

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

**Elektrolytverschiebungen, histologische Veränderungen der Organe
und Ultrastruktur des Herzmuskels nach Belastung mit Cortisol,
Aldosteron und primärem Natriumphosphat bei der Ratte**

Von

HEINRICH NIENHAUS, REINHARD POCHE* und EKKEHARD REIMOLD

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Mai 1963)

In der experimentellen Pathologie haben natürliche und synthetisch abgewandelte Nebennierenrinden-Hormone unter anderem durch Untersuchungen von SELYE Aufmerksamkeit erregt. Der Autor stieß bei Experimenten zum Problem „Stress“ auf einen bisher ungeklärten Synergismus zwischen Steroiden und Phosphatsalzen bei der Erzeugung von Herzmuskelnekrosen. Auf Grund seiner Befunde prägte er den Begriff der „Phosphat-Steroid-Cardiopathie“ (SELYE 1958). In der vorliegenden Arbeit soll über die isolierte Wirkung der natürlichen Corticosteroide Cortisol und Aldosteron sowie über die Auswirkung einer chronischen Belastung mit primärem Natriumphosphat bei der Ratte berichtet werden.

Material und Methode

40 ausgewachsene männliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 200—280 g wurden in drei Versuchsgruppen eingeteilt:

Versuchsgruppe A (Versuche mit Cortisol). 12 Ratten erhielten täglich Cortisol-Acetat¹ intraperitoneal injiziert. Begonnen wurde mit einer Dosis von 2 mg/100 g Körpergewicht/die. Für die Hälfte der Tiere (Gruppe A I) wurde die Dosis nach dem 10. Versuchstag verdoppelt (4 mg/100 g/die). Bei den restlichen Tieren (Gruppe A II) wurde die Dosis vom 18. Versuchstag ab verfünffacht (10 mg/100 g/die). Die Versuchsdauer betrug 16—23 Tage. 7 Tiere blieben völlig unbehandelt (Gruppe K). Diese Tiere dienten auch als Kontrollen für die gleichzeitig durchgeführten Versuche mit Aldosteron und mit Natriumphosphat. Eine weitere Gruppe von 4 Tieren erhielt 18 Tage lang 0,08 cm³/100 g/die der Suspensionsflüssigkeit des Cortisol-Acetats. Diese Menge entspricht einer Dosis von 2 mg/100 g/die Cortisol-Acetat. Die Untersuchung dieser Tiere ergab keinerlei Unterschiede zu den Tieren der Kontrollgruppe K.

Versuchsgruppe B (Versuche mit Aldosteron). Für unsere Untersuchungen standen uns insgesamt 4,5 mg Aldosteron zur Verfügung². 5 Ratten erhielten 4 Tage lang intraperitoneale Injektionen von d,l-Aldosteron, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung. Die Tagesdosis betrug 0,1 mg/100 g und wurde in zwei Portionen jeweils morgens und abends gegeben. Am 5. Versuchstag wurden die Tiere getötet.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

¹ Wir danken der Pfizer A.G., Karlsruhe, für die Überlassung der notwendigen Versuchsmengen.

² Wir danken Herrn Prof. Dr. R. MEIER, Direktor der Ciba A.G. Basel, für die Überlassung von 2 mg Aldosteron und Herrn Prof. Dr. H. RODECK, Direktor der Vestischen Kinderklinik Datteln, für die Überlassung von 2,5 mg Aldosteron.

Versuchsguppe C (Versuche mit primärem Natriumphosphat). 12 Ratten erhielten täglich eine intraperitoneale Injektion von 1 cm^3 einer 25%igen, sterilen, wäßrigen Lösung von primärem Natriumphosphat (NaH_2PO_4). Die Versuchsdauer betrug 16—19 Tage (Gruppe CI) und 36 Tage (Gruppe CII). Bei 3 Tieren trat am 4. bzw. 5. Versuchstag im Anschluß an die Injektion ein tödlicher Kollaps auf; die anderen Versuchstiere vertrugen die Injektionen ohne Kollapserscheinungen.

Alle Tiere erhielten Standardfutter „Latz“ und Leitungswasser nach Belieben. Bei einzelnen Versuchstieren — insbesondere nach Behandlung mit Cortisol — traten Infektionen auf; diese Tiere wurden für die weiteren Untersuchungen nicht verwendet.

Tieren aller drei Versuchsgruppen und der Kontrollgruppe wurden nach Dekapitation und vollständiger Ausblutung Gewebsproben von Herz, Skelettmuskulatur, Nieren, Lungen und Leber entnommen und ebenso wie das bei der Dekapitation aufgefangene Blut zur Analyse des Elektrolytgehaltes aufgearbeitet. Nach Bestimmung des Feucht- und Trockengewichtes wurden die Werte von Kalium und Natrium flammenphotometrisch und die Chloridwerte titrimetrisch bestimmt. Von allen Versuchstieren wurden Herzmuskel, Leber-, Nieren- und Nebennieren gewebe zur histologischen Untersuchung in kaltem, neutralem, 10%igem Formalin oder in Carnoyscher Flüssigkeit fixiert. Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung wurden 3 Versuchstiere der Gruppe A (Cortisol), 5 Versuchstiere der Gruppe B (Aldosteron), 3 Versuchstiere der Gruppe C (Natriumphosphat) und 4 Kontrolltiere herangezogen. Von diesen Tieren wurden die Herzen in Athernarkose entnommen, kleine Herzmuskelstückchen von weniger als 1 mm Kantenlänge sofort in eine 1%ige, gepufferte, isotonische Osmiumtetroxydösung gebracht und darin bei einer Temperatur von 4°C $1\frac{1}{2}$ Std lang fixiert, anschließend ausgewaschen, in Aceton entwässert, in Vestopal W eingebettet, mit dem Ultramikrotom nach PORTER und BLUM geschnitten und in dem Elektronenmikroskop RCA-EMU-3C bei einer Strahlspannung von 50 kV untersucht.

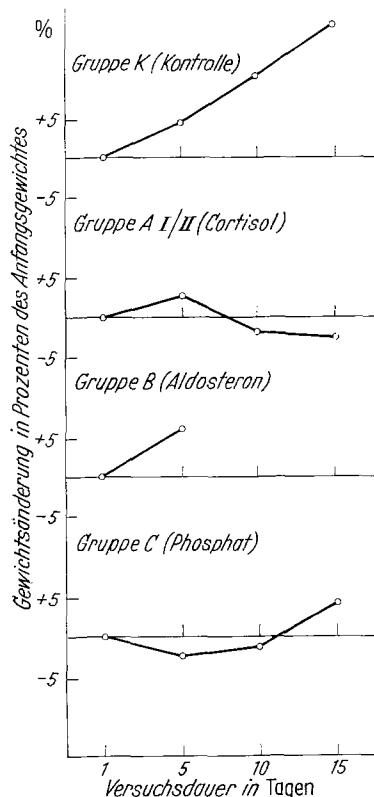


Abb. 1. Veränderungen des Körpergewichtes bei Versuchstieren und Kontrolltieren

Gewichtsänderung bis zum 5., 10. und 15. Versuchstag berechnet und in Abb. 1 graphisch dargestellt.

Bei den Gruppen A (Cortisol), C (Natriumphosphat) und K (Kontrollen) wurden auch Herz, Leber, Nieren, Milz und Nebennieren gewogen. Unter Cortisol-Behandlung steigt das Gewicht des Herzens sehr stark an, während das Gewicht der Milz stark abnimmt. Die Leber und die Nebennieren zeigen eine mäßige Gewichtsabnahme, während das Gewicht der Nieren relativ hoch bleibt. Bei den mit Natriumphosphat behandelten Tieren haben die Gewichte von Herz, Leber und Milz etwas abgenommen; das Gewicht der Nebennieren hat leicht und das der Nieren stark zugenommen.

Untersuchungsergebnisse

A. Körper- und Organgewichte

Alle Versuchstiere und Kontrolltiere wurden täglich gewogen. Aus den Mittelwerten der Körpergewichte innerhalb der einzelnen Gruppen wurde die prozentuale

10. und 15. Versuchstag berechnet und in Abb. 1

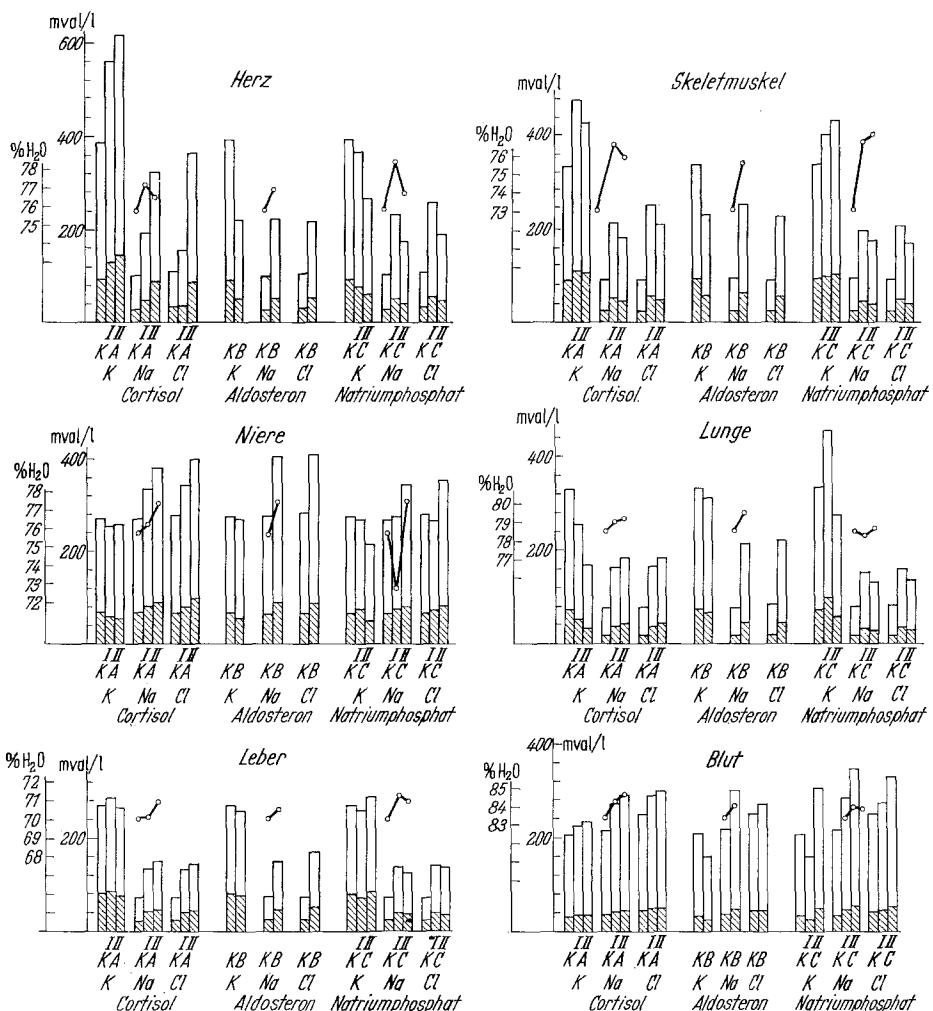


Abb. 2. Elektrolytverschiebungen. Kalium-, Natrium- und Chlorgehalt in mval/l und Wasser gehalt in Gewichtsprozenten. Der Elektrolytgehalt wurde in der Trockensubstanz bestimmt (weiße Säulen) und für die Feuchtsubstanz berechnet (schraffierte Säulen). Jeder Säulengruppe (A, B und C) ist der Kontrollwert (K) vorangestellt

B. Chemische Befunde

Die Ergebnisse der chemischen Analysen sind in der Abb. 2 graphisch dargestellt. In der Gruppe K (Kontrollen) sind die Mittelwerte von 7 Tieren, in der Gruppe B (Aldosteron) die Mittelwerte von 5 Versuchstieren, in den Gruppen A I und A II (Cortisol) und C II (Natriumphosphat) die Werte je eines Tieres und in der Gruppe C I (Natriumphosphat) die Mittelwerte zweier Tiere wiedergegeben.

C. Histologische Befunde

1. Versuche mit Cortisol. Nach Behandlung mit Cortisol läßt sich keine augenfällige Abhängigkeit der histologischen Veränderungen von Versuchsduer und Dosis erkennen, so daß die beiden Versuchsgruppen A I und II gemeinsam besprochen werden können.

Im *Herzmuskel* ist vor allem ein interstitielles Ödem festzustellen. Die Blutcapillaren und die kleinen Venen sowie auch die kleinen Arterienäste sind meistens weitgestellt. Das Blut enthält auffallend wenig Leukocyten. Das perivasculäre Bindegewebe ist stark ödematös aufgelockert. Hin und wieder finden sich in der Umgebung kleinerer Arterienäste herdförmige, lockere Zellansammlungen. An einigen Stellen ist die muskuläre Media der kleinen Arterien vacuolisiert. Die Media der Arterien ist stärker PAS-positiv als bei den Kontrolltieren. Das Bindegewebe der Herzbasis und der Herzklappen ist ödematös aufgelockert. Die Herzmuskelzellen sind hypertrophiert; in der Wand des linken Ventrikels sind sie $17,8 \mu$ breit gegenüber $13,4 \mu$ im linken Ventrikel der Kontrolltiere (bei Ausmessung von jeweils 125 Zellen). In der Innenschicht des linken Ventrikels sind zahlreiche Herzmuskelzellen oder kleinere Zellgruppen stärker eosinophil, und ihre Kerne sind oft pyknotisch. Einige solcher Herzmuskelzellen enthalten kleine Vacuolen. Schließlich sind auch einzelne nekrotische Herzmuskelzellen zu erkennen. Gruppennekrosen von Herzmuskelfasern finden sich dagegen nur sehr selten. Im Bereich der Nekrosen ist nur eine sehr geringe monohistiozytäre Zellreaktion vorhanden.

Die *Nieren* zeigen eine deutliche Hyperämie. Die intertubulären Blutcapillaren sind meistens weit eröffnet und mit Blut überfüllt. Die Glomerulumschlingen sind auffallend stark erweitert, so daß man in einer Schlingencapillare häufig mehr als fünf Erythrocyten nebeneinander finden kann. Die Kapselräume sind teils spaltförmig eng, teils aber erweitert. Die Harnkanälchen zeigen nur teilweise ein gut erhaltenes Epithel. Die Kerne zahlreicher Epithelzellen sind pyknotisch und liegen zum Teil abgestoßen in der Lichtung. Das Cytoplasma solcher Zellen kann unverändert, vacuolär geschwollen oder völlig zerfallen sein. Dabei werden niemals interstitielle Zellreaktionen beobachtet. Diese Epithelnekrosen finden sich hauptsächlich in den Hauptstücken (Tubuli contorti I) und in den Henleschen Schleifen (Abb. 3), dagegen weniger zahlreich in den Schaltstücken (Tubuli contorti II) und nicht in den Sammelröhren.

Eine deutliche Hyperämie erkennt man auch in der *Leber*. Die Sinusoide sind sehr blutreich, Pfortaderäste und Zentralvenen sind erweitert. Die periportalen Felder sind meistens ödematös verbreitert. Die Größe der Leberzellerkerne hat im Vergleich zu den Kontrolltieren deutlich zugenommen. Der Gehalt an basophiler Substanz erscheint dabei verringert. Der Bestand an Glykogen in den einzelnen Leberzellen ist teils etwas höher, teils etwas geringer als bei den Kontrolltieren.

Entsprechend dem nur geringen Gewichtsverlust zeigen die *Nebennieren* keine wesentlichen Verschiebungen des Verhältnisses von Rinde und Mark. Nur bei einigen Tieren findet sich ein Lipoidschwund in der Zona fasciculata. Bei anderen Tieren ist außerdem das Lipoid der Zona reticularis geschwunden. Am längsten sind Lipoidsubstanzen in der Zona glomerulosa nachzuweisen.

2. Versuche mit Aldosteron. Bei den mit Aldosteron behandelten Tieren findet sich im *Herzmuskel* nur in umschriebenen Bezirken ein interstitielles Ödem. In der Umgebung kleiner Arterien liegen häufig größere Infiltrate von histiocytären Zelllementen. Viele dieser Zellen geben eine positive Eisenreaktion. In allen Schichten der Kammerwände finden sich Herzmuskelzellen mit verstärkter Eosinophilie und mit weitgehender Homogenisierung des Sarkoplasmas. In entsprechender

Verteilung trifft man bei der Fuchsinfärbung nach SELYE fuchsinophile Zellen an. Diese Zellen sind außerdem PAS-positiv. Der Gehalt der Herzmuskelzellen an Glykogen weicht von den Befunden bei den Kontrolltieren nicht wesentlich ab. Das gleiche gilt für die Breite der Herzmuskelzellen. An einzelnen Herzmuskelzellen erkennt man ein Zellödem mit Aufsplitterung der Myofibrillen oder eine Vacuolisierung. Ganz vereinzelt finden sich kleine perivasculäre Herzmuskelzellnekrosen mit entzündlicher Zellinfiltration.

In den *Nieren* lassen sich gegenüber den Befunden bei den Kontrolltieren keine Abweichungen erkennen.



Abb. 3. Niere nach Überdosierung von Cortisol. Erweiterung der Glomerulumschlingen und Nekrosen der Epithelzellen der Hauptstücke mit Kernpyknosen nach 22 Tagen. Ratte 1794, Gruppe A II. Färbung: PAS. Lichtmikroskopisch 310:1. Arch.-Nr. 07837

Die Parenchymzellen der *Leber* weisen bei den Versuchstieren etwa den gleichen Glykogengehalt auf wie bei den Kontrolltieren. Im Lebergewebe verstreut findet man abgerundete acidophile Zellen mit einem pyknotischen Kern oder mit mehreren unregelmäßigen dunklen Kernbruchstücken. Diese Zellen sind meistens aus dem Verband der Leberzellbalkchen ausgestoßen und ähneln den sog. Councilmanschen Körperchen. Selten sind solche Körperchen von Zellinfiltraten umgeben.

3. Versuche mit Natriumphosphat. Nach einer 16—19tägigen Behandlung mit Natriumphosphat ist im *Herzmuskel* ein geringes, diffuses, interstitielles Ödem zu beobachten. Dabei ist das interstitielle Bindegewebe zellreicher als bei den Kontrolltieren. Herdförmig findet man interstitielle Infiltrate von histiocytären Zellen und einkernigen Rundzellen. Die Herzmuskelzellen sind leicht atrophiert; sie sind durchschnittlich $11,6 \mu$ breit gegenüber $13,4 \mu$ bei den Kontrolltieren (bei Ausmessung von jeweils 125 Zellen). In allen Schichten der Kammerwände treten Herzmuskelzellen mit verstärkter Eosinophilie und mit homogenisiertem Sarkoplasma auf. Diese Zellen sind bei der Fuchsinfärbung nach SELYE auch fuchsinophil. Darüber hinaus finden sich Gruppennekrosen von Herzmuskelzellen mit

einer reaktiven Zellinfiltration. Das Gitterfasernetz zwischen den Herzmuskelzellen ist häufig kollagenisiert, und das perivasculäre Bindegewebe ist verdichtet. In der Umgebung der kleinen Arterienäste sind die Gewebsmastzellen vermehrt. Die Endothelzellen kleiner Arterienäste sind häufig vacuolär aufgetrieben. Die am 36. Tage getöteten Tiere zeigen im wesentlichen die gleichen Veränderungen. Die Herzmuskelzellnekrosen sind lediglich ausgedehnter. In der Media kleiner Arterienäste sieht man jetzt außerdem herdförmige Verkalkungen und Verfettungen.

In den *Nieren* der am 4. und 5. Versuchstage gestorbenen Tiere ist, entsprechend dem Kollapsstod, eine starke Hyperämie mit herdförmigen Stasen im Bereich der Rinden-Mark-Grenze nachzuweisen. Auch die Glomerulumschlingen sind sehr blutreich. Die Kapselräume enthalten etwas feinkörniges Material. Die Harnkanälchen sind weitgestellt. Einige ihrer meist kubischen Epithelzellen haben ihre Kernfärbbarkeit verloren. In den Lichtungen der Harnkanälchen findet sich manchmal feinkörniges Material, hyalines Eiweiß und abgestoßene Zellen. Das körnige Material ist in den proximalen Tubuli contorti stellenweise etwas verkalkt. Die Epithelzellen der Harnkanälchen sowie die Basalmembranen der Glomerula und der Tubuli zeigen vereinzelt geringe Verkalkungen. Bei den am 16.—19. Tag getöteten Tieren enthalten die Kapselräume der Glomerula und die Harnkanälchen häufig feinkörniges Material. Gruppen von Harnkanälchen sind stark erweitert und mit hyalinem Eiweiß angefüllt, das manchmal eine positive PAS-Reaktion ergibt. Die Kerne der Tubulus-Epithelzellen sind häufig mehr oder weniger stark pyknotisch. Im Interstitium der Nierenrinde treten Infiltrate von mononukleären Zellen und einkernigen Rundzellen auf (interstitielle Nephritis). Die Glomerula und die Epithelien der proximalen Tubuli contorti zeigen jetzt stärkere Kalkinkrustationen, vor allem an den Basalmembranen. In den Glomerula beginnt die Verkalkung in der Nähe des Gefäßpoles. In den Lichtungen der Harnkanälchen findet man nur noch selten verkalkte Cylinder. 36 Tage nach Versuchsbeginn sind in der Nierenrinde mit scharfer Begrenzung gegen das Mark fast alle Glomerula und viele Tubuli verkalkt (Abb. 4b). Größere Gruppen von Tubuli sind stark erweitert, haben ihr Epithel fast völlig verloren und sind mit homogener, eiweißreicher Flüssigkeit angefüllt (Nephrohydrose), am stärksten in den juxtamadullären Rindenabschnitten (Abb. 4a). Die Eiweißcylinder sind überwiegend PAS-positiv. Im Bereich größerer interstitieller Zellinfiltrate erkennt man auch eine positive Eisenreaktion.

Die *Leber* ist bei den im Kollaps gestorbenen Tieren stark hyperämisch und fast vollständig frei von Glykogen. Am 16.—19. Versuchstag findet man einige kleine Leberzellnekrosen mit reaktiven Zellinfiltraten. Zuweilen erkennt man auch lockere Zellinfiltrate ohne Leberzellnekrosen. Der Glykogengehalt der Leber entspricht dem bei den Kontrolltieren. Eine wesentliche Verfettung ist nicht nachweisbar. Nach 36 Tagen sind die Leberzellen frei von Glykogen. Verkalkungen finden sich nicht.

Die *Nebennierenrinde* ist bei allen Versuchstieren leicht verbreitert. Bei den am 16.—19. Tage getöteten Tieren ist ein mäßiger, bei den am 36. Tag getöteten Tieren dagegen ein starker Lipoidschwund festzustellen.

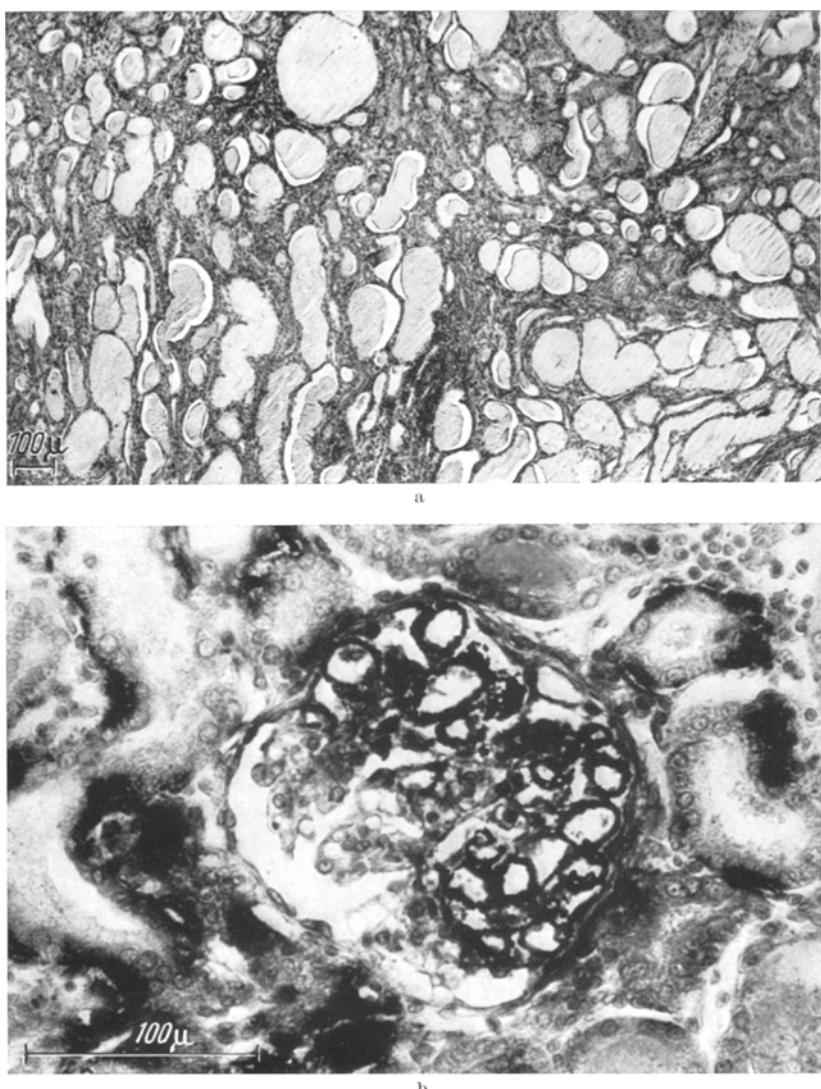


Abb. 4a u. b. Niere nach Phosphatbehandlung. a Hochgradige Erweiterung der Nierentubuli (Nephrohydrose) in den juxtamedullären Rindenabschnitten nach 36 Tagen. Ratte 1781. Färbung: Hämatoxylin-van Gieson-Elastica. Lichtmikroskopisch 50:1. Arch.-Nr. 07824. b Verkalkung der Glomerula und der Tubuli nach 36 Tagen. Ratte 1781. Färbung: Kossa. Lichtmikroskopisch 310:1. Arch.-Nr. 07826

D. Elektronenmikroskopische Befunde

1. Befunde nach Überdosierung von Cortisol. Bei den Kontrolltieren findet sich elektronenmikroskopisch das Bild eines normalen Rattenherzmuskels.

Nach der Behandlung mit Cortisol sind *alle* untersuchten Herzmuskelzellen verändert; die Veränderungen sind nach Art und Grad verschieden, jedoch findet man immer Gruppen von Herzmuskelzellen in gleicher Weise verändert.

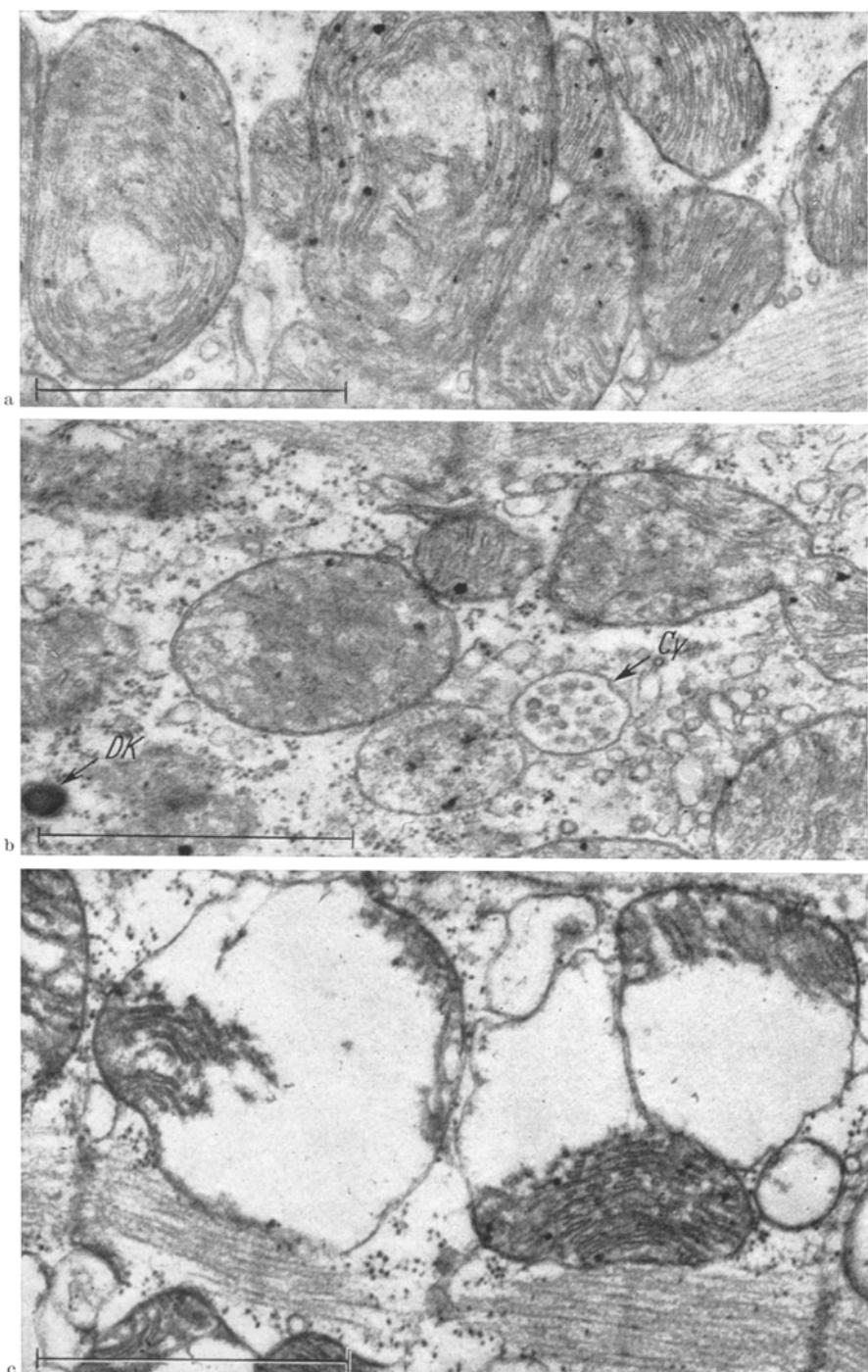


Abb. 5 a—c. Herzmuskel nach Überdosierung von Cortisol. a Zwei Mitochondrien mit konzentrisch vergeschichteten Cristae mitochondriales und zentralen Matrixfeldern. Die Mitochondriengranula vermehrt. Versuchsdauer 22 Tage. Ratte 270, Gruppe A II. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch

Etwa 80 % der untersuchten Herzmuskelzellen zeigen *typische Veränderungen*: Das *Grundsarkoplasma* hat leicht zugenommen. Dabei sind die 120 Å messenden Glykogengranula stellenweise etwas vermehrt. Ferner findet man reichlich bis 200 Å große Palade-Granula (Ribosomen), die deutlich kontrastreicher sind als die Glykogengranula. Diese Granula bilden häufig kleinere Gruppen und liegen in der Nähe des endoplasmatischen Reticulums und der Myofibrillen sowie auch zwischen den Myofilamenten. Die Abstände der Z-Streifen der *Myofibrillen* betragen 1,1—1,8 μ, sind also größer als bei den Kontrolltieren (0,7—1,6 μ). Zahlreiche Herzmuskelzellen besitzen *Kerne*, deren Karyoplasma grobkörniger ist als gewöhnlich; es enthält auch vermehrt filamentöse Strukturen. Die Nucleoli sind oft vergrößert und einem locker aufgeknäulten Band vergleichbar. Sehr häufig findet man Kerne mit gefalteten Membranen, denen Mitochondrien sehr dicht anliegen. Dabei können die Poren der Kernmembranen örtlich vermehrt sein. Neben den Kernen erkennt man häufig etwas vergrößerte *Golgi-Apparate*, bei denen hauptsächlich die vesiculären Anteile vermehrt sind. Außerdem findet man auch an anderen Stellen im Sarkoplasma eine herdförmige Vermehrung von vesiculären Strukturen sowie dichte Körper und Cystisomen (Abb. 5 b). Die *dichten Körper* besitzen einen Durchmesser von 0,3—0,6 μ und enthalten manchmal Fettbestandteile in Form kleiner dunkler Tropfen; sie sind gewöhnlich von einer zarten Membran umgeben. Die *Cystisomen* sind bis 0,4 μ groß, besitzen eine zarte Außenmembran und enthalten bis zu 16 kleine Bläschen. *Fettropfen* sind gegenüber den Kontrolltieren stark vermindert und erreichen kaum eine Größe von 0,5 μ. Sie liegen in der Nähe von transversalen Tubuli und haben keinen innigen Kontakt zu Mitochondrien. Ihre äußere Kontur ist unregelmäßig klecksartig und verwaschen. Auch *Lipofuscin* ist nur wenig anzutreffen. Die Tubuli und Zisternen des *endoplasmatischen Reticulums* sind in der Umgebung von Mitochondrien und in Höhe der Z-Streifen leicht erweitert, während sie zwischen den Myofibrillen meistens eng bleiben. Die *transversalen Tubuli* sind deutlich erkennbar, durchwegs etwas erweitert und enthalten blaßgraues, feinkörniges Material sowie manchmal feinemulgiertes Fett. Die Anschnitte der *Mitochondrien* sind oval und etwa von gleicher Größe wie bei den Kontrolltieren: Der große Durchmesser ist bis 1,5 μ, der kleine bis 0,9 μ groß. Vereinzelt findet man längliche Mitochondrien, die sich über zwei Muskelfächer erstrecken und in Höhe der Z-Streifen etwas eingeschnürt sind. Die Innenmembranen (*Cristae mitochondriales*) sind dicht gepackt und häufig konzentrisch geschichtet. Sie lassen dabei im Zentrum größere Lücken frei, die mit einer dichten, feinkörnigen, grauen Matrix angefüllt sind (Abb. 5 a). Die Granula der Mitochondrien sind vermehrt: Auf 100 Anschnitte von Mitochondrien finden sich durchschnittlich 470 Granula von etwa 350 Å Durchmesser (gegenüber 65 Granula auf 100 Mitochondrienschnitte bei den Kontrolltieren). Die Granula liegen meist auf den *Cristae* oder an Stellen, wo die *Cristae* unterbrochen sind.

10700:1, Abb. 41000:1. Arch.-Nr. 1980 A/61. b Vermehrung des Grundsarkoplasmas mit Glykogengranula und zahlreichen dunklen Ribosomen. Herdförmige Vermehrung von vesiculären Strukturen des endoplasmatischen Reticulums, daneben ein Cystosom (Cy). Links im Bild ein kleiner dichter Körper (DK). Versuchsdauer 22 Tage. Ratte 1794, Gruppe A II. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 10700:1, Abb. 42000:1. Arch.-Nr. 2077 E/61. c Mitochondrien mit sehr großen marginalen Vacuolen und Reduktion der Cristae mitochondriales. In den erhaltenen Cristae-Paketen die Mitochondriengranula immer noch vermehrt. Das Grundsarkoplasma leicht aufgehellt, darin aber reichlich Ribosomen. Versuchsdauer 22 Tage. Ratte 1794, Gruppe A II. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 10700:1, Abb. 42000:1. Arch.-Nr. 2106 E/61

Manche Mitochondrien zeigen unter der Außenmembran fleckige Aufhellungen der Matrix, die sich zu Vacuolen erweitern; über diesen Vacuolen wölbt sich die Außenmembran vor und wird einschichtig. Dabei kann die Größe der Mitochondrien zunehmen, und zwar bis auf $2\text{ }\mu$ im großen und bis auf $1,2\text{ }\mu$ im kleinen

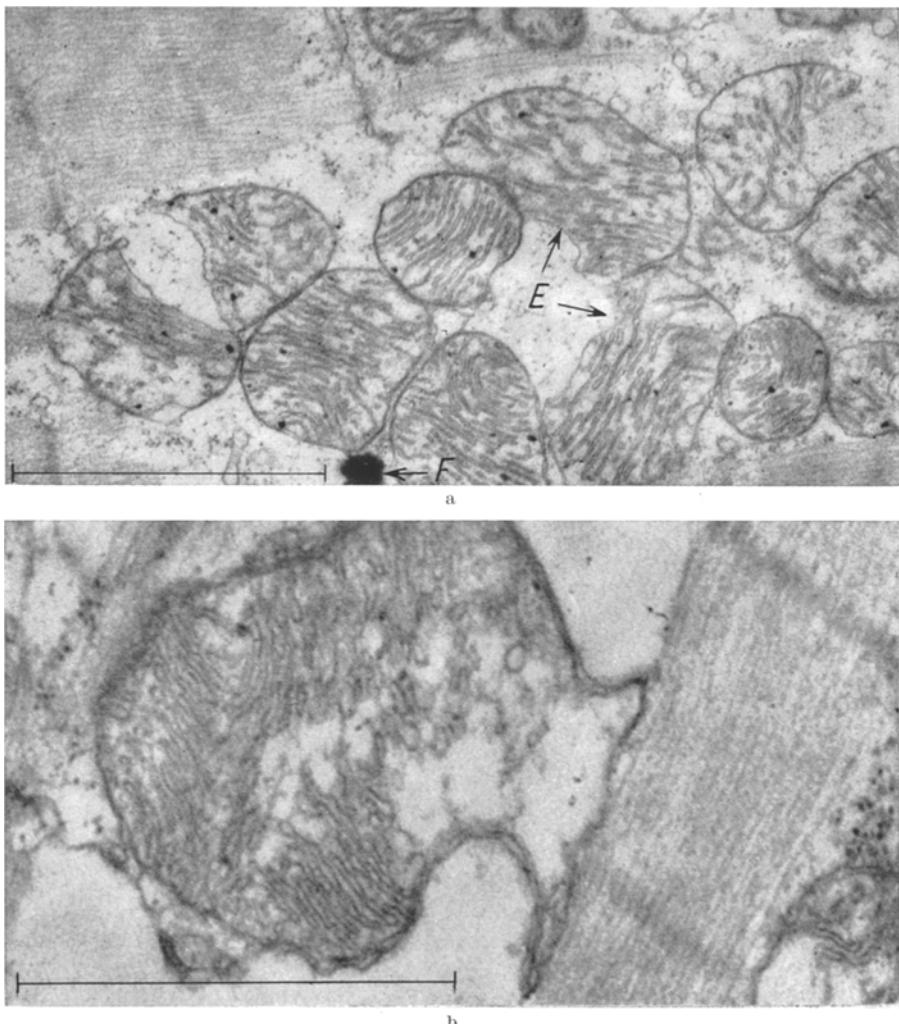


Abb. 6a u. b. Herzmuskel nach Überdosierung von Cortisol. a Verdünnung und hernienartige Einstülpung der Außenmembranen (E) der Mitochondrien. Die Mitochondriengranula vermehrt. Sehr kleiner Fettropfen (F). Versuchsdauer 22 Tage. Ratte 270, Gruppe A II. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 10700:1, Abb. 41000:1. Arch.-Nr. 2058 D/61. b Pseudopodienartiger Fortsatz eines Mitochondrions, dem A-Band einer Myofibrille aufsitzend. Verbreiterung und vesiculäre Umwandlung der Cristae mitochondriales. Versuchsdauer 18 Tage. Ratte 1791, Gruppe A I. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 14800:1, Abb. 58000:1. Arch.-Nr. 2103 D/61

Durchmesser. Wir bezeichnen diese Veränderung als „marginale Vacuolisierung“ der Mitochondrien. Im Gegensatz zu der ähnlichen marginalen Mitochondrienschwellung mit Membrandestruktion bei Hypoxie bleiben hier aber die Innenmembranen zunächst noch gut erhalten, so daß die vacuolisierten Mitochondrien

Pakete intakter Innenmembranen von der Größe normaler Mitochondrien mit Mitochondriengranula enthalten. In späteren Stadien vergrößern sich diese Vacuolen, und die Membranpakete werden kleiner (Abb. 5 c). Dabei kommt es auch zu einer Fragmentation der Innenmembranen und zu einer Schwellung des osmiofoben Spatiums dieser Fragmente zu Bläschen mit einem Durchmesser von etwa 500 Å. Einige derartige Mitochondrien zeigen pseudopodienartige Ausstülpungen, die sich dem A-Abschnitt der Myofibrillen eng anlegen (Abb. 6 b). In Herzmuskelzellen mit starken Graden dieser marginalen Vacuolisierung der Mitochondrien ist das Grundsarkoplasma leicht aufgehellt, jedoch durch die geschwollenen Mitochondrien weitgehend überdeckt; es enthält aber immer noch reichlich Ribosomen und Glykogengranula. Zwischen den geschwollenen Mitochondrien finden sich hin und wieder unveränderte oder stark verdichtete Mitochondrien. Einige wenige Herzmuskelzellen enthalten Mitochondrien mit einer diffusen feinfleckigen Aufhellung der Matrix. Bei diesen Mitochondrien sind die Außenmembranen stellenweise stark verdünnt, einschichtig, gefaltet und eingesunken; dabei kann das Grundsarkoplasma hernienartig gegen die Mitochondrien vordringen (Abb. 6 a). In einigen Fällen ist das Material der Cristae mitochondriales zu einem osmiphilen Klumpen verbacken und liegt in einer weiten, von einer dünnen Membran gesäumten Vacuole. An den *Protomembranen* der Herzmuskelzellen sind die Membranvesiculationen nicht vermehrt. Unter der Protomembran finden sich jedoch häufiger kleine, verschieden große Tubuli und Bläschen des endoplasmatischen Reticulums.

Die *Glanzstreifen* zeigen sehr oft Membrandehiszenzen. Dabei ist das Spatium bis auf höchstens 1500 Å verbreitert und enthält kleine Cytogranula und manchmal auch kleine Bläschen. Im Bereich der desmosomenartigen Anteile der Glanzstreifen bleibt der enge Zusammenhang der benachbarten Herzmuskelzellen am besten gewahrt. Auffallend ist, daß die in einem Glanzstreifen zusammen treffenden Herzmuskelzellen im allgemeinen gleichartige Veränderungen zeigen. Die *Perimembran* der Herzmuskelzellen ist etwas aufgelockert. Im *Interstitium* sind die kollagenen Fibrillen bis auf 250 Å verschmälert — gegenüber 500 Å bei den Kontrolltieren —, und ihre Querstreifung ist meistens nicht mehr zu erkennen. Die Fibrillenbündel sind dabei aufgesplittet.

Die Endothelzellen der *Blutcapillaren* können völlig unverändert sein. Viele Endothelzellen sind jedoch verschieden stark geschwollen und zeigen eine Aufhellung des Grundcytoplasmas, eine Vermehrung des endoplasmatischen Reticulums und eine Vermehrung der Membranvesiculationen sowohl an der Basis wie auch zur Lichtung hin. Dabei ist die Lichtung mancher Blutcapillaren mehr oder weniger stark eingeengt (Abb. 7). Die interstitiellen Zellen zeigen ähnliche Veränderungen wie die Endothelzellen.

Etwa 20 % der untersuchten Herzmuskelzellen zeigen *unspezifische Veränderungen*: Das *Grundsarkoplasma* ist aufgehellt und unter Verlust der Cytogranula bis zum hochgradigen Zellödem geschwollen. Die *Mitochondrien* sind diffus geschwollen, zeigen eine Fragmentation der Innenmembranen mit Verlust der Mitochondriengranula und nehmen schließlich in extremen Fällen eine runde Form an (globuläre Mitochondrienschwellung). Entsprechend den nach Belastung mit Cortisol unter dem Lichtmikroskop erkennbaren Vacuolen sieht man elektronenmikroskopisch in den Herzmuskelzellen große Hohlräume mit einem Durch-

messer von 5μ und mehr. Diese Hohlräume lassen aber an den Rändern Reste von Cristae mitochondriales erkennen, so daß anzunehmen ist, daß sie aus großen geschwollenen und konfluierenden Mitochondrien entstanden sind. Bei diesen Veränderungen ist das *endoplasmatische Reticulum* zunächst hochgradig vacuolär geschwollen, um später mit zunehmendem Zellödem weitgehend zu verschwinden. Auch die Cystisomen und die dichten Körper sind verschwunden. Dafür findet man in den frühen Stadien des Zellödems vermehrt *Fettropfen*, die in Höhe der Z-Streifen

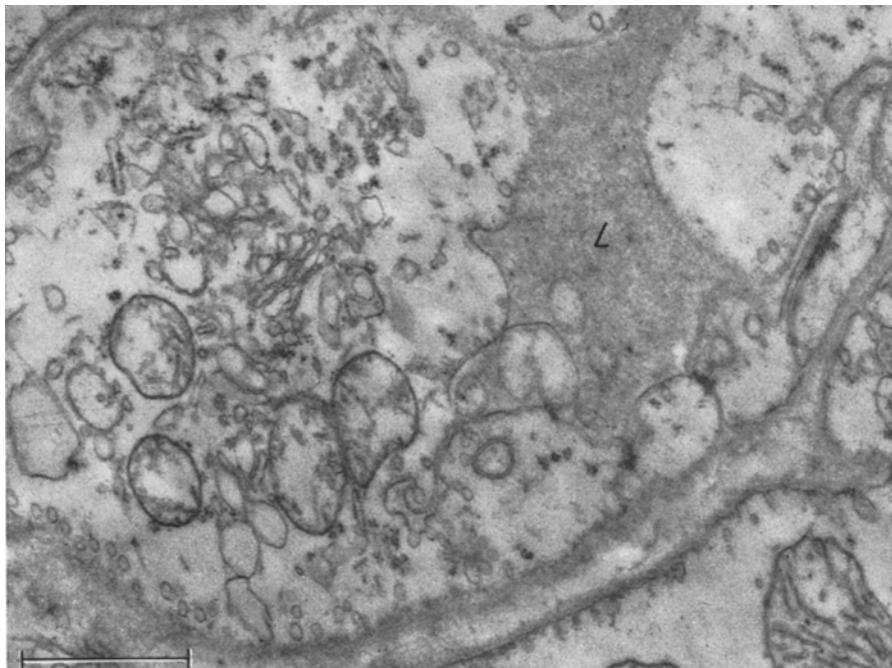


Abb. 7. Herzmuskel nach Überdosierung von Cortisol. Capillarendothelzelle mit Schwellung des Grundcytoplasmas, Vermehrung der Golgi-Strukturen und des endoplasmatischen Reticulums und mit mehreren Mitochondrien. Die Capillarlumina (L) eingeengt. Die benachbarte Herzmuskelzelle hypoxisch geschädigt. Versuchsdauer 22 Tage. Ratte 1794, Gruppe A II. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 5700:1, Abb. 22000:1. Arch.-Nr. 2067 C/61

neben den transversalen Tubuli liegen und keine Lagebeziehungen zu den Mitochondrien erkennen lassen. In stärksten Graden des Zellödems mit globulärer Mitochondrienschwellung ist dann aber auch das Fett nur noch sehr spärlich anzutreffen. Die *transversalen Tubuli* sind in diesen Herzmuskelzellen im allgemeinen sehr eng. Die *Myofibrillen* sind aufgelockert und aufgesplittet. Die Abstände der Z-Streifen liegen bei 1μ , so daß die Myofibrillen kontrahiert erscheinen; die M-Linien sind nur schwach zu erkennen, die Z-Streifen sind verbreitert und verdichtet, manchmal an Kontrakturstreifen erinnernd. Schließlich kommt es zu einem scholligen Zerfall der Myofibrillen. Die *Kerne* dieser Herzmuskelzellen sind geschwollen, das Karyoplasma ist aufgelockert, das Chromatin verklumpt und verdichtet sich an den Kernmembranen. Die Kernmembranen sind unregelmäßig ausgebuchtet oder gefaltet, so daß sich manchmal innerhalb der Kerne Anschnitte von Sarkoplasma (sog. Pseudokerneinschlüsse) finden. Der

perinucleäre Raum zwischen primärer und sekundärer Kernmembran ist unregelmäßig verbreitert. Die *Glanzstreifendehiszenzen* sind jetzt ausgeprägter; die Abstände zwischen den Protomembranen benachbarter Zellen können 3000 Å und mehr betragen.

2. *Befunde nach Überdosierung von Aldosteron.* Bei den mit Aldosteron behandelten Tieren zeigt der Herzmuskel charakteristische Veränderungen; die einzelnen Herzmuskelzellen weisen dabei lediglich graduelle Unterschiede auf.

Das *Grundsarkoplasma* tritt in den meisten Herzmuskelzellen etwas hervor. Die etwa 120 Å messenden Glykogengranula sind nicht vermehrt. Spärlicher als nach Behandlung mit Cortisol findet man bis 220 Å große, kontrastreichere Cytogranula (Ribosomen), die gewöhnlich in Gruppen an der Oberfläche von Myofibrillen, neben Mitochondrien oder auch an den Membranen des endoplasmatischen Reticulums liegen (Abb. 8a). Andere Herzmuskelzellen zeigen eine stärkere Vermehrung des Grundsarkoplasmas. Das *Sarkolemm* ist dadurch oft von den Myofibrillen abgelöst und in Form breiter Arkaden — manchmal sogar angedeutet divertikelartig — vorgewölbt. Dabei sind die Membranvesiculationen an den *Protomembranen* jedoch nicht vermehrt. Schließlich findet man Herzmuskelzellen, deren Grundsarkoplasma nicht nur vermehrt, sondern auch stärker aufgehellt ist, wobei die kleinen Cytogranula mit zunehmendem Zellödem mehr und mehr verschwinden. Die *Myofibrillen* sind zunächst noch regelrecht strukturiert. Die Z-Abstände liegen zwischen 1,2 μ und 1,7 μ (gegenüber 0,7 μ bis 1,6 μ bei den Kontrolltieren). In Herzmuskelzellen mit stärker vermehrtem und geschwollenem Grundsarkoplasma sind die Myofibrillen oft aufgesplittet. Die Z-Streifen sind dann verbreitert und verschmiert, ihre Abstände liegen zwischen 0,85 μ und 1,1 μ; die M-Linien sind nur noch schwer oder gar nicht mehr zu erkennen. Die *Kerne* der Herzmuskelzellen besitzen ähnlich wie nach Behandlung mit Cortisol stärker gefaltete Membranen sowie ein auffallend grobkörniges Karyoplasma, das hier jedoch etwas aufgelockert erscheint. Der perinucleäre Raum zwischen innerer und äußerer Kernmembran ist oft leicht erweitert. Die äußere Kernmembran zeigt manchmal kleine Ausstülpungen, die sich an der Bildung des Golgi-Apparates beteiligen. Die *Golgi-Apparate* selbst sind etwas vergrößert und bestehen fast ausschließlich aus verschieden großen Bläschen mit einem Durchmesser von 200 Å bis 2500 Å. Auch an anderen Stellen des Sarkoplasmas, besonders in Höhe der Z-Streifen, findet man herdförmig eine stärkere Vermehrung von Bläschen, zusammen mit dichten oder *osmiophilen Körpern* und *Cystisomen*. Einige dieser Bläschen zeigen Membranvesiculationen (Abb. 8a). *Fettropfen* und *Lipojuscin* finden sich wesentlich seltener als bei den Kontrolltieren; die vorhandenen Fetttröpfchen sind sehr klein (unter 0,5 μ). Sie liegen in der Nähe von transversalen Tubuli und haben keinen räumlichen Kontakt zu Mitochondrien. Das *endoplasmatische Reticulum* ist stärker vermehrt als nach Cortisolbehandlung. Seine Tubuli und Zisternen sind in der Nähe der Z-Streifen und Mitochondrien erweitert, bleiben jedoch zwischen den Myofibrillen meistens eng. In stärker geschwollenen Herzmuskelzellen kommt es zunächst zu einer vacuoligen Schwellung, bei weiter zunehmendem Zellödem dann aber zu einer Rückbildung des endoplasmatischen Reticulums. In diesem Stadium beobachtet man eine Verbreiterung und schließlich eine Auflösung der Membranen des endoplasmatischen Reticulums. Die *transversalen Tubuli* sind deutlich erkennbar und im allgemeinen geringgradig

erweitert. Sie enthalten nur selten kleine, verschieden kontrastreiche Gebilde. Die *Mitochondrien* sind in wenig veränderten Herzmuskelzellen polymorpher als bei den Kontrolltieren. Die Innenmembranen (*Cristae mitochondriales*) sind dichtgepackt und häufig konzentrisch geschichtet, zeigen aber schon frühzeitiger eine Fragmentation und eine leichte Verbreiterung des osmiophoben Spatiums als nach Cortisolbehandlung. Die Außenmembranen sind stärker osmiophil; sie sind unregelmäßig verdichtet, wobei das osmiophile Spatium verschwindet. Auf 100 Anschnitte von Mitochondrien findet man 340 Mitochondriengranula gegenüber 65 bei den Kontrolltieren. Die Granula sind stark osmiophil, ihre Größe schwankt zwischen 280 Å und 370 Å; sie liegen teils auf, teils zwischen den Cristae. Die Anschnitte dieser Mitochondrien sind durchschnittlich $1,5 \mu : 0,7 \mu$ groß. In vielen Herzmuskelzellen zeigen die Mitochondrien eine marginale Vacuolisierung wie nach Cortisolbehandlung; die Vacuolen sind hier jedoch meistens größer, und die Pakete der noch erhaltenen Innenmembranen werden schneller aufgelöst (Abb. 8 b). Diese Mitochondrien sind bis $2,4 \mu$ im großen und bis $1,4 \mu$ im kleinen Durchmesser groß. Zwischen solchen geschwollenen Mitochondrien findet man hin und wieder sehr stark verdichtete, kontrastreiche Mitochondrien oder solche mit einer lamellären Transformation (Abb. 8 b). Darüber hinaus gibt es aber auch Herzmuskelzellen mit einer diffusen Mitochondrienschwellung. Vereinzelt beobachtet man ein verklumptes Mitochondrion in einer großen, von einer dünnen Membran umgebenen Vacuole. In einzelnen Herzmuskelzellen sind die Mitochondrien stark verdichtet. Einige Herzmuskelzellen enthalten entsprechend den lichtmikroskopischen Befunden bis zu 5μ weite Vacuolen, die manchmal kleine Bläschen und dichte oder osmiophile Körper enthalten.

An den *Protomembranen* der Herzmuskelzellen sind die Membranvesiculationen stellenweise etwas vermehrt. Die *Glanzstreifen* zeigen manchmal Dehiszenzen mit einer Verbreiterung des Spatiums bis auf 3500 Å. Die benachbarten Herzmuskelzellen sind auch hier meistens gleichartig verändert. Das *Interstitium* des Herzmuskels ist manchmal leicht verbreitert. Die kollagenen Fibrillen lassen gegenüber den Kontrolltieren keine Abweichungen erkennen. Die Endothelzellen der *Blutcapillaren* zeigen eine mehr oder weniger starke Schwellung und eine starke Vermehrung der Membranvesiculationen. Die Lichtung der Blutcapillaren kann dadurch stark eingeengt sein.

3. Befunde nach Belastung mit Natriumphosphat. Nach einer 16—19tägigen Behandlung mit Natriumphosphat zeigen die meisten Herzmuskelzellen nur geringgradige Veränderungen. Das *Grundsarkoplasma* ist nicht vermehrt; die 120 Å messenden Glykogengranula sind etwas vermindert; dunklere Palade-Granula von etwa 200 Å Durchmesser sind nur sehr selten vorhanden. In einigen Herzmuskelzellen ist das Grundsarkoplasma geschwollen und aufgehellt (Abb. 9 a), und manchmal findet sich auch ein starkes Zellödem mit völligem Verlust der Cytogranula. Die *Myofibrillen* sind meistens unauffällig. Die Abstände der Z-Streifen liegen zwischen 1,2 und $1,5 \mu$. Nur in Herzmuskelzellen mit einem hochgradigen Zellödem sind die Myofibrillen aufgesplittet und stärker kontrahiert; die Abstände der Z-Streifen betragen dann weniger als $1,2 \mu$. Die *Kerne* der Herzmuskelzellen können regelrecht strukturiert sein, zeigen aber schon bei einem relativ geringen Zellödem eine deutliche Auflockerung und Schwellung sowie bläschenförmige Abhebungen der äußeren Kernmembran. Andere Kerne

liegen sehr eng zwischen Mitochondrien und Myofibrillen und zeigen Einstülpungen der Kernmembranen sowie ein grobkörniges Karyoplasma mit marginaler oder fleckförmiger Verdichtung. Der *Golgi-Apparat* ist etwas größer als bei den Kontrolltieren und zeigt eine Vermehrung kleiner bläschenförmiger Strukturen.

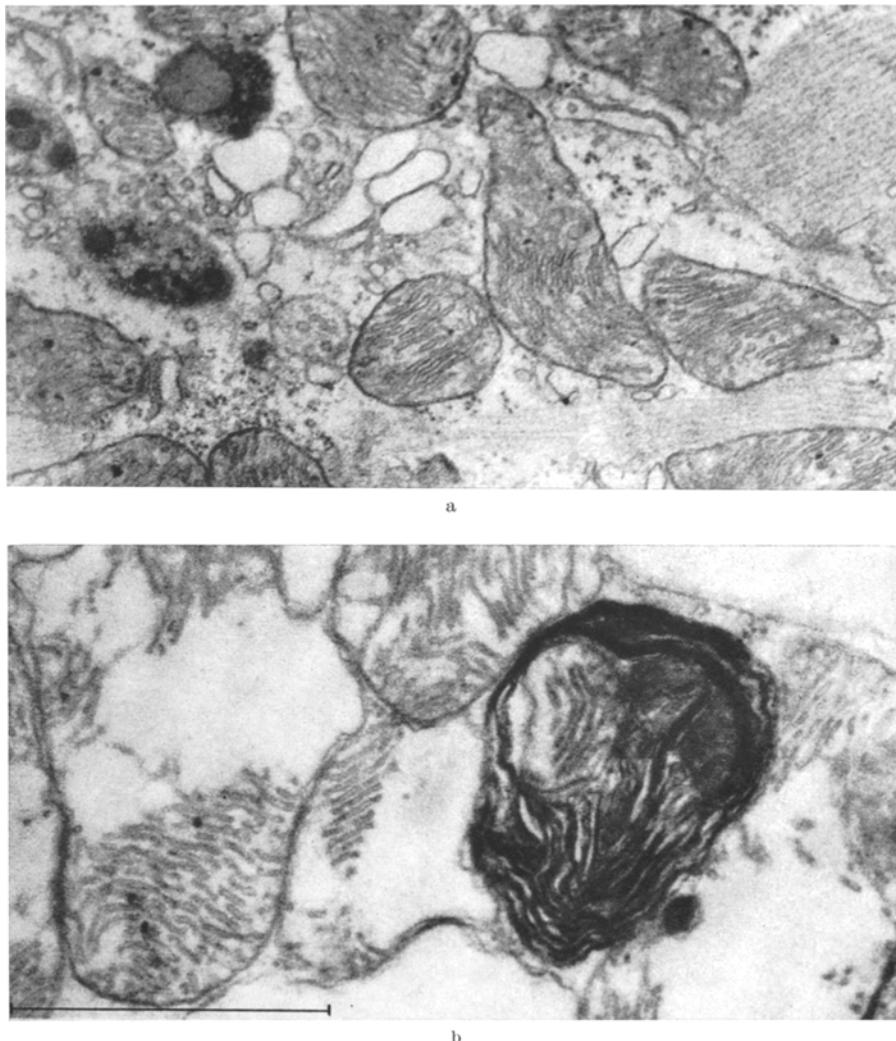


Abb. 8a u. b. Herzmuskel nach Überdosierung von Aldosteron. a Schwellung und herdförmige Vermehrung von kleinen vesiculären Strukturen des endoplasmatischen Reticulums. Daneben ein Cystosom und dichte Körper bzw. osmophile Körper. Im Grundsarkoplasma herdförmige Gruppen von Ribosomen. Versuchsdauer 5 Tage. Ratte 4591, Gruppe B. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 10700:1, Abb. 41500:1. Arch.-Nr. 2204 E/61. b Marginale Vacuolisierung der Mitochondrien. In den noch erhaltenen Cristae-Paketen die Mitochondriengranula vermehrt. Lamelläre Transformation eines Mitochondriums. Versuchsdauer 5 Tage. Ratte 4592, Gruppe B. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 10700:1, Abb. 41500:1. Arch.-Nr. 2262 B/61

Die beschriebenen bläschenförmigen Abhebungen der äußeren Kernmembran ziehen in das Golgi-Feld hinein. In diesen Bereichen findet man einzelne Kernporen mit einer Weite von 500 Å. In Herzmuskelzellen mit einem hochgradigen

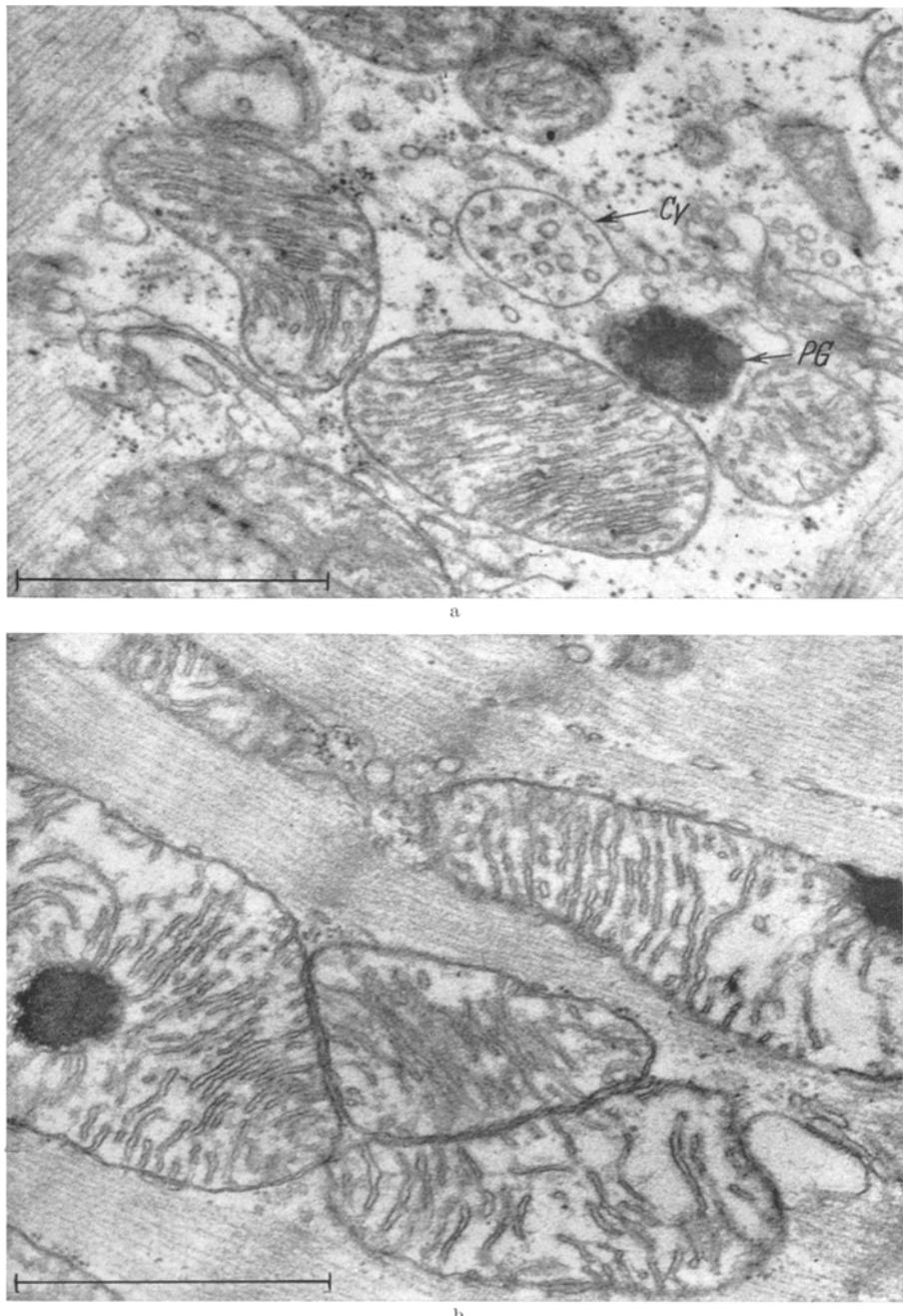


Abb. 9a u. b. Herzmuskel nach Phosphatbehandlung. a Leichte Aufhellung des Grundsarkoplasmas. Das endoplasmatische Reticulum geringgradig geschwollen. Die Mitochondriengranula vermindert. Cystisom (*Cy*), Lipofuscin (*PG*). Versuchsdauer 18 Tage. Ratte 1785, Gruppe CI. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 10700:1, Abb. 41500:1. Arch.-Nr. 1989 E/61. b Leichte diffuse Schwellung der Mitochondrien. Die Fetttropfen sind den Mitochondrien dicht angelagert (Abbauform des Fettes), die Cristae mitochondriales radiär zur Oberfläche des Fetttropfens ausgerichtet. Versuchsdauer 18 Tage. Ratte 1777, Gruppe CI. Fix. nach SJÖSTRAND. Elektronenoptisch 10700:1, Abb. 41500:1. Arch.-Nr. 2241 B/61

Zellödem haftet der Golgi-Apparat am Kern. *Cystisomen* finden sich vermehrt im Bereich des Golgi-Feldes, in der Nähe der transversalen Tubuli (Abb. 9 a) und stellenweise auch unter der Protomembran. *Dichte Körper* sind nur vereinzelt nachweisbar. Man findet aber vermehrt *Fetttropfen* und *Lipofuscin* sowie *osmiophile Körper*. Die *Fetttropfen* sind bis $0,5 \mu$ groß; sie liegen neben den transversalen Tubuli, haben aber häufig einen flächenhaften Kontakt zu Mitochondrien. Dabei fällt auf, daß die Cristae mitochondriales manchmal radiär zur Oberfläche des Fetttropfens ausgerichtet sind (Abb. 8 b). Das *endoplasmatische Reticulum* ist unter der Protomembran durch vesiculäre Strukturen vermehrt. In Herzmuskelzellen mit geschwollenem Grundsarkoplasma kommt es zu einer mäßigen Schwellung des endoplasmatischen Reticulums, an der sich aber die unmittelbar zwischen den Myofibrillen gelegenen Anteile nur selten beteiligen. Die *transversalen Tubuli* sind deutlich erkennbar; stellenweise sind sie etwas weitgestellt und enthalten granuläres osmiophiles Material. In Herzmuskelzellen mit einem stärkeren Zellödem schwindet das endoplasmatische Reticulum, und die transversalen Tubuli sind auffallend eng. Die *Mitochondrien* sind allgemein etwas polymorph. Die Außenmembranen sind manchmal eingebuchtet, so daß auf Flachschnitten „Lochbildungen“ zu erkennen sind; in diesen „Löchern“ können Fetttropfen (Abb. 9 b) liegen. In den meisten Herzmuskelzellen sind die Cristae mitochondriales regelrecht dicht gepackt, zeigen aber schon frühzeitig Fragmentationen sowie tubuläre Anschnitte. In den Fragmenten kann das osmio-phobe Spatium von 50 \AA auf 250 \AA erweitert sein. Die Mitochondriengranula sind mit 35 auf 100 Mitochondrienanschnitte etwas vermindert, sind aber — wie bei den Kontrolltieren — etwa 350 \AA groß. Gleichzeitig mit der Schwellung des Grundsarkoplasmas schwellen im allgemeinen auch die Mitochondrien. In manchen ödematos geschwollenen Herzmuskelzellen jedoch bleiben die Mitochondrien relativ dicht; in vielen anderen Herzmuskelzellen dagegen sind die Mitochondrien diffus geschwollen, ohne daß das Grundsarkoplasma stärker vermehrt oder geschwollen ist. Bei der Schwellung runden sich die Mitochondrien mehr und mehr ab und die Matrix hellt sich auf. Ganz vereinzelt findet man auch Mitochondrien mit einer Verklumpung der Cristae. Einzelne Herzmuskelzellen enthalten entsprechend den lichtmikroskopischen Befunden bis zu 5μ große Vacuolen, in deren Randbezirken man noch Reste von Cristae mitochondriales erkennt. Die *Protomembranen* der Herzmuskelzellen zeigen an einigen Stellen vermehrte Vesiculationen. Die *Glanzstreifen* sind intakt, Dehiszenzen sind nicht zu beobachten. Die *Perimembranen* der Herzmuskelzellen und die Basalmembranen der *Blutcapillaren* sind verbreitert und kontrastreicher als gewöhnlich. Im *Interstitium* finden sich vermehrt kollagene Fibrillen mit einem Durchmesser von 350 \AA sowie zahlreiche wesentlich schmälere Filamente, die filzartig miteinander verflochten sind. Frei im Interstitium oder auch in Bindegewebszellen liegen kontrastreiche *fünfeckige Körper*, bei denen es sich offenbar um anorganische Substanzen handelt. Die *Fibroblasten* enthalten vermehrt Ergastoplasma und zahlreiche ganz feine Filamente als Ausdruck einer gesteigerten Fibrillogenese. Die Endothelzellen der *Blutcapillaren* zeigen sowohl an der Basis wie auch an der Oberfläche stark vermehrte Membranvesiculationen, sind aber nur selten stärker geschwollen. In den Lichtungen der *Blutcapillaren* beobachtet man sehr häufig aus verklumpten Thrombocyten bestehende Mikrothromben.

Diskussion

Daß bei der von uns gewählten Dosierung tiefgreifende Veränderungen im Stoffwechsel der Versuchstiere vorgegangen sind, beweisen die in Abb. 1 dargestellten Gewichtskurven. Der Gewichtsanstieg der Kontrolltiere entspricht einer Mast mit starker Zunahme des Fettgewebes. Obwohl die mit *Cortisol* behandelten Tiere zunächst etwa gleiche Mengen fraßen wie die Kontrolltiere, kam es bei ihnen zu einem Gewichtsverlust. Für die Annahme von IZZO und GLASSER (1961), daß derartige Gewichtsverluste auf eine Einschmelzung der Muskulatur zurückzuführen seien, ergibt sich nach unseren Untersuchungen kein Anhalt. Der von uns beobachtete Kalium-Anstieg in der Skelettmuskelatur spricht sogar gegen eine solche Annahme. Ebenso können begleitende Infektionen als Ursache der Gewichtsabnahme (ANTOPOL 1950) für unsere Fälle nicht herangezogen werden, weil nur nichtinfizierte Tiere ausgewertet worden sind. Dagegen zeigten unsere Versuchstiere einen völligen Verlust des Fettgewebes, der den Gewichtsabfall ausreichend erklärt. Nach *in vitro*-Versuchen von RENOLD u. Mitarb. (1960) sowie von CORREA u. Mitarb. (1960) kann *Cortisol* aus Fettgewebe Fettsäuren freisetzen und die Fettsynthese hemmen. Wenn man das Fettgewebe als Sonderform des reticulären Bindegewebes ansieht, so entspricht der völlige Verlust des Fettgewebes bei unseren Versuchstieren der gegen das retotheliale System gerichteten Wirkung der Glucocorticoide (EHRICH 1956), die in unseren Fällen unter anderem auch in einer starken Verkleinerung der Milz zum Ausdruck kommt. Dieser Gewebsabbau erklärt auch ausreichend die unter *Cortisol* zu beobachtende vermehrte Stickstoffausscheidung. Bei den Versuchen mit *Aldosteron*, die wir leider nur über 5 Tage ausdehnen konnten, zeigten alle Versuchstiere in allen Organen eine sehr starke Vermehrung des Wassergehaltes. Ein Abbau des Fettgewebes oder der Muskulatur war nicht festzustellen. Damit ist die sehr starke Gewichtszunahme dieser Tiere ausreichend erklärt. Eine derartig starke Wasserretention durch *Aldosteron* ist zwar beim endogenen Hyperaldosteronismus bekannt (SIEGENTHALER 1961), ist aber in experimentellen Arbeiten nicht einheitlich beschrieben worden (GAUNT 1955). Bei den Versuchen mit *Natriumphosphat* beruht die anfängliche Gewichtsabnahme auf einer Inanition. Der langsame Wiederanstieg des Körpermengewichtes vom 6. Versuchstag an ist Ausdruck einer zunehmenden Niereninsuffizienz mit entsprechender Wasserretention.

Eine wichtige Wirkung des *Cortisols* ist die Erhöhung des Blutdruckes (FRIEDMAN u. Mitarb. 1952; MASSON u. Mitarb. 1952). Im akuten Versuch kommt es zunächst zu einem Anstieg des diastolischen Blutdruckes und einige Stunden später auch zu einem Anstieg des systolischen Blutdruckes (v. KUEGELGEN u. Mitarb. 1959). Dabei sind die peripheren Blutgefäße enggestellt (MACHER 1956). Als Ausdruck der Hypertonie sahen wir bei unseren Versuchen eine Herzhypertrophie: Das Herzgewicht hatte stark zugenommen, und histologisch waren die Herzmuskelfasern deutlich verbreitert. *Cortisol* führt also zu einer Druckhypertrophie des Herzens. Die chemischen Analysen ergaben eine starke Vermehrung des Kaliums sowohl im Herzmuskel als auch in der Skelettmuskelatur; wenn wir für unsere Versuchstiere eine Erhöhung des intracellulären Kaliums und des extracellulären Natriums, d.h. eine Potenzierung des physiologischen Elektrolytgefälles, postulieren, dann wäre dieser Befund geeignet, die bekannte positiv-

inotrope Wirkung des Cortisols auf die Herz- und Skelettmuskulatur verständlicher werden zu lassen. Aus Abb. 2 geht auch hervor, daß bei unseren Versuchstieren während der ersten Phase der Cortisol-Behandlung (Gruppe AI) wohl die Konzentration von Kalium und Natrium in den muskulären Organen zugenommen hat, daß aber das Verhältnis der Konzentrationen beider Elektrolyte zunächst noch dem normalen Zustand entspricht. Erst in der zweiten Phase der Cortisol-Behandlung (Gruppe AII) kommt es dann zu einem unverhältnismäßig hohen Anstieg der Natriumwerte. Die kleinen Arterien des Herzens zeigten bei unseren Versuchstieren häufig eine Vacuolisierung der Media und eine ödematóse Auflockerung der Adventitia, d.h. Veränderungen, wie sie bei der experimentellen Hypertonie bekannt sind (BYRON u. DODSON 1948). Bei unseren Versuchstieren kam es darüber hinaus noch zu einer capillären Hyperämie, zu einem interstitiellen Ödem und zu disseminierten kleinen Nekrosen von Herzmuskelzellen, und zwar besonders in der inneren Schicht des Herzmuskels; derartige Nekrosen sind nach BÜCHNER (1939) für eine Coronarinsuffizienz typisch. Ausgedehnte Herzmuskelnekrosen, wie sie von SELYE (1958) beschrieben worden sind, fanden sich bei unseren Versuchstieren dagegen nicht. Im Gegensatz zum Herzen konnten wir in den Nieren keine Veränderungen der kleinen Arterienäste feststellen, die als Folge einer Hypertonie aufzufassen wären. Es fand sich jedoch eine eindrucksvolle Erweiterung der Glomerulumschlingen, wie sie unter anderen von SCHMID-BIRCHER (1954) beschrieben worden ist. Darüber hinaus fanden wir eine nekrotisierende Nephrose mit ausgedehnten Nekrosen der Tubulusepithelien in den höheren Abschnitten des Nephrons. Formal ähnliche Nekrosen hat HOLLMANN (1956) in den tieferen Abschnitten des Nephrons beim Kaninchen nach orthostatischem Kollaps beschrieben. Bei unseren Tieren läßt sich ein Kollaps, eine Hypoxie anderer Genese oder ein Substratmangel als Ursache der Nekrosen ausschließen; sie können also nur als Zeichen einer enzymatisch bedingten Hypoxydose (BÜCHNER 1957) angesehen werden. Mit unserem Befund einer nekrotisierenden Nephrose vorwiegend in den höheren Abschnitten des Nephrons stehen die Angaben von MILLS u. Mitarb. (1960) in Einklang, daß es nach Behandlung mit Cortisol zu einer Verminderung der Phosphatausscheidung durch die Nieren kommt; nach LINNEWEH und STAVE (1956) ist die Phosphatausscheidung aber eine Leistung der proximalen Tubuli, in denen auch Kalium und Natrium rückresorbiert werden. In den distalen Tubuli und in den Sammelröhren, die bei unseren Versuchstieren keine Nekrosen zeigten, wird hauptsächlich Natrium rückresorbiert, und zwar u.U. sogar im Austausch gegen Kalium (vgl. VANDER u. Mitarb. 1958). Unter der Wirkung von Cortisol ist nun zunächst die Rückresorption von Kalium und Natrium in den proximalen Tubuli gestört. Da das Natrium aber im Gegensatz zum Kalium auch in den tieferen Tubulusabschnitten noch resorbiert werden kann, muß es zwangsläufig zu einer Retention von Natrium mit einer entsprechenden, osmotisch bedingten Wasserresorption und zu einer vermehrten Ausscheidung von Kalium kommen. Wie zu erwarten, ergaben dann die chemischen Analysen von Herzmuskel, Skelettmuskel, Nieren, Lungen, Leber und Blut unserer Versuchstiere eine deutliche Vermehrung von Natrium, Chlor und Wasser. Nach unseren Befunden kann man also schließen, daß die durch hohe Dosen von Cortisol verursachte Ausscheidungsstörung der Nieren

— zumindest zu einem wesentlichen Teil — auf eine dysenzymatische Hypoxydose im Bereich der proximalen Nierentubuli zurückgeht. Die Mitwirkung einer dysenzymatischen Hypoxydose erscheint uns auch bei der Genese der Herzmuskelveränderungen wahrscheinlich, da der Grad der Veränderungen schwerer war, als es den Umständen nach zu erwartenden Coronarinsuffizienz entsprechen würde. Am Herzmuskel könnten also die Auswirkungen einer dysenzymatischen und einer hypoxisch bedingten Hypoxydose zusammengetroffen sein. Diese Vorstellungen werden gestützt durch die Ergebnisse biochemischer Untersuchungen, nach denen Cortisol *in vitro* zahlreiche Fermente des oxydativen Stoffwechsels hemmt (VERZÁR 1952).

Beim *Aldosteron* mußten wir uns leider wegen der geringen zur Verfügung stehenden Versuchsmenge auf einen akuten Versuch von 5 Tagen Dauer beschränken. Nach dieser Zeit zeigten alle untersuchten Organe — auch der Herzmuskel und die Skelettmuskulatur — einen Verlust von Kalium und eine Anreicherung von Natrium, Chlor und Wasser. Histologisch fanden sich im Herzen perivasculäre Zellinfiltrate mit Ödem, die wir auf die — auch für das Aldosteron beschriebene — Hypertonie (GROSS u. Mitarb. 1955) beziehen möchten. Außerdem sahen wir ein herdförmiges interstitielles Ödem sowie disseminierte beginnende kleinste Herzmuskelzellnekrosen in allen Schichten der Kammerwände. Diese Veränderungen sind im Hinblick auf den starken Kaliumverlust des Herzmuskels verständlich. Dazu kommt, daß unter der Wirkung von Aldosteron auch Magnesiumverluste beschrieben worden sind (HANNA und MACINTYRE 1960). Sowohl der Kaliummangel wie auch der Magnesiummangel können aber zu schweren Zellveränderungen im Herzmuskel führen. Für die bei unseren Versuchen beobachteten vereinzelten isolierten Leberzellnekrosen wäre eine ähnliche Genese möglich. In den Nieren konnten wir keine Tubulusnekrosen feststellen; offenbar war hier die Manifestationszeit noch zu kurz.

Die bei den Versuchen mit *Natriumphosphat* beobachtete Inanition hatte nicht nur zu einer Abnahme des Körpergewichtes, sondern — mit Ausnahme der Nieren — auch zu einer Atrophie der inneren Organe geführt, die am Herzmuskel histologisch bestätigt werden konnte. Im übrigen deckten die histologischen Untersuchungen in Herz, Nieren und Leber teilweise recht ausgedehnte chronisch-entzündliche Veränderungen auf, die aber offensichtlich nicht bakteriell bedingt waren. Die Elektrolytverschiebungen in den einzelnen Organen entsprachen den Entzündungsvorgängen: Bei Überwiegen von nekrobiotischen Prozessen kam es zu einem Verlust, bei Überwiegen von zelliger Infiltration dagegen zu einer Anreicherung von Kalium. Die kleinen Arterien des Herzens zeigten eine vacuoläre Schwellung der Endothelzellen als Ausdruck einer Intimaschädigung sowie Einlagerung von Calciumphosphaten und Fett in die Media. Diese Gefäßveränderungen können die teilweise verhältnismäßig großen Herzmuskelnekrosen erklären; umgekehrt können wir nach unseren Untersuchungen aber nichts darüber aussagen, ob und inwieweit die Gefäßveränderungen durch eine Hypertonie bedingt sind. Obwohl BAJUSZ (1958) betont, daß bis zum 5. Tage einer Phosphatbelastung noch keine Hypertonie auftritt, muß man doch in späteren Stadien wegen der interstitiellen Nephritis und der Kalknephrose mit einer Blutdruckerhöhung rechnen. Die Nieren waren bei den Versuchen mit Natriumphosphat die am stärksten veränderten Organe. Die — am Ende der 36-tägigen

Versuchsperiode exzessiven — Verkalkungen betrafen ganz überwiegend die proximalen Tubuli und die Glomerula, d.h. die Orte mit Phosphatase-Aktivität. Dieser Befund scheint uns dafür zu sprechen, daß es entgegen der Meinung von LINNEWEH und STAVE (1956) auch eine glomeruläre Ausscheidung von Phosphaten gibt. In den Spätstadien der Phosphatvergiftung tritt eine schwere Nephrohydrose mit zunehmender Urämie auf.

Durch die *elektronenmikroskopischen Untersuchungen* des Herzmuskels sollte geklärt werden, ob bei der Überdosierung von Cortisol und von Aldosteron sowie bei der Belastung mit Natriumphosphat außer den vorstehend erörterten allgemein-pathologischen Reaktionen noch spezifische, morphologisch faßbare Wirkungen auf die Herzmuskelzelle berücksichtigt werden müssen. Die voraufgegangenen chemischen und histologischen Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Überdosierung von *Cortisol* zu einer Druckhypertrophie des Herzens führt. Übereinstimmend damit ergaben die elektronenmikroskopischen Untersuchungen eine Vermehrung des Grundsarkoplasmas, der Glykogengranula, der Ribosomen, des endoplasmatischen Reticulums, der dichten Körper, ferner eine Vermehrung der Kernsubstanz mit Aktivierung des Nucleolus, d.h. Veränderungen, wie sie für eine Hypertrophie des Herzmuskels charakteristisch sind (POCHE 1958). Die Vermehrung des Grundsarkoplasmas entspricht der Vorstellung, daß die Hypertrophie der Herzmuskelzellen schrittweise erfolgt, wobei dem Ausbau spezifischer Zellstrukturen jeweils eine Vermehrung des Grundsarkoplasmas mit entsprechender Vermehrung des Zellwassers, d.h. einer Vergrößerung des Zellvolumens, vorausgeht (LINZBACH 1950). Dabei bleiben im Gegensatz zum hypoxydotisch bedingten Zellödem — ungeordnete Einwässerung der Zelle nach BECKER (1959) — sowohl das Grundsarkoplasma als auch die Mitochondrienmatrix opak. Das Auftreten von marginalen Vacuolen in den Mitochondrien bei weitgehend intakten Cristae und erhaltenen Mitochondriengranula kann bedeuten, daß die Herzmuskelzelle die unter der Steroidwirkung auftretenden Veränderungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt aktiv beherrscht. Cortisol fördert also offenbar die Osmoregulation der Zelle. Ähnliches dürfte nach SIEGENTHALER (1961) auch für das *Aldosteron* zutreffen. Nach unseren Befunden ist diese Osmoregulation im wesentlichen eine Funktion der Mitochondrien. Auch LEHNINGER (1960) ist der Auffassung, daß der aktive Wassertransport der Zelle durch die Mitochondrien erfolgt. Der Reichtum an Mitochondrien ermöglicht es der Herzmuskelzelle, die allgemeine katabole Stoffwechsellage nach Überdosierung von Corticosteroïden zu durchbrechen, so daß damit die Hypertonie zu dem führenden pathogenetischen Faktor der Veränderungen des Herzmuskels wird. Dieser Mechanismus ist aber nicht unerschöpflich; so sieht man in späteren Stadien mit zunehmender Vergrößerung der marginalen Vacuolen einen immer stärkeren Verlust der Cristae, bis schließlich aus den Mitochondrien bis zu 5 μ große Zellvacuolen entstehen. Die unabhängig von dieser Erschöpfung der Mitochondrien in etwa 20% der Herzmuskelzellen zu beobachtenden unspezifischen Veränderungen weisen dagegen auf eine primäre Hypoxie hin. Diese erklärt sich aus einer lokalen Durchblutungsstörung infolge stenosierender Endothelschwellungen von Blutcapillaren. Bei der gleichzeitig bestehenden Hypertonie mit einem erhöhten Blutbedarf des Herzmuskels liegen hier also Bedingungen vor, die wir als „relative Coronarinsuffizienz“ bezeichnen müssen. Mit diesen Veränderungen treten auch erstmals vermehrt

Fetttropfen auf, während bei den „typischen“ durch Cortisol bedingten Veränderungen der Fettstoffwechsel der Herzmuskelzelle keine morphologisch faßbaren Störungen zeigt. Die Mitochondrien der unspezifisch veränderten, hypoxisch geschädigten Herzmuskelzellen sind globulär geschwollen, d.h. sie zeigen ein passives osmotisches Verhalten. Es läßt sich also feststellen, daß die „typischen Steroidveränderungen“ dadurch entstehen, daß besondere osmoregulatorische Leistungen der Mitochondrien der Herzmuskelzellen die Hypertonie als pathogenetischen Faktor wirksam werden lassen. Die unspezifischen Veränderungen sind dagegen im wesentlichen hypoxischer Natur, und zwar Folge einer relativen Coronarinsuffizienz (hypoxische Hypoxydose), die sich in späteren Stadien u.U. mit einer Erschöpfung der osmoregulatorischen Funktion der Mitochondrien (dysenzymatische Hypoxydose) kombinieren kann.

Das endoplasmatische Reticulum hat nach Untersuchungen von MUSCATELLO u. Mitarb. (1961) unter anderem eine entscheidende Bedeutung für die Entspannung der Myofibrillen. Die entspannte Myofibrille besitzt aber eine höhere potentielle Energie als die kontrahierte (FLECKENSTEIN 1956). Kontraktionen werden im allgemeinen nur bei Zuständen beobachtet, die auch zu einer schweren Schädigung des endoplasmatischen Reticulums führen, wie z.B. nach Hypoxie oder nach Vergiftung mit Dinitrophenol (POCHE 1962). Nach unseren Untersuchungen läßt sich deshalb der positiv inotrope Effekt des Cortisols zu einem Teil auch durch die im Rahmen der Hypertrophie auftretende Vermehrung des endoplasmatischen Reticulums erklären.

Ganz anders sind die Veränderungen des Herzmuskels nach chronischer Belastung mit *Natriumphosphat* zu erklären. Hier kommt es zunächst zu einer leichten Hungeratrophie der Herzmuskelzellen. Mikrothromben in den Blutcapillaren führen zur Coronarinsuffizienz und damit zu hypoxischen Veränderungen der Herzmuskelzellen. Diese können u.U. dadurch verstärkt werden, daß Phosphat die Respirationsrate der Mitochondrien (STANBURY und MUDGE 1953) und die Durchlässigkeit ihrer Außenmembranen (RECKNAGEL und MALAMED 1958) erhöht. Nach unseren Untersuchungen kommt es schon relativ früh zu einer starken diffusen Mitochondrienschwellung mit Fragmentation der Cristae und Verlust der Mitochondriengranula sowie schließlich zur Entwicklung von über 5 μ großen Zellvacuolen aus Mitochondrien. Wie bei den Veränderungen nach Überdosierung von Corticosteroiden wird auch hierdurch die besondere Bedeutung der Mitochondrien für den Wasserhaushalt der Zelle deutlich: Die Einwässerung der Zellen beginnt in den Mitochondrien. In vorgeschrittenen Stadien kann damit gerechnet werden, daß es infolge der schweren Nierenveränderungen zu einer Hypertonie und damit zu einer weiteren Verschlechterung der Sauerstoffsituation des Herzmuskels kommt. Durch die zunehmende interstitielle Fibrose wird der Stoffaustausch im Herzmuskel erschwert. Die Veränderungen des Herzmuskels nach chronischer Belastung mit *Natriumphosphat* beruhen also zum kleineren Teil auf einer durch Substratmangel bedingten und zum größeren Teil auf einer hypoxisch bedingten Hypoxydose.

Zusammenfassung

Bei der weißen Ratte führt eine Überdosierung von *Cortisol* zu einem Abbau des Fettgewebes. Dabei kommt es im Blut zu einem geringen Anstieg von K,

Na und Cl, in Herzmuskel und Skelettmuskel zu einem starken Anstieg des K sowie auch des Na und Cl, in Nieren und Lungen zu einem Verlust von K und einem Anstieg von Na und Cl. An den Nieren entwickelt sich eine nekrotisierende Nephrose besonders im proximalen Nephron, am Herzen eine Druckhypertrophie mit Nekrose vereinzelter Herzmuskelzellen. Elektronenmikroskopisch zeigt der Herzmuskel Veränderungen an den Mitochondrien, die für eine osmoregulatorische Aktivität dieser Zellorganellen sprechen. Die Herzmuskelzelle ist offenbar in der Lage, die vorherrschende katabole Stoffwechsellsage zu durchbrechen, so daß es zur Hypertrophie kommen kann.

Nach einer Überdosierung von *Aldosteron* kommt es schon im akuten Versuch zu einem Gewichtsanstieg durch Wassereinlagerung bei gleichzeitigem Verlust von K und Anstieg von Na und Cl in allen Organen. Die submikroskopischen Veränderungen des Herzmuskels ähneln denen nach Überdosierung von Cortisol, sind aber stärker ausgeprägt.

Eine chronische Belastung mit *Natriumphosphat* führt zu einer Inanition. An den Nieren kommt es zu einer interstitiellen Nephritis, Nephrocalcinose und Nephrohydrose mit dem Endzustand einer Uremie. Am Herzen findet man eine mäßige Atrophie, Gefäßverkalkungen, Mikrothrombosen und herdförmige Muskelnekrosen.

Eine spezifische kardiotoxische Wirkung der Corticosteroide läßt sich nicht nachweisen. Die sog. Phosphat-Steroid-Cardiopathie resultiert aus dem Zusammentreffen zweier grundsätzlich verschiedener pathogenetischer Prozesse.

Electrolyte Shifts, Histological Changes in Organs, and Ultra-Structure of the Cardiac Muscle following Loading with Hydrocortisone, Aldosterone, and Primary Sodium Phosphate in the Rat

Summary

An overdose of *hydrocortisone* in the albino rat leads to a break-down of fat tissues. In addition, there is a slight increase of K, Na, and Cl in the blood; in the cardiac and skeletal muscles the K, Na, and Cl sharply increase. In the kidneys and lungs there is a loss of K, but the Na and Cl increase. A necrotizing nephrosis develops particularly in the proximal nephron. In the heart, hypertrophy due to hypertension occurs, with vacuolization or necrosis of individual muscle cells. Electronmicroscopically the mitochondria of the cardiac muscle show changes which suggest these cell organelles possess an osmoregulatory activity. The myocardial cell apparently is able to overcome the predominating catabolism, thus giving rise to cardiac hypertrophy.

After an overdose of *aldosterone* in short term experiments, there is an increase in weight due to an uptake of water with a simultaneous loss of K and an increase of Na and Cl in all organs. The submicroscopic changes in the cardiac muscle resemble those after an overdose of hydrocortisone; they are, however, more marked.

A chronic overloading with *sodium phosphate* leads to an inanition. An interstitial nephritis develops, with nephrocalcinosis and nephrohydrosis, with uremia as the end-stage. In the heart one finds moderate atrophy, calcification of vessels, microthrombi, and focal necroses of muscle. A specific cardiotoxic effect of the

corticosteroids could not be demonstrated. The socalled phosphate-steroid-cardiopathy results from the dual action of two basically different pathogenetic processes.

Literatur

- ANTOPOL, W.: Anatomic changes produced in mice treated with excessive doses of cortisone. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **73**, 262—265 (1950).
- BAJUSZ, E.: Blutdruck bei Phosphat-Steroid-Kardiopathie. Z. ges. exp. Med. **130**, 13—18 (1958).
- BECKER, V.: Morphologisches Äquivalentbild des äußeren und inneren Sauerstoffmangels. In: Ergebnisse der medizinischen Grundlagenforschung, Bd. II, S. 341—383. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- BÜCHNER, F.: Die Koronarinsuffizienz. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1939.
- Die Pathologie der zellulären und geweblichen Oxydation. 2. Hypoxydotische Schäden des Herzmuskels. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. IV/2, S. 569—650. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- BYRON, F. B., and L. F. DODSON: The causation of acute arterial necrosis in hypertensive disease. J. Path. Bact. **60**, 357—368 (1948).
- CORREA, P. R., E. MAGALHAES and M. E. KRAHL: Response of epididymal adipose tissue to small concentrations of insulin: effect of cortisone. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **103**, 704—706 (1960).
- EHRICH, L. E.: Die Entzündung. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- FLECKENSTEIN, A.: Elementarprozesse der Muskelkontraktion. In: Ergebnisse der medizinischen Grundlagenforschung, Bd. I, S. 259—290. Stuttgart: Georg Thieme 1956.
- FRIEDMAN, S. M., C. C. FRIEDMAN and M. NAKASHIMA: The hypertensive effect of compound F acetate (17-OH-corticosterone-21-acetate) in the rat. Endocrinology **51**, 401—405 (1952).
- GAUNT, R.: Biological studies with aldosterone (electrocortin). Ciba Found. Coll. Endocrinol. **8**, 228—240 (1955).
- GROSS, F., P. LOUSTALOT u. R. MEIER: Vergleichende Untersuchungen über die hypertensive Wirkung von Aldosteron und Desoxycorticosteron. Experientia (Basel) **11**, 67—68 (1955).
- HANNA, S., and J. MACINTYRE: The influence of aldosterone on magnesium metabolism. Lancet **1960**, 348—350.
- HOLLMANN, K. H.: Nierenveränderungen nach orthostatischem Kollaps beim Kaninchen. Frankfurt. Z. Path. **67**, 210—219 (1956).
- IZZO, J. L., and S. R. GLASSER: Comparative effects of glucagon, hydrocortisone and epinephrine on the protein metabolism of the fasting rat. Endocrinology **68**, 189—198 (1961).
- KUEGELGEN, B. v., W. RICK and E. KOCH: The effects of hydrocortisone on circulatory and pulmonary function. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **25**, 112—116 (1959).
- LEHNINGER, A. L.: The enzymic and morphologic organization of the mitochondria. Pediatrics **26**, 466—475 (1960).
- LINNEWEH, F., u. U. STAVE: Hyperphosphatämie als Symptom tubulärer Insuffizienz. Klin. Wschr. **34**, 1024—1028 (1956).
- LINZBACH, A. J.: Die Muskelfaserkonstante und das Wachstumsgesetz der menschlichen Herzkammern. Virchows Arch. path. Anat. **318**, 575—618 (1950).
- MACHER, E.: Über die Wirkung des Cortison auf die kleinen Gefäße der Rattenhaut. Klin. Wschr. **34**, 391—394 (1956).
- MASSON, G. M. C., A. C. CORCORAN, H. P. DUSTAN and I. H. PAGE: Cardiovascular and metabolic effects of cortisone, hydrocortisone and other steroids in rat. Amer. J. med. Sci. **224**, 175—185 (1952).
- MEESSEN, H., u. R. POCHE: Pathomorphologie des Myokard. In: BARGMANN-DOERR, Das Herz des Menschen, S. 644—734. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- MILLS, J. N., S. THOMAS and K. S. WILLIAMSON: The acute effect of hydrocortisone, desoxycorticosterone and aldosterone upon the excretion of sodium, potassium and acid by the human kidney. J. Physiol. (Lond.) **151**, 312—331 (1960).

- MUSCATELLO, N., E. ANDERSSON-CEDERGREN, G. F. AZZONE and A. v. d. DECKEN: The sarcotubular system of frog skeletal muscle. *J. biophys. biochem. Cytol.* **10**, Suppl. 201—218 (1961).
- POCHE, R.: Submikroskopische Beiträge zur Pathologie der Herzmuskelzelle bei Phosphorvergiftung, Hypertrophie, Atrophie und Kaliummangel. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 165—248 (1958).
- Zur submikroskopischen Morphologie der Herzmuskelverfettung. *Klin. Wschr.* **38**, 246—247 (1960).
- Über den Einfluß von Dinitrophenol und Thyroxin auf die Ultrastruktur des Herzmuskels bei der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **335**, 282—297 (1962).
- RECKNAGEL, R. O., and S. MALAMED: The osmotic nature of mitochondrial swelling produced by carbon tetrachloride and inorganic phosphate. *J. biol. Chem.* **232**, 705—713 (1958).
- RENOLD, A. E., G. F. CAHILL jr., B. LEBOEUF and M. G. HERRERA: Effect of adrenal hormones upon adipose tissue. *Ciba Foundation Studygroup No 6*, 68—81. London: J. & A. Churchill Ltd. 1960.
- SCHMID-BIRCHER, M.: Histopathologische Organveränderungen beim Kaninchen durch hohe Cortisondosen. *Beitr. path. Anat.* **114**, 136—150 (1954).
- SELYE, H.: The chemical prevention of cardiac necroses. New York: Ronald Press Company 1958.
- SIEGENTHALER, W.: Klinische Physiologie und Pathologie des Wasser- und Salzhaushaltes. In *Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen*, Bd. IX. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- STANBURY, J. W., and G. H. MUDGE: Potassium metabolism of liver mitochondria. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **82**, 675—681 (1953).
- VANDER, A. J., R. L. MALVIN, W. S. WILDE, J. LAPIDES, L. P. SULLIVAN and V. M. McMURRAY: Effects of adrenalectomy and aldosterone on proximal and distal tubular sodium reabsorption. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **99**, 323—325 (1958).
- VERZÁR, F.: The influence of corticoids on enzymes of carbohydrate metabolism. *Vitam. and Horm.* **10**, 297—330 (1952).

Priv.-Doz. Dr. med. REINHARD POCHE, Oberarzt des Pathologischen Institutes
der Medizinischen Akademie Düsseldorf und

Priv.-Doz. Dr. med. EKKEHARD REIMOLD, Kinderklinik der Medizinischen
Akademie Düsseldorf, 4 Düsseldorf, Moorenstr. 5