veränderungen, die den ganzen Herzmuskel betreffen, erscheint ein Teil der Herzmuskelzellen ganz normal. Andere Herzmuskelzellen lassen eine deutliche Erweiterung des Sarkoplasma-reticulums erkennen. Auf Abb. 20a sind zwei benachbarte Herzmuskelzellen dargestellt, von denen die eine ein stark erweitertes Sarkoplasma-reticulum zeigt. Besonders auf Querschnittspräparaten erkennt man häufig Herzmuskelzellen, die neben der Erweiterung des Sarkoplasma-reticulums auch eine Aufhellung des Grundsarkoplasmas unter dem Sarkolemm und zwischen den Myofibrillen zeigen. Die Mitochondrien sind in solchen Zellen jedoch gut erhalten. Mitochondriengranula von 250—350 Å Größe finden sich in etwa 10—20% der Mitochondrien. Das Interstitium zeigt an zahlreichen Stellen ein pericapilläres Ödem (Abb. 21). Die pericapillären Räume sind leicht verbreitert und sehr hell. Sie enthalten spärlich Kollagen, dessen Fibrillenbündel oft aufgelockert sind. Einzelne kollagene Mikrofibrillen und Fortsätze von Bindegewebszellen scheinen in diesen Räumen zu schwimmen. Das Endothel der Blutcapillaren ist prall angefüllt mit kleinen Bläschen (Abb. 21). In der Lich-tung einiger Blutcapillaren erkennt man einige kleine Fettpartikelchen.

Bei den Tieren, die dem alimentären Kaliummangel 24 bzw. 41 Tage ausgesetzt waren, erkennt man in elektronenmikroskopischen Übersichtspräparaten umschriebene Gruppen von Herzmuskelzellen, die ödematös aufgetrieben sind und deren Fibrillengefüge aufgelockert erscheint (Abb. 22a). Bei stärkerer Vergrößerung zeigt ihr Sarkoplasma eine wolkige Beschaffenheit mit wechselnden Mengen von zarten Vacuolen. Die contractile Substanz ist vermindert, und die Myofibrillen sind aufgelockert und aufgesplittet (Abb. 22b). Die Mitochondrien sind in den ödematösen Herzmuskelzellen gut erhalten und lassen nur manchmal

Abb. 22a u. b. Herzmuskel bei Kaliummangel. a Übersicht. Vier Herzmuskelzellen ( $HZ_{1-4}$ ) mit verschiedenen Graden des Faserödems: Herzmuskelzelle 1 ( $HZ_1$ ) zeigt kein Ödem, Herzmuskelzelle 4 ( $HZ_4$ ) zeigt das stärkste Ödem. Blutcapillaren ( $K$ ), Kern ( $N$ ), Glanz-streifen ( $GL$ ) zwischen  $HZ_1$  und  $HZ_2$ . Intakte Mitochondrien ( $Mi$ ). Ratte 46. 41. Tag der Kaliummangelernährung. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 1300:1, Abb. 9000:1 (6239/57). b Ausschnitt aus  $HZ_4$ . Das Sarkoplasma ödematös aufgetrieben und wolkig aufgehellt, mit zartwandigen Vacuolen ( $V$ ). In Auflösung begriffene Myofibrillen ( $MF$ ). Die Mitochondrien ( $Mi$ ) intakt oder nur leicht geschwollen. Sarkoplasmareticulum ( $SR$ ). Sarkolemm ( $SL$ ). Ratte 46. 41. Tag der Kaliummangelernährung. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 16400:1, Abb. 54000:1 (6258/57)

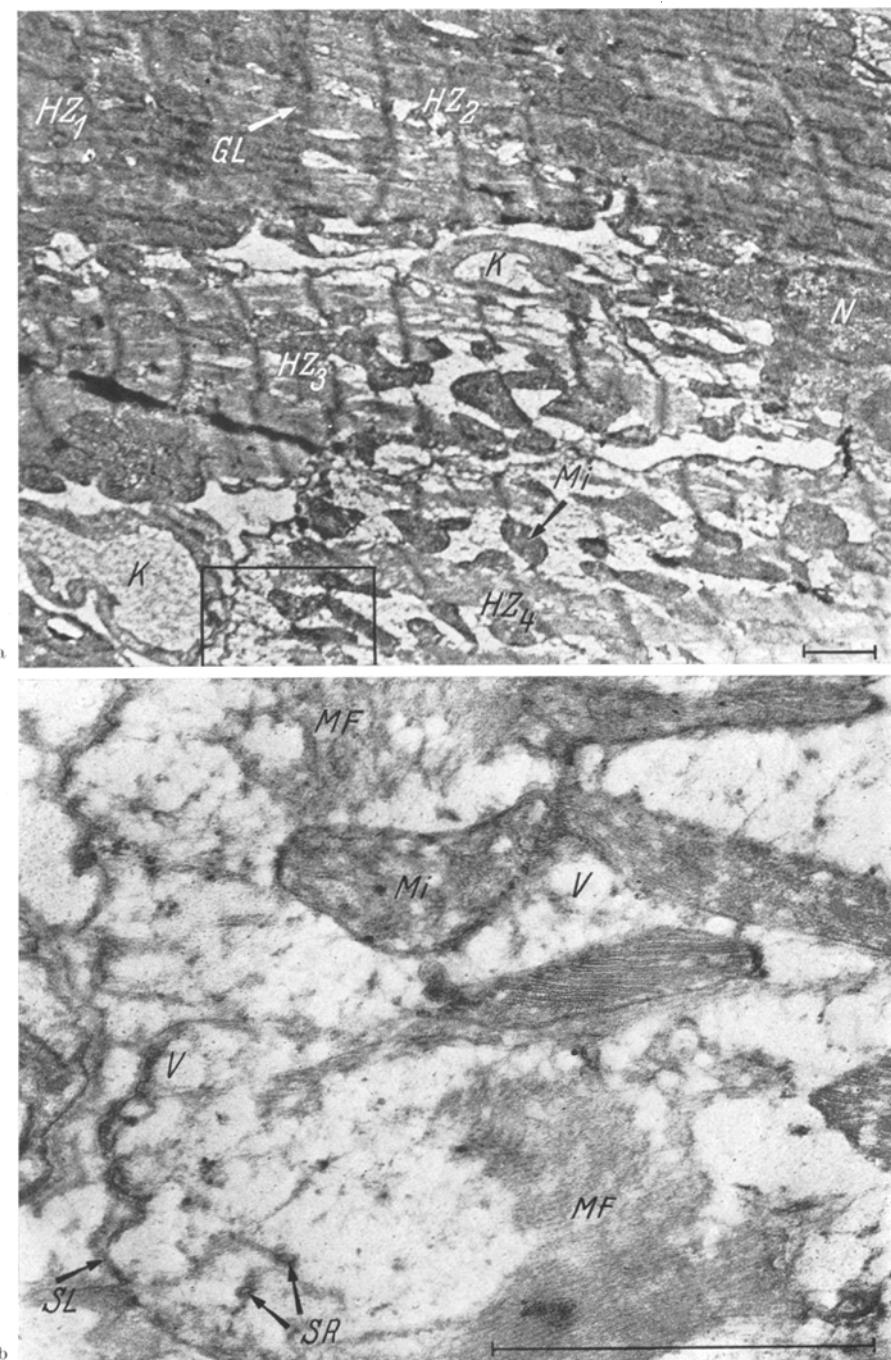
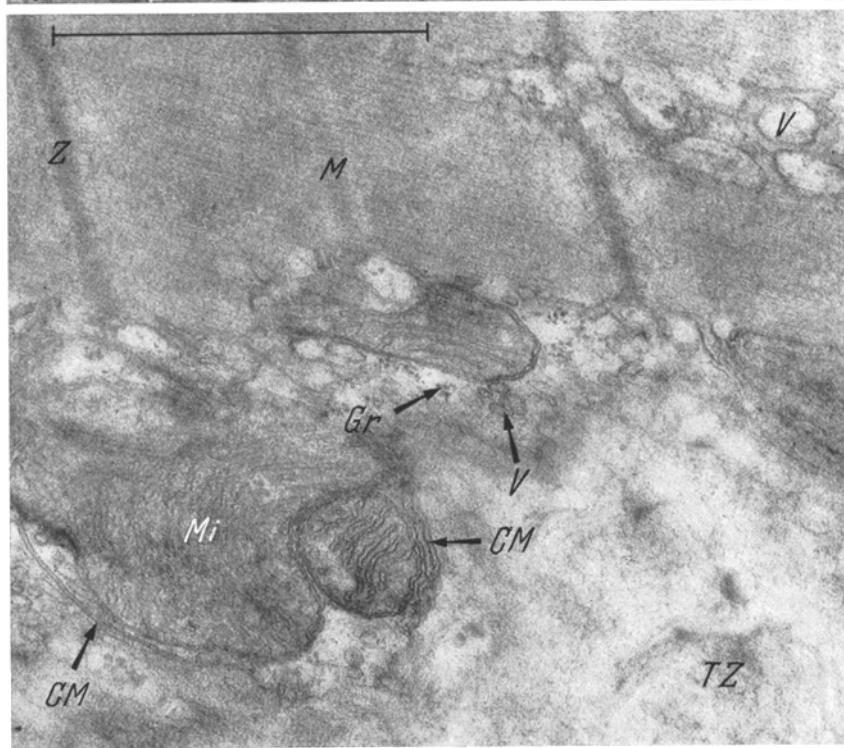


Abb. 22 a u. b. Unterschrift s. S. 224)



a



b

Abb. 23 a u. b. (Unterschrift s. S. 227)

kleinfleckige Aufhellungen der Matrix erkennen. An anderen Stellen finden sich im Herzmuskelgewebe zwischen gut erhaltenen Muskelzellen kleine „Nekrose“-Herde, die im elektronenmikroskopischen Übersichtsbild eine Zerstörung der normalen Muskelstruktur erkennen lassen und als Trümmerzonen erscheinen (Abb. 23a). Bei höherer Vergrößerung (Abb. 23b) erkennt man, daß die Myofibrillen zerfallen sind und daß die Trümmerzone hauptsächlich aus einer elektronendichten grauen Substanz besteht, die jedoch noch eine angedeutete, wenn auch ungeordnete, filamentöse Feinstruktur zeigt. Zwischen dieser Substanz und den noch erhalten gebliebenen Myofibrillen (Abb. 23b, oberer Bildteil) ist eine Zellgrenze nicht mehr mit Sicherheit zu erkennen. Man findet in diesem Grenzbereich eine Zunahme protoplasmatischer Strukturen in Form von verschiedenen großen Vacuolen, langgestreckten glatten Membranen (Cytomembranen) und kleinen Cytogranula. Die Vacuolen sind von einer einfachen Membran umgeben und besitzen einen amorphen, grauen Inhalt. Die Cytomembranen sind häufig doppelt konturiert und legen sich dicht an Mitochondrien an (Abb. 23b). Eine Vermehrung der vacuolären protoplasmatischen Strukturen findet sich auch schon zwischen den noch einigermaßen erhaltenen Myofibrillen. Abb. 24 zeigt in der linken Bildhälfte eine „Trümmerzone“ mit dem Rest einer zerfallenden Myofibrille in der ungeordnet feinfilamentösen, grauen Substanz und mit zahlreichen neugebildeten Vacuolen. In der rechten Bildhälfte sind noch Myofibrillen mit Querstreifen zu erkennen; zwischen ihnen ist aber auch schon eine starke Vermehrung vorwiegend vacuolärer protoplasmatischer Strukturen eingetreten. Die Mitochondrien sind in diesen Herzmuskelzellen gewöhnlich gut erhalten. In der näheren und weiteren Umgebung der beschriebenen Zerfallsherde und „Trümmerzonen“ findet man nicht selten Herzmuskelzellen, die im elektronenmikroskopischen Übersichtsbild bei Originalvergrößerungen von 1300:1 unauffällig sind, bei höherer Vergrößerung jedoch Veränderungen am Sarkoplasma erkennen lassen. Einige solcher Herzmuskelzellen zeigen lediglich eine Verdichtung und feingranuläre Umwandlung des Grundsarkoplasmas, wobei jedoch stellenweise schon einige kleine Vacuolen sichtbar werden (Abb. 20b). In anderen Herzmuskelzellen ist im Grundsarkoplasma, besonders unter dem Sarkolemm, eine eigenartige Vermehrung protoplasmatischer Feinstrukturen zu verzeichnen. Man

Abb. 23a u. b. Herzmuskel bei Kaliummangel. a Übersicht. Herzmuskelzellen mit erschlafften Myofibrillen, in denen überall die Z-Streifen (*Z*) und M-Linien (*M*) zu erkennen sind. Die Mitochondrien (*Mi*) gut erhalten. Glanzstreifen (*Gl*). Im unteren Teil des Bildes „Trümmerzone“ des Herzmuskelgewebes (*TZ*). Ratte 46. 41. Tag der Kaliummangernährung. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 1300:1, Abb. 9000:1 (5764/57). b Ausschnitt aus dem Randgebiet der „Trümmerzone“. Rechts unten im Bild eine graue Substanz mit ungeordnet-feinfilamentösen Struktur. Mitochondrien (*Mi*) gut erhalten. Vermehrung protoplasmatischer Strukturen im Grundsarkoplasma: Vacuolen (*V*), feine Cytogranula (*Gr*), Cytomembranen (*CM*). Im oberen Teil des Bildes Myofibrille mit Z-Streifen (*Z*) und M-Linien (*M*). Ratte 46. 41. Tag nach der Kaliummangernährung. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 16400:1, Abb. 50000:1 (5770/57)

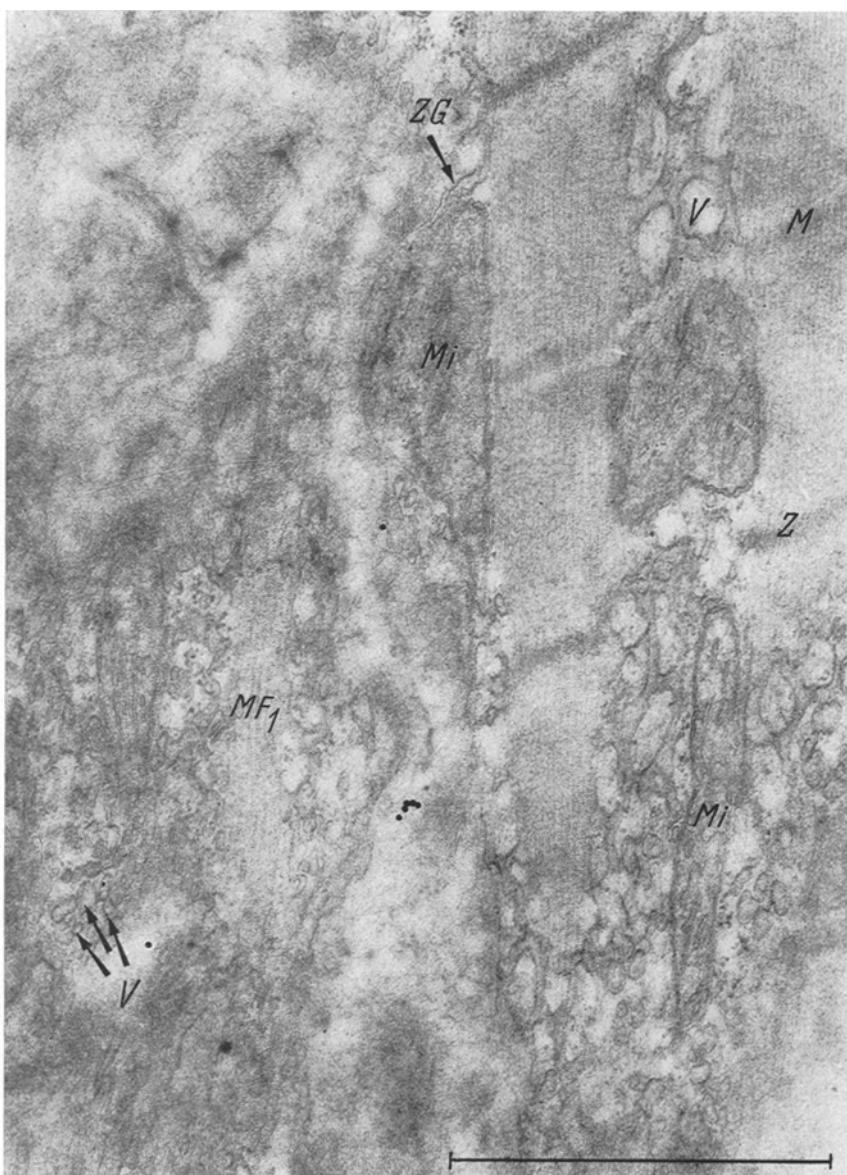


Abb. 24. Herzmuskel bei Kaliummangel. Randgebiet einer „Trümmerzone“. Oben links graue, ungeordnet-feinfilamentöse Substanz. Sehr starke Vermehrung protoplasmatischer Strukturen vor allem Vacuolen verschiedener Größe (*V*) mit einer einfachen Membran und granem Inhalt. Bei *MF*<sub>1</sub> Rest einer zerfallenden Myofibrille. Bei *ZG* möglicherweise eine Zellgrenze. In der rechten Bildhälfte 2 Myofibrillen mit Z-Streifen (*Z*) und M-Linien (*M*). Die Mitochondrien (*Mi*) gut erhalten. Ratte 46. 41. Tag der Kaliummangelernährung. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 16400:1, Abb. 50000:1 (5768/57)

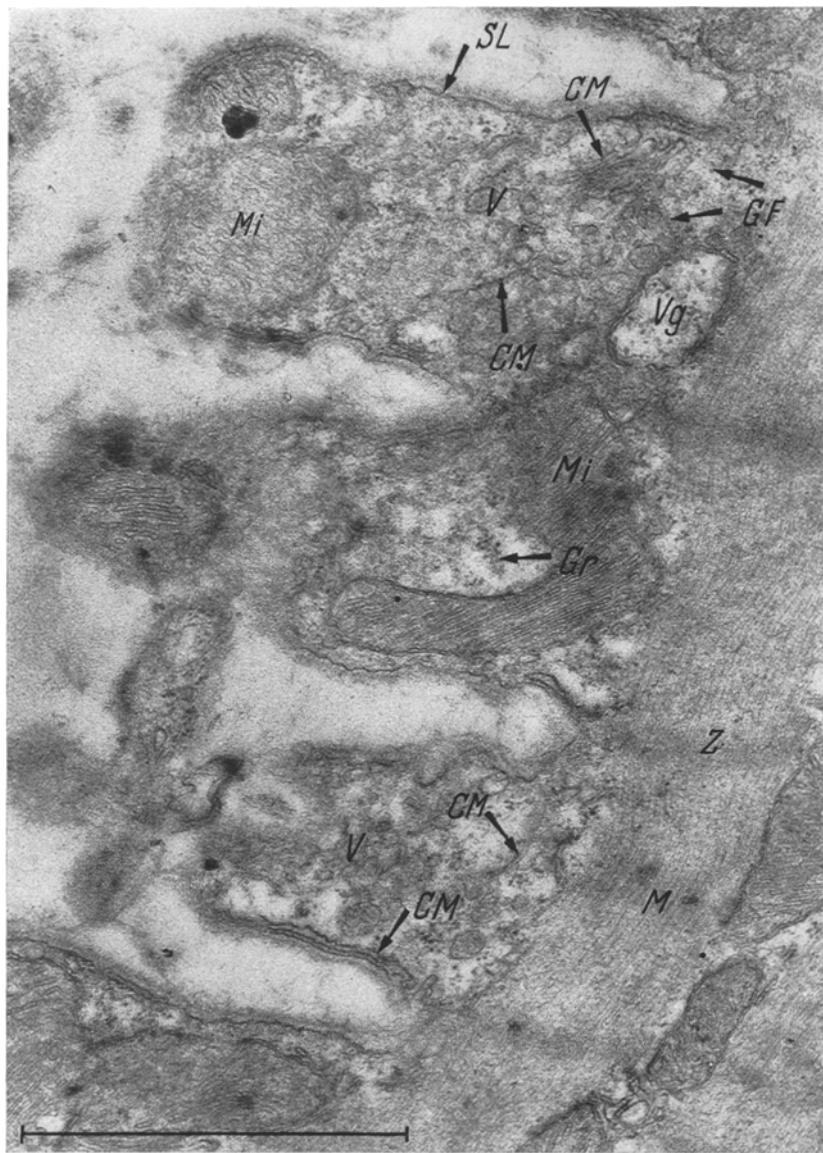


Abb. 25. Herzmuskel bei Kaliummangel. Unter dem arkadenförmig verlaufenden Sarkolemm (*Sl*) Mitochondrien (*Mi*) und Sarkoplasma mit einer auffallenden Zunahme protoplasmatischer Strukturen: von einer einfachen Membran umgebene Vacuolen (*V*) mit grauem Inhalt, feine Cytogranula (*Gr*) und eigentlich gefaltete oder glatte Membranen (*CM*), die manchmal der Protomembran des Sarkolemm dicht anliegen. Im oberen Bildteil eine Ansammlung von kleinen Vacuolen und Cytomembranen, die einem Golgi-Feld (*GF*) entspricht. Bei *Vg* eine größere Vacuole, die von einer Doppelmembran umgeben ist und feine Granula enthält. Rechts im Bild noch guterhaltene Myofibrillen mit Z-Streifen (*Z*) und M-Linien (*M*). Ratte 46. 41. Tag der Kaliummangernährung. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 16400:1, Abb. 50000:1 (6238/57)

findet reichlich kleine Cytogranula und zahlreiche unterschiedlich große Vacuolen, die von einer einfachen Membran umgeben sind und einen unterschiedlich elektronendichten grauen Inhalt besitzen. Außerdem haben sich eigentlich gefaltete oder glatte Membranen (Cytomembranen) entwickelt, die sich manchmal dicht an Mitochondrien oder aber auch an die Zellmembran anlegen (Abb. 25). An manchen Stellen bieten Vacuolen und Cytomembranen das Bild kleiner Golgi-Apparate (Abb. 25, oberer Bildteil). Vereinzelt findet man in solchen Muskelzellen auch größere Vacuolen, die von einer Doppelmembran umgeben sind und im Innern kleine Granula, ähnlich den Cytogranula, enthalten. Die Myofibrillen lassen in solchen Herzmuskelzellen noch keine wesentlichen Zerfallserscheinungen erkennen, und die Mitochondrien erscheinen völlig unverändert.

#### *Erörterung der Befunde*

Aus der Klinik ist bekannt, daß es bei Hypokaliämien schnell zu reversiblen funktionellen Veränderungen des Herzens kommt, die elektrokardiographisch und phonokardiographisch als „Hegglin-Syndrom“ in Erscheinung treten (HEGGLIN 1956) und als Ausdruck einer energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz gewertet werden. Wir haben bei unseren Versuchstieren kurz vor der Tötung ein EKG angefertigt; da aber die Ratte wegen ihrer Kleinheit für spezielle elektrokardiographische Untersuchungen nicht geeignet ist, waren konstante Befunde nicht zu erwarten. Die Auswertung der Kurven ergab jedoch Veränderungen, die dafür sprechen, daß Störungen der elektrischen Herzfunktion im Sinne einer Verlängerung der Überleitungszeit oder einer Verzögerung des Erregungsrückganges vorlagen. Dies war ein Beweis, daß bei unseren Versuchstieren ein Kaliummangel bestand, der schon zu funktionellen Veränderungen des Herzens geführt hatte.

Lichtmikroskopisch zeigten die Herzen unserer Versuchstiere auch morphologische Veränderungen, wie unterschiedliche Färbbarkeit und Homogenisierung einzelner Herzmuskelfasern mit anschließendem scholligem Zerfall und einzelne Fasernekrosen mit Infiltration von mononukleären, mesenchymalen Zellen. Andere Herzmuskelzellen waren spindelförmig aufgetrieben und wieder andere zeigten ein geringes Ödem. Mit zunehmender Dauer des Kaliummangels vom 10.—41. Tag nahmen die Herzmuskelnekrosen an Zahl und Ausdehnung zu (Abb. 19). Unsere lichtmikroskopischen Befunde stimmen mit denen von GRUNDNER-CULEMANN (1952) im wesentlichen überein, waren jedoch nicht so ausgedehnt. Eine Bevorzugung der subepikardialen oder subendokardialen Herzmuskelabschnitte, ein ausgesprochenes interstitielles Ödem, große Herde von leeren Sarkolemmsschläuchen oder Verkalkung von nekrotischen Herzmuskelfasern konnten wir nicht feststellen. Die quantitativen Unterschiede zwischen GRUNDNER-CULEMANNS und unseren

Befunden können auf einem unterschiedlichen Gehalt der verfütterten Diäten an Kalium oder an Vitaminzusätzen und Salzen beruhen. Außerdem bekamen unsere Tiere jeden 2. Tag Leitungswasser zu trinken. Die histologische Untersuchung der Lebern und Nieren unserer Versuchstiere ergab keine nennenswerten krankhaften Veränderungen. Ausgedehnte Verfettungen und Nekrosen der Tubulusepithelien, wie sie in der Literatur beschrieben worden sind (FOLLIS 1948), waren nicht nachzuweisen. Lediglich bei den am 41. Tag des Kaliummangels untersuchten Tieren fanden sich im Nierenmark vereinzelt kleine Nekrosen der Tubulusepithelien mit histiocytärer Infiltration.

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung war bei allen Versuchstieren vermehrt Fett im Herzmuskelgewebe zu finden. Die Verfettung war jedoch noch nicht so ausgeprägt, daß sie mit dem Lichtmikroskop nachgewiesen werden konnte. In einem Teil der Herzmuskelzellen war außerdem eine Erweiterung des Sarkoplasmareticulums zu verzeichnen. In der Lichtung zahlreicher Blutcapillaren wurden kleine Fettpartikel gefunden. Diese Befunde sprechen dafür, daß im Kaliummangel ein vermehrter Fetttransport in die Herzmuskelzelle stattfindet. Da das Kalium in den Glykogenstoffwechsel eingreift, halten wir es für möglich, daß unter Kaliummangel zum Zwecke des Energiegewinnes mehr Fett im Herzmuskel verbrannt wird. Dies würde auch damit übereinstimmen, daß die Versuchstiere trotz beliebig hoher Futtermenge bei Kaliummangeldiät an Gewicht nicht zunehmen, sondern abnehmen. In elektronenmikroskopischen Präparaten von quergestreiften Muskeln sind die Myofibrillen meistens verschieden stark kontrahiert. Die Inkubation in Fixierungsflüssigkeit wirkt offenbar als letzter Kontraktionsreiz für die Herzmuskelfaser. Die hierbei eintretende Verkürzung ist jedoch nicht bei allen Muskelfasern die gleiche und deshalb im einzelnen nicht kontrollierbar. Diese Tatsache veranlaßte SPIRO (1956), für Untersuchungen der Feinstruktur der Myofilamente das Muskelgewebe bei einem genau definierten Grad der Verkürzung bzw. Erschlaffung der Muskelfasern vorzunehmen. Bei den Kaliummangelratten fiel nun auf, daß in den elektronenmikroskopischen Präparaten nur sehr selten kontrahierte Muskelfasern zu finden waren. Die Mehrzahl der Muskelfasern zeigte einen mehr oder weniger starken Grad der Erschlaffung, so daß außer den Z-Streifen fast stets die M-Linien und sehr häufig auch I-, A- und H-Segmente und stellenweise im I-Segment auch die N-Linien zu erkennen waren. Bei den Kaliummangeltieren war also das Herzmuskelgewebe nicht mehr fähig, sich bei der Inkubation in Osmiumtetroxydlösung zu kontrahieren.

In einigen Herzmuskelzellen war das Grundsarkoplasma zwischen den Myofibrillen und unter dem Sarkolemm aufgehellt; die Myofibrillen waren gegen das umgebende Sarkoplasma unscharf begrenzt und erschienen

ausgefranst. Diese Veränderungen müssen als Beginn eines Faserödems aufgefaßt werden. Gleichzeitig zeigten die benachbarten Blutcapillaren eine sehr starke Vesiculation im Capillarendothel sowie ein pericapilläres Ödem. In der Folge kommt es dann zu einer stärkeren Wasseraufnahme in die Zellen, die mit einer Auflockerung des Fibrillengefüges und Auflösung der Myofibrillen einhergeht. So entsteht schließlich ein Faserödem mit weitgehendem Myofibrillenverlust (Abb. 22). Die Pathogenese des Faserödems läßt sich durch die im Kaliummangel auftretenden Ionenverschiebungen erklären. Nach Kaliummangeldiät sinkt der Kaliumgehalt des Muskels, während die Natrium-, Magnesium- und Calciumwerte ansteigen; im Skelettmuskel der Ratte sinkt der  $p_H$ -Wert von 6,98 auf 6,42 (GARDNER, MACLACHLAN und BERMAN 1952). Das Natrium-Ion ist wesentlich voluminöser als das Kalium-Ion und besitzt einen größeren Hydratationsmantel. So kann bei Ersatz des Kaliums durch Natrium der Wassergehalt der Herzmuskelzelle beträchtlich zunehmen. Gleichzeitig kann eine Auflösung der Myofibrillen eintreten, da die Löslichkeit der Muskelproteine von der Kaliumkonzentration und dem  $p_H$ -Wert abhängt (SZENT-GYÖRGYI 1952). Bemerkenswert ist, daß die Mitochondrien auch bei stärkerem Faserödem mit weitgehender Auflösung der Myofibrillen noch gut erhalten sind.

Entsprechend den lichtmikroskopischen Befunden waren auch in elektronenmikroskopischen Übersichtsbildern „Herzmuskelfasernekrosen“ zu erkennen. Bei höherer Vergrößerung zeigte sich jedoch, daß in den „nekrotischen“ Herzmuskelzellen noch gut erhaltene Mitochondrien zu finden waren. Die Myofibrillen waren zwar zerfallen, die Zerfallsmassen ließen jedoch noch eine ungeordnet feinfilamentöse Eigenstruktur erkennen. Offenbar ist hier die contractile Substanz nicht völlig abgebaut worden, sondern hat infolge des Kaliummangels nur die Ordnung ihrer fibrillären Struktur verloren. In Muskeln verschiedener Tierarten, unter anderem auch im Zwerchfellmuskel der Ratte, werden schon unter normalen Verhältnissen einzelne Muskelfasern gefunden, deren contractile Substanz afibrillär angeordnet ist (EDWARDS, RUSKA, DE SOUZA SANTOS und VALLEJO-FREIRE 1956). Hieraus könnte man schließen, daß auch im Herzmuskel der Kaliummangelratte der Verlust der Fibrillenstruktur der contractilen Substanz nicht unbedingt mit einem Verlust der Contractilität gleichgesetzt werden muß. Ferner ist es wahrscheinlich, daß dieser Typ der Herzmuskelveränderung durch Substitution von Kalium leichter reversibel ist als ein schweres Faserödem, bei dem die contractile Substanz völlig aufgelöst wird. Der Verlust der Fibrillenstruktur darf also noch nicht als Nekrose angesehen werden; dagegen sprechen schon die intakten Mitochondrien und die Tatsache, daß das Sarkoplasma solcher Herzmuskelzellen eine lebhafte Neubildung von protoplasmatischen Strukturen zeigt, die wir sonst in dieser Menge

nur in Bindegewebszellen finden. Es handelt sich vielmehr um eine Entdifferenzierung der Herzmuskelzellen. Eingeleitet wird dieser Vorgang wahrscheinlich durch eine eigentümlich feinkörnige Umwandlung des Grundsarkoplasmas (Abb. 20 b), die der Herzmuskelzelle im lichtmikroskopischen Bild möglicherweise ein homogenes Aussehen verleihen kann. Bald darauf entwickeln sich — wahrscheinlich ausgehend vom Sarkoplasmareticulum — in großer Menge kleine Vacuolen und glatte Membranen. Die glatten Cytomembranen sind häufig doppelt konturiert und lehnen sich wie Ergastoplasmamembranen an Mitochondrien an. An anderen Stellen bilden Cytomembranen und Vacuolen kleine Golgi-Apparate (Abb. 25). Erst wenn die protoplasmatischen Strukturen in großer Zahl vorhanden sind, kommt es zum Verlust der fibrillären Struktur der contractilen Substanz (Abb. 23 und 24). Dies Stadium entspricht lichtmikroskopisch wahrscheinlich dem scholligen Zerfall der Myofibrillen. Daß unter ungünstigen Lebensbedingungen eine Entdifferenzierung der Herzmuskelzellen eintreten kann, ist nicht neu. LINZBACH (1947 c) fand in menschlichen Hungerherzen eine „myo-zytäre Umwandlung“ der Herzmuskelzellen. Für Gewebekulturen nimmt LEVI (1934) im Gegensatz zu der allgemein herrschenden Auffassung an, daß in Explantaten von Herzfragmenten die spezifischen Organzellen nicht einfach von den Fibroblasten des Interstitiums überwuchert werden, sondern daß alle Elemente der jüngeren wie auch der älteren Herzkulturen in Wirklichkeit undifferenzierte Myoblasten darstellen. Ob beim Kaliummangel am Ende des Entdifferenzierungsvorganges eine Bindegewebszelle steht oder ob die entdifferenzierte Herzmuskelzelle bei andauerndem Kaliummangel nicht doch schließlich abstirbt, läßt sich zur Zeit nicht entscheiden. Sicher ist aber, daß die Veränderungen von einem bestimmten Stadium ab irreversibel sind. Wie die lichtmikroskopischen Befunde zeigen, tritt im Bereich der „nekrotischen“ Herzmuskelzellen eine Vermehrung mononucleärer mesenchymaler Zellen ein, die schließlich zur Entstehung einer feinfibrillären Narbe führt. Charakteristisch für den Kaliummangel ist, daß der Absterbevorgang der Herzmuskelzellen sich über Tage und Wochen hinziehen kann, also wesentlich langsamer vor sich geht als etwa der Zelltod bei Anoxie. Der Hauptgrund hierfür ist, daß beim Kaliummangel die Mitochondrien nicht primär geschädigt werden, so daß der Mitochondriestoffwechsel noch lange weitergehen kann. Beim Sauerstoffmangel kommt es im Gegensatz hierzu sehr schnell zu einer Schädigung der Mitochondrien, wie MOORE, RUSKA und COPENHABER (1956) am Skelettmuskel nach Ischämie, MÖLBERT und GUERRITORE (1957) und MÖLBERT (1957) in der Leber und im Herzmuskel nach Unterdruck und LINDNER (1955, 1957 a) beim Herzstillstand nach Überdosierung von Strophanthin zeigten konnten.

### Besprechung der Ergebnisse

Die Frage des Artefaktes spielt in der Elektronenmikroskopie wegen der Kompliziertheit der Methode und der starken Vergrößerung eine besondere Rolle. Tatsächlich müssen bei der Gewinnung von Befunden mit dem Elektronenmikroskop an die Erhaltung des Gewebes strengere Anforderungen gestellt werden als etwa in der Lichtmikroskopie. Hierin liegt der Grund, daß bisher alle Gewebssteile, die Leichen entnommen wurden, für eine elektronenmikroskopische Untersuchung im allgemeinen nicht geeignet sind. Aber auch unter den günstigeren Bedingungen des Experiments müssen die festgestellten Veränderungen kritisch daraufhin geprüft werden, ob sie tatsächlich durch die jeweiligen Versuchsbedingungen hervorgerufen worden sind, oder ob sie auf Artefakten beruhen könnten. Bei jedem Schritt der Präparation, angefangen von der Gewebsentnahme, der Fixierung und der Einbettung bis zum Schneiden und zum Auffangen der Schnitte, können Artefakte entstehen, und auch beim Ein- und Ausschleusen sowie bei der Bestrahlung im Elektronenmikroskop kann das Präparat geschädigt werden. Wir haben deshalb bei den Versuchstieren und bei den Kontrolltieren sehr sorgfältig die gleichen Bedingungen bei der Präparation eingehalten. Das Herzmuskelgewebe wurde stets lebensfrisch fixiert. Blöcke, in denen sich während der Polymerisation des Methacrylats kleine Bläschen gebildet hatten, wurden ausgeschieden. Veränderungen an den Herzmuskelzellen wurden nur dann bewertet, wenn in den Präparaten ein guter Gewebszusammenhang zu erkennen war. Zusammengeschobene Schnitte oder Schnitte mit Vibratoren wurden — insbesondere zur Ausmessung von Membranen, Granula u. a. — nicht herangezogen. Die durch das Experiment hervorgerufenen Veränderungen waren nicht in allen Herzmuskelzellen gleichmäßig ausgebildet. Ließen sich in einem Schnitt beispielsweise neben veränderten Mitochondrien auch normale Mitochondrien nachweisen, so sahen wir das als Beweis an, daß die Veränderungen eine Folge des Experiments waren und nicht auf einem Artefakt beruhten. Auch der z. B. bei der Phosphorvergiftung festzustellende Phasenablauf der Veränderungen spricht gegen Artefakte, zumal die Präparation des Herzmuskels von Tieren, die verschieden lange im Versuch gestanden hatten, häufig in einem Arbeitsgang erfolgte. Wir haben also in der vorliegenden Arbeit nur Befunde ausgewertet, bei denen Artefakte weitgehend ausgeschlossen werden konnten.

Unsere Untersuchungen des Herzmuskels bei Phosphorvergiftung, Hypertrophie, Atrophie und Kaliummangel haben einige Gesichtspunkte ergeben, die gemeinsam erörtert werden sollen:

Da der Herzmuskel neben Kohlenhydraten auch Fett verbrennen kann (SCHUMANN 1950), ist es verständlich, daß man im normalen Herzen vereinzelt kleine Fetttröpfchen antrifft. Unter der Einwirkung des Phos-

phors kommt es zu einer Schädigung der Herzmuskelzelle, die etwa 24 Std nach der Injektion des Giftes ihren Höhepunkt erreicht, und die sich besonders im submikroskopischen Bild der Mitochondrien widerspiegelt. Gleichzeitig mit dieser Schädigung treten eine Vermehrung und eine Vergrößerung der Fetttropfen ein, die sich nach Überstehen der Vergiftung zusammen mit den Veränderungen an den Mitochondrien wieder zurückbilden. Eine geringe Vermehrung der Fetttropfen im Herzmuskel wurde auch bei Kaliummangel beobachtet. Untersuchungen am Herzmuskel des in Winterschlafbereitschaft befindlichen Siebenschläfers (POCHE 1957a) haben ergeben, daß sich die Form, die Größe und die Lage der Fetttropfen in der Herzmuskelzelle bei der physiologischen und bei der pathologischen Verfettung nicht grundsätzlich voneinander unterscheiden. Unsere Befunde bei der Verfettung lassen sich zwanglos mit der Auffassung vereinbaren, daß das Fett über den Blutweg in die Herzmuskelzelle hineintransportiert wird (ROSENFELD 1901, LEICK und WINCKLER 1902, DIBLE und GERRARD 1938, WOTTON und MOSTI 1955); für eine Fettphanerose dagegen konnten wir keinen Anhalt finden. Die Verfettung ist also eine Leistung der geschädigten, aber noch lebenden Herzmuskelzelle und stellt den Versuch dar, den durch die Stoffwechselstörung bedingten Energieverlust durch eine Erhöhung des energiereichen Substrates Fett auszugleichen. Diese Auffassung stimmt z. B. auch mit den Ergebnissen von WARTMAN, JENNINGS, YOKOYAMA und CLABAUGH (1956) überein, die beim experimentellen Herzinfarkt zeigen konnten, daß sich Fett in signifikanter Menge nur in Zellen, die zwar geschädigt sind, aber noch leben, und nicht in schnell abgestorbenen Zellen ansammelt.

Die Mitochondrien sind die wichtigsten Enzymträger der Zelle. Sie katalysieren die Reaktionen des Krebs-Cyclus (HARSH 1950), der von BURDETTE (1952) biochemisch im Herzmuskel nachgewiesen wurde, und sind verantwortlich für die Koppelung zwischen Oxydation und Phosphorylierung sowie für die Bildung von Adenosintriphosphat (LINDBERG und ERNSTEIN 1954). Außerdem ist auch das Warburg-Keilin-System an die Struktur der Mitochondrien gebunden (HARSH 1956). Die morphologische Reaktion der Mitochondrien bei gesteigerter Tätigkeit oder bei Störungen in der Stoffversorgung besteht meistens in einer Schwellung. RHODIN (1954) beschreibt in den Tubuluszellen der Nieren schon 5 min nach der Tötung des Versuchstieres eine Schwellung der Mitochondrien, als deren Ursache ein akuter Sauerstoffmangel anzusehen ist. Derartige Veränderungen können nur vermieden werden, wenn man das zu untersuchende Gewebsmaterial lebensfrisch entnimmt und sofort in die Fixierungsflüssigkeit bringt, wie es bei unseren Versuchen geschehen ist. Unabhängig hiervon ist eine Schwellung der Mitochondrien unter den verschiedensten Bedingungen festgestellt worden. LINDNER (1955, 1957a)

fand eine Mitochondrienschwellung im Herzmuskel nach Herzstillstand durch Überdosierung von Strophanthin, GANSLER (1955) sowie GANSLER und ROUILLER (1956) beschrieben Mitochondrienschwellungen in Leber und Niere nach Hunger und Wiederernährung und nach Eiweißinjektionen, SHELDON und ZETTERQVIST (1956) im Cornealepithel nach Vitamin A-Mangel, MILLER und SITTE (1956) in der Niere nach intraperitonealen Eiweißgaben, SCHULZ, LÖW, ERNSTER und SJÖSTRAND (1956) in der Leber nach Überdosierung von Thyroxin, OBERLING, ROUILLER und DONTCHEFF (1956) in der Leber nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung, MÖLBERT und GUERRITORE (1957) in der Leber nach Unterdruck und MÖLBERT (1957) nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung in der Leber und nach Unterdruck auch im Herzmuskel. In der vorliegenden Arbeit wurde eine sehr schwere Mitochondrienschwellung, deren stärkste Grade als irreversibel angesehen werden müssen, nach Phosphorvergiftung im Herzmuskel gefunden. Die leichteren Schwellungen der Mitochondrien in den Herzohrzellen des Menschen werden als Folge mechanischer Einwirkungen bei der Operation betrachtet. Bei der Hungeratrophie des Herzens fanden sich nur selten leicht geschwollene Mitochondrien, während im Herzen nach Kaliummangel neben unveränderten Mitochondrien häufiger auch solche mit einer geringgradigen Schwellung vorhanden waren. In Übereinstimmung mit LINDNER (1956<sup>1</sup> und 1957 a) und mit MILLER und SITTE (1956) sehen wir eine nur geringe Schwellung einzelner Mitochondrien als Ausdruck des normalen Funktionswandels an. Kommt es nun zu einer Störung im Stoffwechsel der Mitochondrien, sei es infolge eines direkten oder eines indirekten Sauerstoffmangels, eines Substratmangels oder eines Ausfalles der Aktivität bestimmter Fermente durch Einwirkung von Hemmstoffen oder Fehlen von Cofermenten, so versucht die Zelle durch vermehrte Substratzufuhr oder durch eine verstärkte Aktivität der noch erhaltenen Reaktionsabläufe einen Ausgleich zu schaffen. Während eine vermehrte Substratzufuhr zum Bilde der pathologischen Verfettung führen kann, erzeugt die Hyperaktivität dieser einzelnen Reaktionsabläufe unter Ansammlung von Stoffwechselkatalyten wahrscheinlich das Bild einer *fleckförmigen Aufhellung* der Matrix, die bei Fortbestehen der initialen Störung in eine hochgradige und schließlich irreversible Schwellung der Mitochondrien einmünden kann. Nach lichtmikroskopischen Untersuchungen ist die „trübe Schwellung“ der parenchymatösen Organe durch eine hochgradige Schwellung der Mitochondrien bedingt (ZOLLINGER 1948). Aus biochemischen Untersuchungen ist bekannt, daß die Mitochondrien von Herzmuskelgewebe mit trüber Schwellung nach Diphtherie- und Tetanustoxin eine herab-

<sup>1</sup> Vortrag auf dem Elektronenmikroskopischen Kolloquium im Anschluß an die 40. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Düsseldorf am 16. 4. 56.

gesetzte oxydative Phosphorylierung und eine Entkoppelung von Oxydation und Phosphorylierung zeigen (FONNESCU und SEVERI 1954, MICHELazzi, MOR und DIANZANI 1955, u. a.). SCHULZ, LÖW, ERNSTER und SJÖSTRAND (1956) haben in geschwollenen Lebermitochondrien nach Überdosierung von Thyroxin eine Labilisierung der Multienzymsysteme festgestellt. Da die Myofibrillen über kein eigenes System zur Bildung von Adenosintriphosphat verfügen (HARMAN 1956), muß es auch zum Aufhören der Kontraktionen kommen, sobald in einer Herzmuskelzelle eine bestimmte Anzahl von Mitochondrien irreversibel geschädigt ist. Der funktionelle und der morphologische Zustand der Myofibrillen sind also abhängig vom Stoffwechsel, der von den Mitochondrien gesteuert wird. Eine „bandförmige Transformation“ der Mitochondrien, wie sie SCHULZ (1956 b) im Alveolarepithel der Ratte nach Atmung eines 3%igen  $\text{CO}_2$ -Luft-Gemisches herausgearbeitet hat, konnten wir bei unseren Versuchen im Herzmuskel nicht feststellen.

Unsere Untersuchungen an menschlichen Herzohren haben gezeigt, daß bei der Hypertrophie sich die Myofibrillen vermehren. Während in den nichthypertrophierten Herzmuskelzellen die Breite der Myofibrillen von 0,2 bis zu  $2,0\mu$  schwankte, fanden sich in den hypertrophierten Herzmuskelzellen dichtgepackte Myofibrillen, deren Dicke bei etwa  $1\mu$  lag. Dabei hatte sich das Massenverhältnis zwischen den Mitochondrien und Myofibrillen augenscheinlich etwas zugunsten der Myofibrillen verschoben. Eine solche Verschiebung dürfte sich für die Energetik des hypertrophierten Herzmuskels ungünstig auswirken. Bei der Atrophie dagegen blieb das Mitochondrien-Myofibrillen-Verhältnis im allgemeinen gewahrt. Die Zahl der Myofibrillen einer Herzmuskelzelle war vermindert, die Dicke der einzelnen Myofibrillen hatte jedoch nicht nachweisbar abgenommen. Alimentärer Kaliummangel führte bei einigen Herzmuskelzellen zum Zell- bzw. Faserödem, bei anderen zu einer Entdifferenzierung mit Verlust der Fibrillenstruktur der contractilen Substanz und einer starken Vermehrung protoplasmatischer Strukturen. Analog zu dieser pathologischen Veränderung der Myofibrillen sind in Muskeln verschiedener Tiere — unter anderem auch im Zwerchfellmuskel der Ratte — einzelne Muskelfasern beschrieben worden, deren contractile Substanz schon unter normalen Bedingungen eine afibrilläre Anordnung zeigte (EDWARDS, RUSKA, DE SOUZA SANTOS und VALLEJO-FREIRE 1956). Das den Herzmuskelzellen übergeordnete System der Myofibrillen kann sich an einzelnen Stellen durch Dehiszenzen in den Glanzstreifen lockern. Als Ursache solcher Dehiszenzen kommen bei der Phosphorvergiftung ungleichmäßige Kontraktionen infolge einer verschieden starken Schädigung der einzelnen Herzmuskelzellen in Betracht. Im hypertrophierten Herzmuskel der menschlichen Herzohren können die Dehiszenzen sowohl auf einer erhöhten Faserspannung als auch auf den Manipulationen

bei dem operativen Eingriff beruhen. Am häufigsten wurden die Dehiszenzen bei der Atrophie beobachtet, und zwar an solchen Stellen, an denen eine der im Glanzstreifen zusammentreffenden Myofibrillen sich auflöste. Wir glauben, daß Dehiszenzen in Glanzstreifen zu einer Gefügedilatation des Herzens führen können, auch ohne daß Herzmuskelnekrosen vorhanden sind.

Das Sarkoplasmareticulum entspricht nach PORTER (1956) dem Endoplasmareticulum anderer Zellen (PALADE und PORTER 1954, PALADE 1955a). Es besteht aus kleinen Bläschen und Tubuli, die von einer einfachen Membran umgeben sind, und wird als kontinuierliches Netzwerk angesehen, das von der Zellmembran bis zum Zellkern reicht. Ein Teil der Membranen des Endoplasmareticulums kann mit kleinen Ribonucleoprotein-Granula besetzt sein (rough surfaced portion of the reticulum) und entspricht dem Ergastoplasma. PALADE (1956b) sieht in dem Endoplasmareticulum ein komplexes System, das je nach Art und Funktion der Zelle verschiedene Zellorganellen einschließt. Das Endoplasmareticulum vergrößert die innere Oberfläche der Zelle; es wirkt als intracellulärer Leiter, erleichtert die intracelluläre Diffusion sowie den Stoffaustausch zwischen dem extracellulären und dem intracellulären Raum, und es beteiligt sich an der Absonderung von Sekreten oder anderen Substanzen (PALADE 1956b). Auf Grund unserer Untersuchungen möchten wir uns dem Vorschlag von LINDNER (1957a) anschließen und das von der Protomembran ausgehende System von Bläschen und Tubuli als „longitudinales System“ und die von den fingerförmigen Einstülpungen der Exomembran ausgehenden Tubuli als „transversales System“ bezeichnen und beide Systeme dem Begriff des „Sarkoplasmareticulums“ unterordnen. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Herzmuskelzelle immer dann, wenn mit einem vermehrten Transport von Wasser oder anderen Stoffen in irgendeiner Richtung durch die Zellmembran gerechnet werden konnte, eine lebhafte Vesiculation an der Protomembran zeigte (Mikropinocytose; ODOR 1956). Am stärksten war die Membranvesiculation bei der Hypertrophie ausgeprägt. Auch die Capillarendothelien zeigten bei der Phosphorvergiftung eine vermehrte Vesiculation in den ödematischen Endothelabschnitten und beim Kaliummangel dort, wo es zu einem pericapillären Ödem gekommen war. Das Sarkoplasmareticulum ist in der normalen Herzmuskelzelle gewöhnlich enggestellt; stark erweiterte Bläschen und Tubuli fanden sich nur vereinzelt. Bei der Phosphorvergiftung und bei der Hypertrophie dagegen war der größte Teil des Sarkoplasmareticulums stark erweitert; bei der Atrophie und beim Kaliummangel erwies sich das Sarkoplasmareticulum herdförmig vermehrt und erweitert. Bei der Hypertrophie war eine Vermehrung und Erweiterung des „transversalen Systems“ besonders deutlich zu erkennen. Auf Grund dieser Befunde möchten wir annehmen, daß das „longitudinale System“ vorwiegend dem intracellulären Stoff-

transport dient, und daß das „transversale System“, dessen Wand wie die Exomembran der Herzmuskelzelle gebaut ist, neben dem Stofftransport auch eine Erregungsleitung in das Innere der Herzmuskelzelle ermöglicht. Golgi-Apparate sind in sezernierenden (SJÖSTRAND und HANZON 1954) und resorbierenden (WEISS 1956a) Zellen besonders gut entwickelt. Nach DALTON und FELIX (1956) dient der Golgi-Komplex unter anderem dem Wassertransport und der Aufbereitung oder der Eindickung von Sekreten. Im Herzmuskel ist ein Golgi-Apparat regelmäßig nachzuweisen, ist aber gewöhnlich klein. Bei der Atrophie, bei der Bestandteile der Herzmuskelzelle abgebaut werden, und beim Kaliummangel, bei dem eine Entdifferenzierung der Herzmuskelzelle mit Strukturverlust der contractilen Substanz eintritt, konnten wir eine Vermehrung protoplasmatischer Strukturen — wahrscheinlich ausgehend vom „longitudinalen System“ des Sarkoplasmareticulums — feststellen. Diese Vermehrung des Sarkoplasmareticulums erfolgt häufig unter Ausbildung kleiner Golgi-Komplexe, die sowohl neben den Kernen als auch unter dem Sarkolemm zu finden waren. Der Golgi-Apparat stellt also eine besondere Differenzierung des Sarkoplasmareticulums (Endoplasmareticulum) dar, die sich nach Bedarf überall im Sarkoplasma (Cytoplasma) ausbilden kann, und die vornehmlich der Verteilung und dem Transport von Substanzen dient, die *nicht* unmittelbar im Erhaltungsstoffwechsel der Zelle benötigt werden. Je nach Art und Funktion der Zellen kann es sich bei derartigen Substanzen um Sekrete, um resorbiertes Material oder um spezifische Baubestandteile der Zelle handeln. Ergastoplasma kommt im Herzmuskel nur sehr selten vor. Bei unseren Untersuchungen haben wir es hauptsächlich im Herzohr IV gefunden, dessen Zellen nur eine Andeutung von Hypertrophie zeigten. Der geringe Bestand an Ergastoplasma in der normalen Herzmuskelzelle legt den Gedanken nahe, daß die Muskelfasern als hochspezialisierte Zellen nur eine geringe Eiweißsynthese haben.

Unsere Befunde am Herzmuskel bei Phosphorvergiftung, Hypertrophie, Atrophie und Kaliummangel haben gezeigt, daß auch im submikroskopischen Bereich viele pathologische Umformungen nur eine exzessive Steigerung des normalen, funktionell bedingten Formwandels darstellen. Bei der Zusammenschau unserer Befunde zeichnet sich eine allgemeine submikroskopische Cellularpathologie des Herzmuskels ab. Die Herzmuskelzelle besitzt drei für ihre Erhaltung und Funktion notwendige Systeme: das Sarkoplasmareticulum, das dem Stofftransport dient, die Mitochondrien, die für den Stoffumsatz verantwortlich sind, und die Myofibrillen, die die gewonnene Energie in mechanische Arbeit umwandeln. Schädigungen eines dieser 3 Systeme können zur Substratinsuffizienz, zur Fermentinsuffizienz oder zur primären Insuffizienz der Muskelkontraktion führen (HEGGLIN 1953) und so in eine energetische Herzinsuffizienz münden.

### Zusammenfassung

Ausgehend von elektronenmikroskopischen Befunden am Herzmuskel der normalen weißen Ratte wird über lichtmikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels der weißen Ratte nach Phosphorvergiftung, des menschlichen Herzohres bei Hypertrophie sowie des Herzmuskels der weißen Ratte bei Hungeratrophie und bei alimentärem Kaliummangel berichtet.

20—24 Std nach einer einmaligen subcutanen Injektion von weißem Phosphor tritt bei der Ratte eine lichtmikroskopisch nach weisbare, diffuse, feintropfige Verfettung des Herzmuskels auf. Elektronenmikroskopisch finden sich schon  $2\frac{1}{2}$  Std nach der Injektion eine Vermehrung und eine Vergrößerung der Fetttropfen, die ihren stärksten Grad nach 24 Std erreichen. Fünf Tage nach der Vergiftung ist eine wesentliche Verfettung des Herzmuskels nicht mehr nachzuweisen. Das Sarkoplasma reticulum zeigt  $2\frac{1}{2}$  Std nach der Phosphorinjektion eine starke Erweiterung, die bis zum 5. Tag nach der Vergiftung nachgewiesen werden konnte. Die Mitochondrien lassen schwere Veränderungen im Sinne einer Schwellung mit fleckförmiger Aufhellung der Matrix bis zum völligen Matrixverlust, mit Verklumpung und Konfluenz sowie mit partiell oder totalem Verlust der Außenmembranen erkennen. Diese Veränderungen sind 24 Std nach der Phosphorinjektion am stärksten ausgeprägt.

In hypertrophierten Herzmuskelzellen des menschlichen Herzohres bei Mitralstenose sind die Myofibrillen vermehrt, und das Mitochondrien-Myofibrillen-Verhältnis ist etwas zugunsten der Myofibrillen verschoben. Während in nichthypertröphierten Herzmuskelzellen die Breite der Myofibrillen in weiten Grenzen — von  $0,2$ — $1,0\mu$  und darüber — schwankt, finden sich in hypertrophierten Herzmuskelzellen hauptsächlich Myofibrillen mit einer Breite von etwa  $1\mu$ . Das Sarkoplasma reticulum ist bei der Hypertrophie erweitert, und die Tubuli des transversalen Systems sind vermehrt. Sowohl in Herzmuskelzellen mit starker Hypertrophie als auch in Herzmuskelzellen mit nur geringer Hypertrophie ist das periphere Sarkoplasma manchmal vermehrt, so daß sich das Sarkolemm sehr stark arkadenförmig vorwölbt, und an der Protomembran findet sich eine vermehrte Vesiculation. In nur geringgradig hypertrophierten Herzohren enthalten die Muskelzellen reichlich dichte Körper, während in den Muskelzellen der stark hypertrophierten Herzohren vermehrt granuläre Cytosomen (Lipofuscin) vorkommen.

Nach chronischem Hunger zeigt der Herzmuskel der Ratte lichtmikroskopisch eine Atrophie der Muskelzellen ohne degenerative Veränderungen. Elektronenmikroskopisch sind die Herzmuskelzellen gegenüber der Norm um fast die Hälfte verschmäler, die Breite der Myofibrillen hat jedoch nicht abgenommen. Das Mitochondrien-Myo-

fibrillen-Verhältnis der Hungerherzen entspricht etwa dem des normalen Rattenherzens. Viele Herzmuskelzellen zeigen nach Hunger eine Auflockerung und Auflösung der Myofibrillen unter gleichzeitiger Vermehrung undifferenzierter protoplasmatischer Substanzen. Das Sarkoplasmareticulum ist in zahlreichen atrophischen Herzmuskelzellen etwas weiter als gewöhnlich und außerdem unter Bildung kleiner Golgi-Felder etwas vermehrt. Die Vesiculation an den Protomembranen ist nicht vermindert. Die meisten Mitochondrien sind intakt; nur wenige Mitochondrien zeigen eine kleinfleckige Aufhellung ihrer Matrix. Mitochondriengranula sind sehr reichlich vorhanden. Es finden sich auch Degenerationsformen von Mitochondrien. Im Vergleich zur Norm enthält die atrophische Herzmuskelzelle vermehrt granuläre Cytosomen (Lipofuscin) und osmophile Körper, ferner in geringem Maße feine Eisenablagerungen. Wahrscheinlich entsteht das braune Pigment (Lipofuscin) bei der Hypertrophie vorwiegend aus dichten Körpern und bei der Atrophie hauptsächlich in Verbindung mit degenerierten Mitochondrien.

Nach alimentärem Kaliummangel finden sich lichtmikroskopisch im Herzmuskel der Ratte kleine Nekrosen mit histiocytärer Infiltration sowie stellenweise ein Faserödem. Elektronenmikroskopisch sind die meisten Herzmuskelfasern mehr oder weniger stark erschlafft, während sie sonst in elektronenmikroskopischen Präparaten meistens kontrahiert sind. Außerdem sind die Fetttropfen im Herzmuskel vermehrt und vergrößert; die Verfettung ist jedoch nicht so stark, daß sie sich lichtmikroskopisch nachweisen läßt. Das Sarkoplasmareticulum ist in vielen Herzmuskelzellen erweitert, und die Vesiculationen an den Protomembranen sind sehr lebhaft. Einige Herzmuskelzellen zeigen ein Ödem mit Auflösung der Myofibrillen bei noch gut erhaltenen Mitochondrien. Entsprechend dem lichtmikroskopischen Befund von Herzmuskelnekrosen finden sich elektronenmikroskopisch in herdförmiger Anordnung Herzmuskelzellen mit Verlust der Fibrillenstruktur der contractilen Substanz. Dem Zerfall der Myofibrillen geht eine sehr starke Vermehrung von protoplasmatischen Strukturen — Vacuolen variabler Größe, Cytomembranen und kleine Golgi-Felder — vorauf. Der spätere Untergang der Muskelzelle wird also durch eine Entdifferenzierung, bei der noch gut erhaltene Mitochondrien vorhanden sind, eingeleitet.

Abschließend werden die bei den verschiedenen Experimenten gewonnenen Befunde unter dem Gesichtspunkt einer allgemeinen submikroskopischen Cellularpathologie des Herzmuskels diskutiert.

### Literatur

ALBRECHT, E.: Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik des Herzens. Berlin: Springer 1903. — APPELMANS, F., R. WATTIAUX and C. DE DUVE: Tissue fractionation studies. 5. The association of acid

phosphatase with a special class of cytoplasmic granules in rat liver. *Biochem. J.* **59**, 438—445 (1955). — ASCHOFF, L., u. S. TAWARA: Die heutige Lehre von den pathologisch-anatomischen Grundlagen der Herzschwäche. Jena: Gustav Fischer 1906. — ATHANASIU, J.: Die Erzeugung von Fett im tierischen Körper unter dem Einflusse von Phosphor. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **74**, 511—560 (1899). — AZZI, A.: Über das Verhalten der Chondriosomen bei der fettigen Entartung. *Zbl. Path.* **25**, 7—13 (1914a). — Nochmals über das Verhalten der Chondriosomen der Nierenzellen bei der sogenannten fettigen Degeneration nach Phosphorvergiftung. *Zbl. Path.* **25**, 727—741 (1914b). — BACHMANN, K. D.: Über das Lipofuscin der Leber. *Virchows Arch. path. Anat.* **323**, 133—142 (1953). — BEAMS, H. W., T. C. EVANS, C. D. JANEY and W. W. BAKER: Electron microscope studies on structure of cardiac muscle. *Anat. Rec.* **105**, 59—81 (1949). — BENNETT, H. S.: The sarcoplasmic reticulum of striped muscle. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 171—174 (1956a). — The concepts of membrane flow and membrane vesiculation as mechanism for active transport and ion pumping. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 99—104 (1956b). — BERNHARD, W.: Appareil de déshydratation continue. *Exp. Cell Res.* **8**, 248—249 (1955). — BERTALANFFY, L. v.: Der Organismus als physikalisches System betrachtet. *Naturwissenschaften* **28**, 521—531 (1940). — BÖHMIG, R.: Das sogenannte Abnutzungspigment des Herzmuskels und des peripheren Muskels und seine Beziehung zur Muskelfunktion. *Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.* **10**, 254—258 (1937). — BOHNENKAMP, H.: Die Lehre von der Herz-hypertrophie. *Klin. Wschr.* **1929**, 433—439. — BRAHN, B., u. M. SCHMIDTMANN: Pigmentstudien. Zur Kenntnis des Melanins und des braunen Abnutzungspigmentes. *Virchows Arch. path. Anat.* **227**, 137—152 (1920). — BREEMEN, V. L. VAN: Inter-calated discs in heart muscle studied with the electron microscope. *Anat. Rec.* **117**, 49—63 (1953). — BURDETTE, W. J.: The krebs cycle in human cardiac muscle. *Amer. Heart J.* **44**, 823—829 (1952). — BUSCH, W.: Die vikariierende Hyper-thropie in der linken Herzkammer. *Cardiologia (Basel)* **22**, 366—371 (1953). — DADDI, L.: Sull'origine del grasso nel avelenamento da fosforo. *Sperimentale* **52**, 215—241 (1898). — DALTON, A. J., and M. D. FELIX: A comparative study of the Golgi complex. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 79—84 (1956). — DEMPSEY, E. W.: Variations in the structure of mitochondria. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 305—312 (1956). — DIBLE, J. H.: Is fatty degeneration of the heart muscle a phanerosis? *J. Path. Bact.* **39**, 197—207 (1934). — DIBLE, J. H., and W. W. GERRARD: The source of the fat in experimentally produced fatty degeneration of the heart. *J. Path. Bact.* **46**, 77—84 (1938). — DRAPER, M. H., and A. J. HONGE: Sub-microscopic localization of minerals in skeletal muscle by internal „micro-incineration“ within the electron microscope. *Nature (Lond.)* **163**, 576—577 (1949). — DUVE, C. DE, B. C. PRESSMAN, R. GIANETTO, R. WATTIAUX and F. APPPELMANS: Tissue fractionation studies. 6. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. *Biochem. J.* **60**, 604—617 (1955). — EDWARDS, G. A., H. RUSKA, P. DE SOUZA SANTOS and A. VALLEJO-FREIRE: Comparative cytophysiology of striated muscle with special reference to the role of the endoplasmic reticulum. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 143—156 (1956). — ELSTER, K., u. H. OTTO: Der Kaliumgehalt menschlicher Leichenherzen bei energetisch-dynamischer Herzinsuffizienz. *Klin. Wschr.* **1956**, 1139—1147. — ENGELHARDT, V. A.: Adenosintriphosphatase properties of myosin. *Advanc. Enzymol.* **6**, 147—191 (1946). — FENN, W. O., and D. B. COBB: Electrolyte changes in muscle during activity. *Amer. J. Physiol.* **115**, 345—356 (1936). — FEYERER, F.: Über eine neue Lipoid- bzw. Lipoproteidfärbung. (Einschlüffärbung in einem Weinsteinsäure-Kresylechtviolettgemisch.) *Mikroskopie* **1**, 49—55 (1946). — FINK, M. v.: Über die Beziehung der Ablagerung braunen Pigments zur Herzmuskelfunktion im Tier-versuch. *Virchows Arch. path. Anat.* **297**, 404—409 (1936). — FLECKENSTEIN, A.:

Beitrag zum Mechanismus der Muskelkontraktion und zur Entstehung der Aktionsströme. Pflüg. Arch. ges. Physiol. **246**, 411—427 (1942). — Über den primären Energiespeicher der Muskelkontraktion. Pflüg. Arch. ges. Physiol. **250**, 643—666 (1947). — Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — FOLLIS, R. H.: The pathology of nutritional diseases. Springfield, Ill. 1948. — FOLLIS, R. H., E. ORENT-KEILES and E. V. MCCOLLUM: Production of cardiac and renal lesions in rats by diet extremely deficient in potassium. Amer. J. Path. **18**, 29—39 (1942). — FONNESCU, A., and C. SEVERI: Phosphorylation mechanism in cloudy swelling. Experientia (Basel) **10**, 28—30 (1954). — FRANK, A., u. E. A. SCHOTTE: Quantitative Untersuchungen bei experimenteller Herzhypertrophie. Z. ges. exp. Med. **115**, 677—687 (1950). — FRANK, E., u. S. ISAAC: Über das Wesen des gestörten Stoffwechsels bei der Phosphorvergiftung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **64**, 274—292 (1911). — FRENCH, J. E.: A histological study of the heart lesions in potassium-deficient rats. Arch. Path. (Chicago) **53**, 485—496 (1952). — GANSLER, H.: Beitrag zum Problem der Trüben Schwellung. Physik. Verh. **6**, 23 (1955). — GANSLER, H., et CH. ROUILLER: Modifications physiologiques et pathologiques du chondriome. Étude au microscope électronique. Schweiz. Z. Path. **19**, 217—243 (1956). — GARDNER, L. I., E. A. MACLACHLAN and H. BERMAN: Effect of potassium deficiency on carbon dioxide cation, and phosphate content of muscle. With a note on the carbon dioxide content of human muscle. J. Gen. Physiol. **36**, 153—159 (1952). — GEDIGK, P., u. E. BONTKE: Über den Nachweis von hydrolytischen Enzymen in Lipopigmenten. Z. Zellforsch. **44**, 495—518 (1956). — GOEBEL, C.: Beitrag zur fettigen Degeneration des Herzens. Zbl. Path. **4**, 721—736 (1893). — GOLDENBERG, B.: Über Atrophie und Hypertrophie der Muskelfasern des Herzens. Virchows Arch. path. Anat. **103**, 88—130 (1886). — GOMORI, G.: Microscopic Histochimistry. Principles and Practice. Chicago, Ill.: Chicago University Press 1952. — GRUNDNER-CULEMANN, A.: Experimentelle und morphologische Untersuchungen über Veränderungen des Herzmuskels von Ratten bei Kalium-Mangelernährung. Arch. Kreisl.-Forsch. **18**, 185—210 (1952). — Morphologische Veränderungen des Herzmuskels bei Kaliummangel. Z. Kreisl.-Forsch. **43**, 574—584 (1954). — GÜLZOW, M.: Hunger und Hungerödem. Tierexperimentelle Untersuchungen über Organgewichte. Virchows Arch. path. Anat. **316**, 187—192 (1949). — HADORN, W., u. G. RIVA: Die Störungen der Kaliämie und ihre klinische Bedeutung. Schweiz. med. Wschr. **1951**, 761—766, 792—796. — HAKKILA, J.: Studies on the myocardial capillary concentration in cardiac hypertrophy due to training. An experimental study with guinea pigs. Ann. Med. exp. Fenn. **33**, 7—82 (1955). — HAMPERL, H.: Die Fluoreszenzmikroskopie menschlicher Gewebe. Virchows Arch. path. Anat. **292**, 1—51 (1934). — HARSHMAN, J. W.: Studies on mitochondria: I. The association of cyclophorase with mitochondria. Exp. Cell Res. **1**, 382—393 (1950). — Studies on mitochondria. II. The structure of mitochondria in relation to encymatic activity. Exp. Cell Res. **1**, 394—402 (1950). — The cytochondria of cardiac and skeletal muscle. Int. Rev. Cytol. **5**, 89—146 (1956). — HASENFELD, A., u. E. ROMBERG: Über die Reservekraft des hypertrophen Herzmuskels und die Bedeutung der diastolischen Erweiterungsfähigkeit des Herzens nebst Bemerkungen über die Herzhypertrophie bei Insuffizienz der Aortenklappen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **39**, 333 (1897). — HEFFTER, A.: Phosphor und Phosphorverbindungen. In Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. III, 1. Hälfte, S. 568—619. Berlin: Springer 1927. — HEGGLIN, R.: Die Klinik der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz. Basel 1947. — Pathophysiologie der Myokardinsuffizienz. Helv. med. Acta **20**, 279—297 (1953). — Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Stuttgart: Georg Thieme 1956. — HEIDENREICH, O., u. G. SIEBERT: Untersuchungen an isoliertem, unverändertem

Lipofuscin aus Herzmuskulatur. *Virchows Arch. path. Anat.* **327**, 112—126 (1955). — HELLERSTEIN, H. K., and S. SANTIAGO-STEVENSON: Atrophy of the heart: a correlative study of eighty-five proved cases. *Circulation* **1**, 93—126 (1950). — HIRZ, O.: Über den Einfluß des Phosphors auf den respiratorischen Stoffwechsel. *Z. Biol.* **60**, 187 (1913). — HODGE, A. J.: Studies on the structure of muscle. III. Phase contrast and electron microscopy of dipteran flight muscle. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 361—380 (1955). — The fine structure of striated muscle. A comparison of insect flight muscle with vertebrate and invertebrate skeletal muscle. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 131—142 (1956). — HODGE, A. J., H. E. HUXLEY and D. SPIRO: Electron microscope studies on ultrathin sections of muscle. *J. exp. Med.* **99**, 201—206 (1954). — HOTZEN, A.: Über Verfettung der quergestreiften Muskulatur, insbesondere bei Diphtherie (sowie über alimentäre Herzverfettung und über Lipofuscin in der Skelettmuskulatur). *Beitr. path. Anat.* **60**, 485—512 (1915). — HUECK, W.: Pigmentstudien. *Beitr. path. Anat.* **54**, 68—232 (1912). — Die pathologische Pigmentierung. In KREHL-MARCHANDS Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. III/2, S. 298—481. Leipzig: Hirzel 1921. — KARSNER, H. T., O. SAPHER and T. W. TODD: The state of the cardiac muscle in hypertrophy and atrophy. *Amer. J. Path.* **1**, 351—372 (1925). — KEYE, J. D.: Death in potassium deficiency. Report of a case including morphologic findings. *Circulation* **5**, 766—770 (1952). — KIRCH, E., u. W. GRÜNBAUER: Über tierexperimentelle Herzhypertrophie bei Laboratoriumsratten durch trainingsmäßiges Schwimmen. *Beitr. path. Anat.* **100**, 354—363 (1938). — KISCH, B.: Electron-microscopic histology of the heart. An application of electron-microscopic research to physiology. In collaboration with J. M. BARDET. New York: Brooklyn Med. Press 1951. — Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp. Med. Surg.* **14**, 99—112 (1956a). — The sarcosomes of the heart. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 361—362 (1956b). — Der ultramikroskopische Bau von Herz und Kapillaren. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1957. — KNY, W.: Über die Verteilung des Lipofuscins in der Skelettmuskulatur in ihrer Beziehung zur Funktion. *Virchows Arch. path. Anat.* **299**, 468—478 (1937). — KRIEGER, M.: Über die Atrophie der menschlichen Organe bei Inanition. *Z. angew. Anat.* **7**, 87 (1920). — LEBEDEFF, A.: Woraus bildet sich das Fett in Fällen der akuten Fettbildung? *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **31**, 11—59 (1883). — LEICK u. WINCKLER: Die Herkunft des Fettes bei Fettmetamorphose des Herzfleisches. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **48**, 163—169 (1902). — LEISERING: Phosphorvergiftung bei Hühnern. *Virchows Arch. path. Anat.* **30**, 478—479 (1864). — LETULLE, M.: Recherches sur les hypertrophies cardiaques secondaires. Thèse de Paris 1879. — LEVI, G.: Explantation, besonders die Struktur und die biologischen Eigenschaften der *in vitro* gezüchteten Zellen und Gewebe. *Ergebn. Anat.* **31**, 125—707 (1934). — LINDBERG, O., and L. ERNSTER: Chemistry and physiology of mitochondria and microsomes. In: *Protoplasma*. Handbuch der Protoplasmaforschung, Bd. III/A, S. 4. Wien: Springer 1954. — LINDNER, E.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Schnittpräparaten. *Zbl. Path.* **89**, 41 (1952). — Über die Sarkosomen der Herz- und Skelettmuskelfaser. *Beitr. path. Anat.* **114**, 244—258 (1954a). — Elektronenmikroskopische Untersuchungen von braunen fluoreszierenden Pigmenten bei Vitamin E-Mangel. *Ärztl. Forsch.* **1954b**, I/505—I/513. — Zum Problem der Sarkosomen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **38**, 154—156 (1955). — Elektronenmikroskopische Beobachtungen an eisenpositiven Zellen im Rattenuterus. Arbeitsgemeinschaft der rheinisch-westfälischen Pathologen, Sitzg. am 8. Dez. 1956 in Dortmund. *Zbl. Path.* (im Druck). — Die submikroskopische Morphologie des Herzmuskels. *Z. Zellforsch.* **45**, 702—746 (1957a). Elektronenmikroskopische Untersuchung über Eisenablagerungen im Gewebe. In Vorbereitung. 1957b. — Die submikroskopische Struktur der pigmenthaltigen

glatten Muskelzellen im Uterus von Vitamin E-Mangel-Ratten. Beitr. path. Anat. **117**, 1—16 (1957c). — LINDNER, E., u. R. POCHÉ: Glanzstreifen des Herzmuskels bei Warm- und Kaltblütern und Struktur des Sarkolemma. Physik. Verh. **6**, 22—23 (1955). — LINZBACH, A. J.: Mikrometrische und histologische Analyse hypertropher menschlicher Herzen. Virchows Arch. path. Anat. **314**, 534—594 (1947a). — Über die sogenannte idiopathische Herzhypertrophie. Virchows Arch. path. Anat. **314**, 595—599 (1947b). — Mikrometrische und histologische Analysen menschlicher Hungerherzen. Virchows Arch. path. Anat. **314**, 600—615 (1947c). — Herzhypertrophie und kritisches Herzgewicht. Klin. Wschr. **1948**, 459—463. — Die Muskelfasernkonstante und das Wachstumsgesetz der menschlichen Herzkammern. Virchows Arch. path. Anat. **318**, 575—618 (1950). — Die Anzahl der Herzmuskelkerne in normalen, überlasteten, atrophierten und mit Corhormon behandelten Herzkammern. Z. Kreisl.-Forsch. **41**, 641—658 (1952). — Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums. In BÜCHNER-LETTERER-ROULETS Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/I, S. 181—306. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — LINZBACH, A. J., u. M. LINZBACH: Die Herzdiatation. Klin. Wschr. **1951**, 621—630. — LUBARSCH, O.: Über fetthaltige Pigmente. Zbl. Path. **13**, 881—883 (1902). — Erschöpfungsrankheiten. In Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/18, Bd. 8, S. 66—76. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1921. — LUCKNER, H.: Über das Ernährungsödem und seine Entstehung. Tierexperimentelle Untersuchungen. Z. ges. exp. Med. **103**, 563—585 (1938). — LUCKNER, H., u. K. SCRIBA: Die Pathologie des Ernährungsödems während der Erkrankung, ihrer Entstehung und Heilung. Tierexperimentelle Untersuchungen. Z. ges. exp. Med. **103**, 586—621 (1938). — MACPHERSON, C. R.: Myocardial necrosis in the potassium-depleted rat: A reassessment. Brit. J. exp. Path. **37**, 279—285 (1956). — MCALLEN, P. M.: Myocardial changes occurring in potassium deficiency. Brit. Heart J. **17**, 5—14 (1955). — MÉNARD: Études expérimentales sur quelques lésions de l'empoisonnement aigu par le phosphore. Thèse de Strasbourg 1869. — MEESSEN, H.: Experimentelle Histopathologie. Stuttgart: Georg Thieme 1952. — Aschoffsche Knötchen in chirurgisch gewonnenen Herzohren. Zbl. Path. **90**, 403 (1953). — Die Bedeutung der submikroskopischen Morphologie für das Problem der energetischen Herzinsuffizienz. Münch. med. Wschr. **1957**, 685—686. — MICHELAZZI, L., M. A. MOR and M. U. DIANZANI: Some metabolic changes occurring in skeletal and heart muscles of guinea pigs treated with tetanus toxin. Experientia (Basel) **11**, 73—76 (1955). — MILLER, F., u. H. SITTE: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Mäusenierungen nach intraperitonealen Eiweißgaben. Verh. dtsch. Ges. Path. **39**, 183—190 (1956). — MÖLBERT, E.: Das elektronenmikroskopische Bild der Leberparenchymzelle nach oxydationshemmenden Cytotoxinen. Verh. dtsch. Ges. Path. **41** (1957b). — MÖLBERT, E., u. D. GUERRITORE: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Leberparenchym bei akuter Hypoxie. Beitr. path. Anat. **117**, 32—49 (1957). — MÖNCKEBERG, J. G.: Erkrankungen des Myocards und des spezifischen Muskelsystems. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II, S. 290—555. Berlin: Springer 1924. — MOORE, D. H., H. RUSKA and W. M. COPENHAVER: Electron microscopic and histochemical observations of muscle degeneration after Tourniquet. J. biophys. biochem. Cytol. **2**, 755—764 (1956). — MORGAN, C., G. ROZSA, A. SZENT-GYÖRGYI and R. W. G. WYCKOFF: Macromolecular arrangement within muscle, Science **111**, 201—202 (1950). — MÜLLER, H.: Die Bedingungen zur Ablagerung braunen Pigments im Herzmuskel. Virchows Arch. path. Anat. **295**, 514—524 (1935). — MÜNCHINGER, R.: Untersuchungen über die Aktivität der Adenosintriphosphatase im Herzmuskel, als Beitrag zur Pathogenese der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz (e. d. H. I.). Cardiologia (Basel) **22**, 145—168 (1953). — MUIR, A. R.: Observations on the fine structure of the Purkinje fibres

in the ventricles of the sheep's heart. *J. Anat. (Lond.)* **91**, 251—259 (1957). — NEWMAN, S. B., E. BORYSKO and M. SWERDLOW: New sectioning techniques for light and electron microscopy. *Science* **110**, 66—68 (1949). — NIETH, H.: Histologische und cytologische Untersuchungen am menschlichen Herzmuskel nach Hypertrophie und Insuffizienz. *Beitr. path. Anat.* **110**, 618—634 (1949). — NOVIKOFF, A. B., H. BEAUFAY and C. DE DUVE: Electron microscopy of lysosome-rich fractions from rat liver. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 179—184 (1956). — OBERLING, CH., CH. ROUILLER et A. DONTCHEFF: Les effets de l'intoxication aigue au tétrachlorure de carbon sur le foie du rat. (Étude au microscope électronique.) *Ann. anat. path., nouv. sér.* **1**, 401—428 (1956). — ODOR, D. L.: Uptake and transfer of particulate matter from the peritoneal cavity of the rat. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 105—108 (1956). — OVERZIER, C.: Beiträge zur Kenntnis des Hungerödems. *Virchows Arch. path. Anat.* **314**, 655—673 (1947). — PALADE, G. E.: The fine structure of mitochondria. *Anat. Rec.* **114**, 427—451 (1952a). — A study of fixation for electron microscopy. *J. exper. Med.* **95**, 285—298 (1952b). — Studies on the endoplasmic reticulum. II. Simple dispositions in cells *in situ*. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 567—581 (1955a). — A small particulate component of the cytoplasm. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 59—68 (1955b). — Electron microscopy of mitochondria and other cytoplasmic structures. In *Enzymes: Units of Biological structures and function*. New York: Academic Press 1956a. — The endoplasmic reticulum. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 85—98 (1956b). — PALADE, G. E., and K. R. PORTER: Studies on the endoplasmic reticulum. I. Its identification in cells *in situ*. *J. exp. Med.* **100**, 641—656 (1954). — PALADE, G. E., and P. SIEKEVITZ: Liver microsomes. An integrated morphological and biochemical study. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, 171—198 (1956). — PERKINS, J. G., A. B. PETERSEN and J. A. RILEY: Renal and cardiac lesions in potassium deficiency due to chronic diarrhea. *Amer. J. Med.* **8**, 115—123 (1950). — PETRI, E.: Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen. In *HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. X. Berlin: Springer 1930. — POCHE, R.: Über die Glanzstreifen des Herzmuskelgewebes. *Zbl. Path.* **94**, 92 (1955). — Zur submikroskopischen Morphologie des Reizleitungssystems beim Kalb. Vortr. auf dem Elektronenmikroskopischen Kolloquium im Anschluß an die 40. Tagg der Dtsch. Ges. Path. in Düsseldorf am 15. April 1956. 1956a. — Die Glanzstreifen des menschlichen Herzohres im elektronenmikroskopischen Bild. Arbeitsgemeinschaft der rheinisch-westfälischen Pathologen, Sitzg am 8. Dez. 1956 in Dortmund. 1956b. *Zbl. Path.* **96**, 392—393 (1957). — Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Lipofuscins im Herzmuskel des Menschen. Arbeitsgemeinschaft der rheinisch-westfälischen Pathologen, Sitzg am 8. Dez. 1956 in Dortmund. 1956c. *Zbl. Path.* **96**, 395 (1957). — Submikroskopischer Beitrag zur Pathologie des Herzmuskels. Verh. dtsch. Ges. Path. **41**, 351—355 (1957a). — Das submikroskopische Bild der Herzmuskelveränderungen nach Kalium-Mangeldiät bei der Ratte. Arbeitsgemeinschaft der rheinisch-westfälischen Pathologen, Sitzg am 6. Juli 1957 in Düsseldorf. 1957 b. *Zbl. Path.* (im Druck). — POCHE, R., u. E. LINDNER: Untersuchungen zur Frage der Glanzstreifen des Herzmuskelgewebes beim Warmblüter und beim Kaltblüter. *Z. Zellforsch.* **43**, 104—120 (1955). — PORTER, K. R.: The sarcoplasmic reticulum in muscle cells of *ambystoma* larvae. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 163—170 (1956). — PORTER, K. R., and J. BLUM: A study in microtomy for electron microscopy. *Anat. Rec.* **117**, 685—710 (1953). — PRICE, K. C., J. M. WEISS, D. HATA and J. R. SMITH: Experimental needle biopsy of the myocardium of dogs with particular reference to histologic study by electron microscopy. *J. exp. Med.* **101**, 687—694 (1955). — PRYM, P.: Allgemeine Atrophie, Ödemkrankheit und Ruhr. *Frankfurt. Z. Path.* **22**, 1—49 (1919). — RHODIN, J.: Correlation of ultrastructural organization and function in normal and experimental

changed proximal convoluted tubule cells of the mouse kidney. Stockholm 1954. — RODECK, H.: Über postmortale Kalium-Verschiebungen im Organismus. *Z. ges. exp. Med.* **129**, 193—205 (1957). — ROSENFIELD, G.: Über die Herzverfettung des Menschen. *Cbl. inn. Med.* **22**, 145—160 (1901). — ROTHSCHUH, K. E.: Elektrophysiologie des Herzens. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1952. — ROUILLER, C., and W. BERNHARD: Microbodies and the problem of mitochondrial regeneration in liver cells. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 355—360 (1956). — ROULET, F.: Methoden der pathologischen Histologie. Wien: Springer 1948. — ROZSA, G., A. SZENT-GYÖRGYI and R. W. G. WYCKOFF: The electron microscopy of F-actin. *Biochim. biophys. Acta* **3**, 561 to 569 (1949). — RUBITZKY, H. J., and R. M. MYERSON: Acute phosphorus poisoning. *Arch. intern. Med.* **83**, 164—178 (1949). — RUSKA, H.: Briefliche Mitteilung, 1957. — SACHS, H. W.: Über die autogenen Pigmente, besonders das Lipofuscin und seine Abgrenzung von Melanin. *Beitr. path. Anat.* **108**, 267—314 (1943). — SCHOENMACKERS, J.: Über Herzhypertrophie bei angeborenen und erworbenen Herzfehlern. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **41** (1957). — SCHRADER, G. A., C. O. PRICKETT and W. D. SALMON: Symptomatology and pathology of potassium and magnesium deficiencies in rat. *J. Nutr.* **14**, 85—109 (1937). — SCHULZ, H.: Vergleichende elektronenmikroskopische Beobachtungen zur intrazellulären Eisenablagerung. *Exp. Cell Res.* **11**, 651—653 (1956a). — Über den Gestaltwandel der Mitochondrien im Alveolar-epithel unter  $\text{CO}_2$ - und  $\text{O}_2$ -Atmung. *Naturwissenschaften* **1956b**, 205—206. — Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Lunge des Siebenschläfers nach Hibernation. *Z. Zellforsch.* **46**, 583—597 (1957). — SCHULZ, H., H. LÖW, L. ERNSTER u. F. S. SJÖSTRAND: Elektronenmikroskopische Studien an Leberschnitten von thyroxinbehandelten Ratten. *Electron Microscopy. Proc. Stockholm Conf.* 1956, S. 134—137. — SCHUMANN, H.: Der Muskelstoffwechsel des Herzens. Seine Physiologie, Pathologie und Klinik. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1950. — SHELDON, H., and H. ZETTERQVIST: An electron microscope study of the corneal epithelium in the vitamin A deficient mouse. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **98**, 372—405 (1956). — SHIBATA, N.: Ein experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Fettwanderung bei der Phosphorvergiftung mit Berücksichtigung der Herkunft des Fettes im Tierorganismus. *Biochem. Z.* **37**, 345—398 (1911). — SHIPLEY, R. A., L. J. SHIPLEY and J. T. WEARN: The capillary supply in normal and hypertrophied hearts of rabbits. *J. exp. Med.* **65**, 29—42 (1937). — SJÖSTRAND, F. S.: The ultrastructure of the outer segments of rods and cones of the eye as revealed by the electron microscope. *J. cell. comp. Physiol.* **42**, 15—44 (1953a). — Electron microscopy of mitochondria and cytoplasmic double membranes. *Nature (Lond.)* **171**, 30—32 (1953b). — SJÖSTRAND, F. S., and E. ANDERSSON: Electron microscopy of the intercalated discs of cardiac muscle tissue. *Experientia (Basel)* **10**, 369—370 (1954). — The ultrastructure of skeletal muscle myofilaments at various conditions of shortening. *Exp. Cell Res.* **11**, 493—496 (1956). — SJÖSTRAND, F. S., and V. HANZON: Ultrastructure of Golgi apparatus of exocrine cells of mouse pancreas. *Exp. Cell Res.* **7**, 415—429 (1954). — SMITH, S. G., B. BLACK-SCHAFFER and T. E. LASATER: Potassium deficiency syndrome in the rat and the dog. *Arch. Path. (Chicago)* **49**, 185—199 (1950). — SOLLMANN, T.: A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology. Philadelphia u. London: W. B. Saunders Company 1949. — SPIRO, D.: The ultrastructure of striated muscle at various sarcomere lengths. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 157—162 (1956). — SZENT-GYÖRGYI, A.: Chemistry of muscular contraction. New York 1947. — Contraction in the heart muscle fibre. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **28**, 3—10 (1952). — TANGL, F.: Über die Herzhypertrophie und das physiologische Wachstum des Herzens. *Virchows Arch. path. Anat.* **116**, 432—456 (1889). — TÜNGEL, C.: Eine rasch tödliche Phosphorvergiftung ohne Gastro-

enteritis und ohne Ikterus. Virchows Arch. path. Anat. **30**, 270—271 (1864). — UEHLINGER, E.: Die pathologische Anatomie der Hungerkrankheit und des Hungerödems. Schweiz. Ges. Inn. Med. 3/4. Mai 1947. Ref. Klin. Wschr. **1948**, 352. — In HOTTINGER, GSSELL, UEHLINGER, SALZMANN u. LABHART, Hungerkrankheit, Hungerödem, Hungertuberkulose. Basel: Benno Schwabe & Co. 1948. — UHLENBROOCK, K., u. R. BÖHMIG: Untersuchungen über Unterschiede im Askorbinsäure- und Pigmentgehalt verschiedener Muskelabschnitte des Rinderherzens. Virchows Arch. path. Anat. **299**, 699—709 (1937). — ULRICH, H.: Organverfettungen bei Sauerstoffmangel und Hunger. Frankf. Z. Path. **52**, 80—98 (1938). — VERZÁR, F.: Theorie der Muskelkontraktion. Basel 1943. — WARTMAN, W. B., R. B. JENNINGS, H. O. YOKOYAMA and G. F. CLABAUGH: Fatty change of the myocardium in early experimental infarction. A. M. A. Arch. Path. **62**, 318 to 323 (1956). — WEBER, S.: Über die Beeinflussung des Stoffwechsels durch einige pharmakologisch wichtige Stoffe. Ergebni. Physiol. **3** (I), 233—289 (1904). — WEIDMANN, S.: Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser. Bern u. Stuttgart: Huber 1956. — WEISS, J. M.: The role of the Golgi complex in fat absorption as studied with the electron microscope with observations on the cytology of duodenal absorptive cells. J. exp. Med. **102**, 775—782 (1955a). — Mitochondrial changes induced by potassium and sodium in the duodenal absorptive cell as studied with the electron microscope. J. exp. Med. **102**, 783—788 (1955b). — WOTTON, R. M., and M. E. MOSTR: The direct absorption of previously stained fat in droplet form by the myocardium of the cat. Anat. Rec. **122**, 39—47 (1955). — ZIELONKO, J.: Pathologisch-anatomische und experimentelle Studien über Hypertrophie des Herzens. Virchows Arch. path. Anat. **62**, 29—57 (1875). — ZOLLINGER, H. U.: Trübe Schwellung und Mitochondrien. Schweiz. Z. Path. **11**, 617—634 (1948).

Dozent Dr. REINHARD POCHE, Pathologisches Institut  
der Medizinischen Akademie, Düsseldorf, Moorenstr. 5