

Über das Verhältnis Mitochondrien: Myofibrillen in den Herzmuskelzellen der Ratte bei Druckhypertrophie des Herzens

REINHARD POCHE, CASSIANO MORAES DE MELLO MATTOS,
HANS-WERNER REMBARZ und KURT STOEPEL

Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. med. H. MEESSEN)

Pharmakologisches Laboratorium der Farbenfabriken Bayer
(Vorstand: Prof. Dr. med. G. KRONEBERG)

Eingegangen am 6. Januar 1968

The Mitochondrial-Myofibril Ratio in Rat Myocardial Cells in Hypertensive Cardiac Hypertrophy

Summary. A nephrogenic hypertension was induced in female albino rats by unilateral nephrectomy after ligation of the opposite kidney. Three months later the hypertrophied cardiac muscle fibers measured from 16.5—17.2 μ wide, whereas those of the control animals were only 11.0 μ . The mitochondrial-myofibril ratio fell from 0.67 to 0.33. After 12 months the mitochondrial-myofibril ratio diminished further to 0.23, although the degree of hypertrophy as determined by the width of the myocardial fiber had not increased. The results indicate that with chronic overloading of the heart, the energy reserves decline; consequently, the chronically overloaded heart is more susceptible to cardiac insufficiency than the normal heart.

Zusammenfassung. Bei weiblichen weißen Ratten wurde durch Ligatur einer Niere und Entfernung der anderen Niere ein nephrogener Bluthochdruck erzeugt. Nach 3 Monaten fand sich eine Hypertrophie des Herzmuskels mit Faserbreiten zwischen 16,5 und 17,2 μ gegenüber 11,0 μ bei Kontrolltieren. Dabei war das Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnis von 0,67 auf 0,33 abgesunken. Nach 12 Monaten war es zu einem weiteren Abfall des Mitochondrien/Myofibrillen-Quotienten auf 0,23 gekommen, obwohl der Grad der Hypertrophie, gemessen an der Breite der Herzmuskelfasern, nicht weiter zugenommen hatte. Die Befunde lassen den Schluß zu, daß bei chronischer Überlastung des Herzens die Energiereserven abnehmen, so daß das chronisch überlastete Herz anfälliger gegen eine Herzinsuffizienz ist als das normal belastete Herz.

Die hypertrophierte Herzmuskelzelle zeichnet sich im Vergleich zur normalen Herzmuskelzelle durch eine Vergrößerung ihres Querschnittes aus (LINZBACH, 1947). Auf Längsschnitten von normalem Herzmuskelgewebe beträgt die Breite der Herzmuskelzellen etwa 11 μ . Dieser Wert ist offenbar unabhängig von der Größe des Gesamtorganismus, denn er gilt nach RACE, EDWARDS, HALDEN, WILSON und LUTBEL (1959) sowohl für den Herzmuskel des Menschen als für den Herzmuskel des Wales und nach eigenen Messungen auch für den Herzmuskel der Ratte. Im hypertrophierten Herzen nimmt die Breite der Herzmuskelzellen zu. Wie sich dabei die Myofibrillen verhalten, läßt sich durch lichtmikroskopische Untersuchungen nicht ausreichend klären. Nach eigenen elektronenmikrosko-

pischen Untersuchungen an menschlichen Herzohren (POCHE, 1958) kann der Durchmesser der Myofibrillen normaler Herzmuskelzellen in Grenzen von 0,2 bis 1 μ und darüber schwanken, während sich in hypertrophierten Herzmuskelzellen hauptsächlich Myofibrillen mit einem Durchmesser von etwa 1 μ finden. Bei der Hypertrophie des Herzohres vergrößern sich also zunächst die schmalen Myofibrillen bis zu einer Breite von 1 μ ; da diese Breite nicht wesentlich überschritten wird, kann eine weitergehende Zunahme der kontraktilen Substanz nur durch eine Vermehrung der Zahl der Myofibrillen zustande kommen. Zu ganz entsprechenden Ergebnissen gelangten RICHTER und KELLNER (1963) auf Grund quantitativer morphologischer Untersuchungen. Sie zeigten, daß hypertrophierte menschliche Herzmuskelzellen mehr Myofibrillen enthalten als nichthyper- trophierte. Während MÖLBERT und JIJTMER (1958, 1959) in hypertrophierten Herzmuskelzellen vom Kaninchen die Myofilamente in der äußeren Randzone der Myofibrillen verdickt finden, nehmen RICHTER und KELLNER (1963) nach ihren Untersuchungen am menschlichen Herzmuskel an, daß das Myofilamentmuster der Myofibrillen im hypertrophierten Herzen dieselbe geometrische Anordnung und dieselben makromolekularen Parameter aufweist, wie im normalen Herzen. Demgegenüber findet man bei der „pathologischen“ Hypertrophie in Fällen von idiopathischer hypertrophischer subaortaler Stenose, einer Sonderform der idiopathischen Herzhypertrophie des Menschen, keine derartige Ordnung: Hier ist die Breite der Myofibrillen sehr variabel und liegt zwischen 0,5 und 3 μ (MEESEN und POCHE, 1966). Die für die energetischen Eigenschaften des Herzmuskels wichtige Relation zwischen Mitochondrien und Myofibrillen schien uns bei unseren Untersuchungen am menschlichen Herzohr in hypertrophierten Herzmuskelzellen zu ungünstigen der Mitochondrien verschoben zu sein (POCHE, 1958). Durch elektronenmikroskopisch-planimetrische Untersuchungen am Herzmuskel des Hundes haben WOLLENBERGER und SCHULZE (1961, 1962) sowie WOLLENBERGER (1964) nachgewiesen, daß es bei langdauernder Hypertrophie nach experimenteller Aortenstenose zu einer Abnahme des Volumenverhältnisses von Mitochondrien zu Myofibrillen kommt. Mit Hilfe elektronenmikroskopischer quantitativer-morphologischer Untersuchungen konnten wir eine Abnahme des Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnisses der Herzmuskelzellen auch im Herzmuskel der Ratte bei Hungeratrophie feststellen (POCHE und MÖNKEMEIER, 1962). In der vorliegenden Arbeit soll über entsprechende Untersuchungen berichtet werden, die mit gleicher Methodik am Herzmuskel von Ratten nach experimenteller Druckhypertrophie vorgenommen wurden.

Material und Methode

Die Untersuchungen wurden an isoliert gehaltenen weiblichen weißen Ratten durchgeführt. Im Alter von etwa 5 Wochen wurde bei den Tieren nach der Methode von GROLLMAN (1944) zunächst auf einer Seite eine Nieren-Ligatur angelegt; 1—2 Wochen später wurde dann die gesunde Niere entfernt. In der Folgezeit wurden wöchentlich unblutige Messungen des Blutdruckes am Schwanz nach der Methode von BREUNINGER (1956) vorgenommen. Bei einem Teil der Tiere entwickelte sich innerhalb von 4—6 Wochen nach der zweiten Operation ein Bluthochdruck, der sich bei manchen Tieren wieder zurückbildete, bei vielen Tieren aber bestehenblieb. Als Hochdruck wurde ein Blutdruck von mehr als 150 mm Hg angesehen.

Aus 4 Versuchsgruppen und 1 Kontrollgruppe von insgesamt 80 Tieren wurden für die vorliegenden morphologischen Untersuchungen 15 Tiere ausgewählt, die den Operations-

termin 3 Monate bzw. 1 Jahr überlebt hatten. Eine Übersicht über die Versuchstiere, ihre Körpergewichte und Herzgewichte sowie die zuletzt gemessenen Blutdruckwerte gibt Tabelle 1.

Die Tiere wurden in leichter Äthernarkose getötet. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, ist bei Ratten die Feststellung einer Herzhypertrophie allein aus dem Herzgewicht — auch wenn man die Relation zum Körpergewicht herstellt — schwierig. Aus diesem Grunde wurden von den Herzen histologische Schnitte angefertigt und die Breite der Herzmuskelfasern mit einem geeichten Okularmikrometer bestimmt. Für diese Messungen wurde bei allen Tieren nur Muskulatur aus den mittleren Abschnitten der Wand der linken Herzkammer verwendet, da die subendokardialen Muskelfasern, wie nach Untersuchungen am menschlichen Herzmuskel bekannt ist (HECHT und HEMLEPP, 1962), breiter sind als die intramuralen. Es wurden jeweils 100—120 Messungen durchgeführt. Als Ausdruck einer Hypertrophie des Herzmuskels wurden Faserbreiten von 15μ und darüber angesehen (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1. *Körpergewicht, Herzgewicht, Blutdruck und Breite der Herzmuskelfasern von weiblichen Ratten 3 Monate bzw. 1 Jahr nach Ligatur einer Niere und anschließender Entfernung der gesunden Niere*

Versuchsgruppe	Tier-Nr.	Körper- gewicht in g	Herz- gewicht in g	Herzgewicht		Blutdruck in mm Hg (letzte Messung)	Breite der Herz- muskel- fasern in μ
				Körpergewicht	in mm Hg		
1 Hochdruck 3 Monate post op.	V/244	225	0,77	0,0034	202	17,2	
	III/245	250	1,08	0,0043	238	16,5	
	VI/246	290	0,94	0,0032	177	16,6	
2 Kein Hochdruck 3 Monate post op.	VII/241	350	0,94	0,0027	122	12,6	
	XI/242	275	0,81	0,0029	129	13,8	
	X/243	270	0,77	0,0029	123	13,0	
3 Hochdruck 1 Jahr post op.	XIII/188	285	0,99	0,0035	161	16,6	
	XII/1696	285	0,97	0,0034	164	16,8	
	I/1826	280	0,81	0,0029	181	17,1	
4 Kein Hochdruck 1 Jahr post op.	XV/247	345	0,92	0,0027	126	11,7	
	II/1718	250	1,00	0,0040	119	12,5	
	XIV/1855	270	0,74	0,0027	110	12,1	
5 Unbehandelte Kontrollen	VIII/248	290	0,88	0,0030	131	11,3	
	IX/249	250	0,72	0,0029	123	10,5	
	IV/250	270	0,71	0,0026	119	11,0	

Von 6 Herzen wurden Muskelproben aus den mittleren Abschnitten der Wand der linken Herzkammer in isotonischer gepufferter OsO_4 -Lösung fixiert, in Vestopal W eingebettet und mit dem Porter-Blum-Mikrotom geschnitten. Die Schnitte, die im allgemeinen eine Dicke von 400—600 Å hatten, wurden in dem RCA-Elektronenmikroskop EMU 3 C untersucht. Für die Bestimmung des Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnisses benützten wir das von POCHE und MÖNKEMEIER (1962) für die Elektronenmikroskopie modifizierte Punktzählverfahren nach HENNIG (HENNIG, 1957 und 1958; ELIAS, HENNIG und ELIAS, 1961). Von jedem der 6 Herzen wurden 25 Negativplatten von bei gleichbleibender Vergrößerung (5800:1) aufgenommenen elektronenmikroskopischen Photogrammen des Herzmuskels durch Auflegen einer Glasschablone, die 25 Zählpunkte enthielt, jeweils zweimal ausgezählt, so daß wir im Durchschnitt 12500 Meßpunkte pro Herz erhielten. Es wurden nur einwandfreie Längsschnitte vermessen. Bei den Messungen wurden perinukleäre oder subsarkolemmale Mitochondrienanhäufungen vermieden.

Untersuchungsbefunde

Lichtmikroskopische Untersuchungen

Von allen 15 Herzen wurde an histologischen Schnittpräparaten die Breite der Herzmuskelfasern bestimmt. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die statistische Bearbeitung¹ ergab, daß die Schwankungen der Faserbreiten innerhalb der 4 Versuchsgruppen und der Kontrollgruppe nur relativ gering waren; demgegenüber ließen sich zwischen den einzelnen Versuchsgruppen hochsignifikante Unterschiede feststellen, mit Ausnahme der beiden Gruppen 1 und 3, bei denen ein Bluthochdruck bestanden hatte, und die eine Hypertrophie der Muskulatur der linken Herzkammer mit Faserbreiten zwischen 16,5 und 17,2 μ aufwiesen. Die entsprechenden *t*-Werte sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2. *t*-Werte beim Vergleich der Faserbreiten der untersuchten Herzen. Ein signifikanter Unterschied zwischen zwei Meßreihen liegt vor, wenn $t > 1,97$

Vers.	1			2			3			4			5			
	Tier-Nr.	V	III	VI	VII	XI	X	XIII	XII	I	XV	II	XIV	VIII	IX	IV
1	V	0	0,9	1,0	9,6	6,8	8,5	0,9	0,5	0,3	11,2	12,5	10,3	12,3	15,2	14,0
	III	0	0,3		10,8	7,5	9,7	0,1	0,5	1,5	12,5	10,7	12,5	13,7	17,9	16,5
	VI	0			8,6	5,8	7,6	0,3	0,7	1,1	10,3	8,6	9,9	11,4	14,4	13,1
2	VII				0	3,6	1,4	10,5	10,6	12,1	2,5	0,1	1,4	3,8	6,3	4,7
	XI				0	2,2		7,2	7,4	8,9	5,9	3,7	5,1	7,2	10,3	8,7
	X				0			9,3	9,4	11,0	3,8	1,5	2,8	5,2	7,9	6,4
3	XIII							0	0,5	1,5	12,3	9,9	12,0	13,6	17,3	15,8
	XII							0	0,9		12,4	10,0	12,1	13,7	17,2	19,7
	I							0			5,3	12,0	13,8	14,9	19,1	17,8
4	XV										0	2,3	1,2	1,3	3,3	1,8
	II										0	1,2		3,6	6,1	4,5
	XIV										0		2,6	5,0	3,4	
5	VIII													0	1,9	0,4
	IX													0	1,7	
	IV													0		

Vers. = Versuchsgruppe.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen

a) *Allgemeine Veränderungen.* Der Herzmuskel eines aus der Gruppe 5 (Kontrollgruppe) untersuchten Tieres (Ratte IV/250) zeigt elektronenmikroskopisch ein normales Bild. Der Herzmuskel der Tiere, bei denen lichtmikroskopisch eine Hypertrophie festgestellt wurde, läßt im Sarkoplasma der Herzmuskelzellen eine geringe Vermehrung der Cytogranula, vor allem der Ribosomen, sowie gelegentlich

¹ Für Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung des Materials sind wir Herrn Dipl.-Math. R. K. BAUER vom Verein Deutscher Eisenhüttenleute, Düsseldorf, zu großem Dank verpflichtet.

auch kleine Ergastoplasmamembranen erkennen, wie wir sie wiederholt im hypertrophierten Herzmuskel des Menschen beschrieben haben und wie sie von WEGNER und MÖLBERT (1966) auch im Herzmuskel der Ratte nach experimenteller Aortenstenose gesehen worden sind. Das Sarkolemm zeigt etwas häufiger als gewöhnlich eine Arkadenform. Die transversalen Tubuli sind überall gut erkennbar und größtenteils gering aber deutlich erweitert. In den Lichtungen der Tubuli findet sich häufig etwas amorphes oder körniges, mäßig elektronendichtetes Material. Auch das endoplasmatische Retikulum ist teilweise etwas vermehrt und manchmal leicht erweitert. Die genannten Veränderungen sind bei der Versuchsgruppe 1 (Versuchsdauer 3 Monate) etwas deutlicher ausgeprägt als bei der Versuchsgruppe 3 (Versuchsdauer 1 Jahr). Stärkere Mitochondrienschwellungen finden sich nicht. Insbesondere bei der Versuchsgruppe 1 sind die Mitochondrien vollständig intakt. Auch bei der Versuchsgruppe 3 finden sich im allgemeinen intakte Mitochondrien, doch ist hier die Zahl der Cristae der einzelnen Mitochondrien stellenweise geringfügig vermindert. Über das Volumenverhältnis von Mitochondrien zu Myofibrillen lässt sich eindrucksmäßig kein ausreichender Anhalt gewinnen.

b) Quantitative morphologische Untersuchungen. Bei den Tieren der Versuchsgruppe 1, bei denen die Nierenoperation 3 Monate zurücklag und seit etwa 2 Monaten ein Bluthochdruck bestanden hatte, lag eine Hypertrophie des Herzmuskels mit Faserbreiten zwischen 16,5 und 17,2 μ vor. Die Tiere der Versuchsgruppe 3, bei denen die Nierenoperation 1 Jahr zurücklag und der Bluthochdruck etwa 11 Monate bestanden hatte, zeigten eine Hypertrophie des Herzmuskels mit Faserbreiten zwischen 16,6 und 17,1 μ . Der Grad der Hypertrophie, gemessen an den Faserbreiten des Herzmuskels, war also bei beiden Versuchsgruppen der gleiche.

Tabelle 3. *Die absoluten und relativen (in Klammern) Häufigkeiten der auf die Meßpunkte entfallenden Mitochondrien, Myofibrillen und anderen Gewebsbestandteile bei 5 weiblichen Ratten mit Herzhypertrophie*

Versuchsgruppe	Tier-Nr.	Mito-chondrien	Myo-fibrillen	Andere Gewebs-bestandteile	n
1 Hochdruck 3 Monate post op.	V/244	198 (23,3%)	483 (56,8%)	169 (19,9%)	850
	III/245	232 (18,6%)	784 (62,7%)	234 (18,7%)	1250
	VI/246	293 (17,8%)	974 (59,0%)	383 (23,2%)	1650
3 Hochdruck 1 Jahr post op.	XIII/188	215 (17,2%)	918 (73,4%)	117 (9,4%)	1250
	XII/1696	164 (16,4%)	681 (68,1%)	155 (15,5%)	1000
5 Kontrolle	IV/250	493 (32,85%)	733 (48,85%)	274 (18,3%)	1500

Bei der als Kontrolle untersuchten Ratte IV/250 wurden Faserbreiten von 11,0 μ gemessen. Die Häufigkeiten der bei der Auswertung elektronenmikroskopischer Platten auf die ausgezählten Meßpunkte entfallenden Mitochondrien, Myofibrillen und anderen Gewebsbestandteile sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Der unmittelbare Vergleich zwischen den Volumina der Mitochondrien und der Myofibrillen sowie das Verhältnis beider ergibt sich aus Tabelle 4. Das Verhältnis Mitochondrien: Myofibrillen, das bei dem Kontrolltier 0,67 beträgt, ist bei den Tieren der

Tabelle 4. Das Verhältnis Mitochondrien: Myofibrillen in hypertrophierten Herzmuskelzellen von Ratten mit verschieden lange bestehendem Bluthochdruck

Versuchsgruppe	Tier-Nr.	Mitochondrien	Myofibrillen	Mi/My- Quotient
1 Hochdruck 3 Monate post op.	V/244	29,1 %	70,9 %	0,41
	III/245	22,8 %	77,2 %	0,30
	VI/246	23,1 %	76,9 %	0,30
3 Hochdruck 1 Jahr post op.	XIII/188	19,0 %	81,0 %	0,23
	XII/1696	19,4 %	80,6 %	0,24
5 Kontrolle	IV/250	40,2 %	59,8 %	0,67

Tabelle 5. Werte von χ^2 beim Vergleich der Häufigkeiten von Mitochondrien und Myofibrillen in hypertrophierten Herzmuskelzellen von weiblichen Ratten nach kurzfristigem und langfristigem Bluthochdruck

Versuchsgruppe	1			3		5	
	Tier-Nr.	V/244	III/245	VI/246	XIII/188	XII/1696	
1 Hochdruck 3 Monate post op.	V/244		8,1	8,0	24,1	18,9	23,0
	III/245		8,1	0,01	4,6	3,0	75,9
	VI/246		8,0	0,01	5,9	3,9	83,5
3 Hochdruck 1 Jahr post post op.	XIII/188	24,1	4,6	5,9		0,03	125,4
	XII/1696	18,9	3,0	3,9	0,03		99,0
5 Kontrolle	IV/250	23,0	75,9	83,5	125,4	99,0	

$$\begin{array}{l} \alpha_2 \\ \chi^2 (f=1, d2) \end{array} \begin{array}{l} 5\% \\ 3,8 \end{array} \begin{array}{l} 1\% \\ 6,6 \end{array} \begin{array}{l} 0,1\% \\ 10,8 \end{array}$$

Versuchsgruppe 1 nach zweimonatiger Hypertonie auf 0,34 und bei den Tieren der Versuchsgruppe 3 nach 11 Monaten bestehender Hypertonie auf 0,24 abgesunken. Die statistische Auswertung ergibt, daß sich alle Herzen der beiden Versuchsgruppen hochsignifikant von dem der Kontrolle unterscheiden. Wenn wir eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1% zugrunde legen, bestehen innerhalb der beiden Versuchsgruppen zwischen den einzelnen Versuchstieren sowie auch beim Vergleich der Tiere beider Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede; lediglich das Herz V/244 aus der Versuchsgruppe 1 (kurzfristiger Bluthochdruck), bei dem das Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnis 0,41 betrug, unterscheidet sich deutlich von den Herzen der Versuchsgruppe 3 (langfristiger Bluthochdruck). Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen kommen erst heraus bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Die χ^2 -Werte sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

Um zu klären, ob die Veränderungen des Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnisses bei Druckhypertrophie der Herzmuskelzellen mit einer Abnahme der Größe der Anschnitte der einzelnen Mitochondrien einhergeht, wurden von jedem der 6 Herzen 200 Mitochondrienschnitte der Länge und Breite nach ausgemessen. Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, ist die Größe der Mitochondrienschnitte

Tabelle 6. Größe der Mitochondrienschnitte in hypertrophierten Herzmuskelzellen von weiblichen Ratten und Werte von F beim Vergleich der verschiedensten Abstände nach Mahalanobis (vgl. LINDER). Unterschiede bestehen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1%, wenn der Prüfwert F größer als 4,7 ist

Versuchsgruppe	Tier-Nr.	Mitochondrien	Prüfwert F				
			Länge in μ	Breite in μ	Flächenwert	V/244	III/245
1 Hochdruck 3 Monate post op.	V/244	1,13	0,65	0,73	0,51	5,16	29,90
	III/245	1,16	0,65	0,75	0,51	9,01	20,87
	VI/246	1,05	0,65	0,68	5,16	9,01	53,90
3 Hochdruck 1 Jahr post op.	XII/188	1,22	0,75	0,92	29,90	20,87	53,90
	XII/1696	1,16	0,76	0,88	20,80	14,18	38,40
5 Kontrolle	IV/250	1,17	0,69	0,81	7,57	3,74	2,03

bei den verschiedenen Herzen unterschiedlich. Sie liegt bei den Tieren mit kurzfristiger Hypertonie (Versuchsgruppe 1) etwas unter, bei den Tieren mit langfristiger Hypertonie (Versuchsgruppe 3) etwas über dem Kontrollwert; sie geht jedoch nicht mit dem Verhältnis Mitochondrien:Myofibrillen parallel. Das bedeutet, daß die Abnahme des Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnisses bei der Druckhypertrophie des Herzmuskels nicht auf eine Verkleinerung der einzelnen Mitochondrien zurückgeführt werden kann, sondern daß die Zahl der Mitochondrien abgenommen haben muß.

Erörterung der Ergebnisse

Die vorstehenden Untersuchungen an weiblichen weißen Ratten haben gezeigt, daß nach Ligatur einer Niere und Entfernung der anderen Niere bei einem Teil der Tiere ein Bluthochdruck mit systolischen Werten von 160—200 mm Hg auftritt. 3 und 12 Monate nach der Operation findet sich eine Herzhypertrophie, deren Grad mit Faserbreiten von 16,5—17,2 μ bzw. 16,6—17,1 μ , verglichen mit dem Herzen des Menschen, noch innerhalb der Grenzen des kritischen Herzgewichtes (LINZBACH, 1948) liegt. Die Druckhypertrophie des Herzens ist 3 Monate nach der Operation bereits voll ausgebildet und nimmt bei gleichbleibendem Bluthochdruck innerhalb der nächsten 9 Monate nicht mehr weiter zu. Das Volumenverhältnis der Mitochondrien zu den Myofibrillen der Herzmuskelzellen, das bei der Kontrolle 0,67 beträgt, ist 3 Monate nach der Operation auf 0,33 zurückgegangen und nimmt im Verlauf der folgenden 9 Monate — mit allerdings nur geringer statistischer Signifikanz — auf 0,23 weiter ab. Dabei hat der Flächenwert der Mitochondrien, ausgedrückt durch das Produkt aus Länge und Breite der Mitochondrienschnitte, nach 3 Monaten gegenüber der Kontrolle nur gering

abgenommen, nach 12 Monaten dagegen gering zugenommen. Die Zunahme des Flächenwertes ist durch eine ganz leichte Einwässerung der Mitochondrienmatrix bedingt. Diese Befunde sprechen einerseits dafür, daß die Abnahme des Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnisses um etwa die Hälfte nicht wesentlich durch eine Verkleinerung der einzelnen Mitochondrien bedingt sein kann, und andererseits dafür, daß der weitere Abfall des Mitochondrien/Myofibrillen-Quotienten nach 12 Monaten trotz der geringen statistischen Signifikanz reell ist, weil die geringe Einwässerung der Mitochondrienmatrix den Flächenwert der Mitochondrien vergrößert und damit die Abnahme der Mitochondrienmasse etwas verschleiert. Wir können also feststellen, daß vom 3. Monat bis zum 12. Monat der Hypertonie in den Herzmuskelzellen das Verhältnis Mitochondrien: Myofibrillen weiter abnimmt, obwohl die Herzhypertrophie nicht mehr zunimmt. Der Mitochondrien/Myofibrillen-Quotient ist also unter den vorliegenden Versuchsbedingungen nicht vom Grade der Hypertrophie abhängig, sondern von der Dauer des Bluthochdruckes, d. h. von der Dauer der Belastung des Herzens.

Auf Grund von Untersuchungen am Herzmuskel von Siebenschläfern sind wir der Auffassung, daß die Zahl bzw. die Masse der Mitochondrien einer Zelle als Ausdruck ihrer Stoffwechselkapazität anzusehen ist (POCHE, 1959). Wenn wir nun in Übereinstimmung mit WOLLENBERGER und SCHULZE (1961, 1962, 1964) festgestellt haben, daß das Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnis nach längerer Hypertrophie abnimmt, so bedeutet dieses einen Verlust an Stoffwechselkapazität, d. h. eine Verschlechterung der energetischen Situation des Herzmuskels. Eine chronische Überlastung des Herzens führt also zum Verlust von metabolischer Leistungsreserve. WOLLENBERGER u. Mitarb. (1961, 1964) konnten diese Auffassung durch die Untersuchung isolierter Mitochondrien aus dem Herzmuskel des Hundes nach chronischer experimenteller Aortenstenose weiter stützen: Sie fanden eine Verminderung des Sauerstoffverbrauchs von 57 $\mu\text{Mol/g}$ auf 37 $\mu\text{Mol/g}$ sowie eine Verminderung des P/O -Quotienten von 2,7 auf 2,2 bei deutlich gesteigerter ATPase-Aktivität und Verminderung der Fermente des Citronensäurecyclus. Obwohl diese Tiere noch gute Laufleistungen gezeigt und keine Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz geboten hatten, sehen WOLLENBERGER u. Mitarb. in dieser Verminderung der Stoffwechselreserven des Herzmuskels die Vorstufe einer sich später anbahnenden Herzinsuffizienz und nähern sich damit der alten Sarkosomentheorie der Herzinsuffizienz von KISCH (1955, 1957, 1963).

Eine Verminderung des Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnisses haben wir auch bei der Hungeratrophie des Herzmuskels der Ratte gefunden (POCHE und MÖNKEMEIER, 1962). In der gleichen Arbeit konnten wir beim Siebenschläfer nach langfristigem Winterschlaf das Absinken des Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnisses von 1,0 auf 0,7 feststellen. Nach künstlicher Unterbrechung eines kurzfristigen Winterschlafes ergab sich dagegen der überraschende Befund eines Anstieges des Mitochondrien/Myofibrillen-Quotienten auf 1,4. Damit übereinstimmend sah auch MORELAND (1962) beim Erdhörnchen nach einem kurzfristigen Winterschlaf von 7 Tagen einen Anstieg der Mitochondrienzahlen im Herzmuskel um 32%. Diese Befunde lassen vermuten, daß Mitochondrien im Herzmuskel sehr schnell gebildet werden können, wie das nach den Untersuchungen von HOFFMEISTER (1962) offenbar auch bei den Flugmuskeln der Wespen der Fall ist.

McCALLISTER und BROWN (1962, 1965), die Ratten 6 Wochen nach einseitiger Nephrektomie und Einkapselung der anderen Niere untersuchten, fanden in elektronenmikroskopischen Präparaten von hypertrophierten Herzmuskelzellen eine Vermehrung der Mitochondrienflächen von $0,52 \mu^2$ auf $0,58 \mu^2$. Die Zahl der Mitochondrien hatte aber von $9,9/35 \mu^2$ auf $8,7/35 \mu^2$ abgenommen; bezogen auf das Sarkoplasma war ein Abfall der Mitochondrien von 31,5% auf 29,4% zu verzeichnen. TOBLAN, SEVERSEIKE und CIRCH (1960) fanden 6 Monate nach Abklemmung einer Nierenarterie bei Ratten eine Herzhypertrophie; dabei war die Gesamtmasse des Mitochondrien-Proteins im Herzmuskel vermehrt, bezogen auf das Ventrikelgewicht ergab sich jedoch eine relative Verminderung der Masse des Mitochondrien-Proteins um 19%. MEERSON, ZALETAYEVA, LAGUTCHEV und PSHENNIKOVA (1964) haben beim Kaninchen elektronenmikroskopisch-planimetrisch die Größe der Mitochondrien und die von Myofibrillen und Mitochondrien eingenommenen Areale der Herzmuskelzellen des linken Ventrikels nach experimenteller Aortenstenose bestimmt. Nach ihren Untersuchungen nimmt die Größe der Mitochondrien bis zum 45. Tag zu, um dann bis zum 8. Monat wieder abzunehmen. Das Myofibrillen/Mitochondrien-Verhältnis sinkt von 0,71 auf 0,44 am 2. Tage und auf 0,40 am 7. Tag, um dann bis zum 45. Tag auf 0,75 und nach 8 Monaten auf 0,85 anzusteigen. Um diese Befunde mit unseren vergleichen zu können, müssen die Reziprokwerte der genannten Zahlen bestimmt werden; danach ergeben sich für das Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnis folgende Werte: Kontrollen 1,41, nach 2 Tagen 2,26, nach 7 Tagen 2,52, nach 45 Tagen 1,33 und nach 8 Monaten 1,18.

Wenn wir die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen und die der erwähnten Autoren zusammenfassend betrachten, dann ergibt sich folgendes Bild: Nach einer Überlastung des Herzens, sei es durch eine experimentelle Hypertonie, eine experimentelle Aortenstenose oder — bei Winterschläfern — durch künstliche Erweckung aus einem kurzfristigen Winterschlaf, kommt es zu einer Vermehrung der Mitochondrien und zu einem Anstieg des Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnisses. Hält die Überlastung des Herzens länger an, so daß sich eine Hypertrophie entwickelt, dann sinkt das Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnis sehr bald ab; im Herzmuskel der Ratte beträgt es nach einem Bluthochdruck von 2—3 Monaten Dauer nur noch etwa die Hälfte des Ausgangswertes. Bleibt der Bluthochdruck — und damit die Überlastung des Herzens — länger bestehen, dann sinkt der Mitochondrien/Myofibrillen-Quotient langsam aber deutlich weiter ab, auch wenn die Hypertrophie nicht mehr zunimmt. Eine Hypertrophie des Herzmuskels, die ja eine Anpassung des Herzens an vermehrte Arbeit darstellt, ermöglicht zwar eine vermehrte aktuelle Herzleistung — gleichzeitig nehmen aber die Energiereserven des Herzmuskels, ausgedrückt durch das Mitochondrien/Myofibrillen-Verhältnis, mit zunehmender Dauer der Überlastung des Herzens ab. Dieses dürfte einer der Gründe dafür sein, daß das chronisch überlastete Herz für eine Herzinsuffizienz wesentlich anfälliger ist als ein normal belastetes Herz.

Literatur

BREUNINGER, H.: Methode zur unblutigen Messung des Blutdruckes an Kleintieren. Arzneimittel-Forsch. **6**, 222—225 (1956).

ELIAS, H., A. HENNIG, and P. M. ELIAS: Contributions to the geometry of sectioning. V. Some methods for the study of kidney structure. Z. wiss. Mikr. **65**, 70—82 (1961).

GROLLMAN, A.: A simplified procedure for inducing chronic renal hypertension in the mammal. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **57**, 102 (1944).

HECHT, A., u. H. HEMLEPP: Vergleichende Untersuchungen zur Muskelfaserquerschnittsgröße normalgewichtiger und hypertrophierter menschlicher Herzen. Z. ges. inn. Med. **17**, 474—477 (1962).

HENNIG, A.: Das Problem der Kernmessung. Mikroskopie **12**, 174—202 (1957).

— Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie. Zeiss-Werk-Z. **6**, 78—86 (1958).

HOFFMEISTER, H.: Beobachtungen an indirekten Flugmuskeln der Wespe nach Erholung von erschöpfendem Dauerflug. Z. Zellforsch. **56**, 809—818 (1962).

KISCH, B.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Herzen. Z. wiss. Mikr. **62**, 510—520 (1956).

— Der ultramikroskopische Bau von Herz und Kapillaren. Darmstadt: Steinkopff 1957.

— Electron microscopy of the cardiovascular system. Springfield: Thomas 1963.

LINZBACH, A. J.: Mikrometrische und histologische Analyse hypertropher menschlicher Herzen. Virchows Arch. path. Anat. **314**, 534—594 (1947).

— Herzhypertrophie und kritisches Herzgewicht. Klin. Wschr. **26**, 459—463 (1948).

MC CALLISTER, B. D., and A. L. BROWN jr.: A quantitative morphological study of the mitochondria in experimental cardiac hypertrophy. Fed. Proc. **22**, 194 (1963).

— — A quantitative study of myocardial mitochondria in experimental cardiac hypertrophy. Lab. Invest. **14**, 692—700 (1965).

MEERSON, F. Z., T. A. ZALETAYEVA, S. S. LAGUTCHEV, and M. G. PSHENNIKOVA: Structure and mass of mitochondria in the process of compensatory hyperfunction and hypertrophy of the heart. Exp. Cell Res. **36**, 568—578 (1964).

MEESSEN, H., u. R. POCHE: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Fallotschen Fehler und zur idiopathischen Herzhypertrophie. Deutsch-Englische Medizinische Rundschau **4**, 71—87 (1967).

MÖLBERT, E., u. S. JIJIMA: Beitrag zur experimentellen Hypertrophie und Insuffizienz des Herzmuskels im elektronenmikroskopischen Bild. Naturwissenschaften **45**, 322—323 (1958).

— — Beitrag zur experimentellen Hypertrophie und Insuffizienz des Herzmuskels im elektronenmikroskopischen Bild. Verh. dtsch. Ges. Path. **42**, 349—350 (1959).

MORELAND, J. E.: Electron microscopic studies of mitochondria in cardiac and skeletal muscle from hibernated ground squirrels. Anat. Rec. **142**, 155—168 (1962).

POCHE, R.: Submikroskopische Beiträge zur Pathologie der Herzmuskelzelle bei Phosphorvergiftung, Hypertrophie, Atrophie und Kaliummangel. Virchows Arch. path. Anat. **331**, 165—248 (1958).

— Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Morphologie des Herzmuskels vom Siebenschläfer während des aktiven und des lethargischen Zustandes. Z. Zellforsch. **50**, 332—360 (1959).

—, u. D. MÖNKEMEIER: Quantitative morphologische Untersuchungen über das Verhältnis Mitochondrien: Myofibrillen in den Herzmuskelzellen bei Hungeratrophie und im Winterschlaf. Virchows Arch. path. Anat. **335**, 271—281 (1962).

—, u. H. G. OHM: Lichtmikroskopische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Menschen nach induziertem Herzstillstand. Arch. Kreisl.-Forsch. **41**, 86—135 (1963).

RACE, G. J., W. L. J. EDWARDS, E. R. HALDEN, H. E. WILSON, and F. J. LUIBEL: A large whale heart. Circulation **19**, 928—932 (1959).

RICHTER, G. W., and A. KELLNER: Hypertrophy of the human heart at the level of fine structure. An analysis and two postulates. J. Cell Biol. **18**, 195—206 (1963).

TOBIAN, L., O. SEVEREIKE, and J. CICH: Do mitochondria participate in general cardiac hypertrophy? Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **103**, 774—777 (1960).

WEGNER, G., u. E. MÖLBERT: Das Verhalten des Myokards bei der experimentellen supra-valvulären Aortenstenose. Virchows Arch. path. Anat. **341**, 54—63 (1966).

WOLLENBERGER, A.: Die Mitochondrien im hypertrophen und insuffizienten Herzen. In: WOLLHEIM/SCHNEIDER, Herzinsuffizienz, Hämodynamik und Stoffwechsel, S. 202—221. Stuttgart: Georg Thieme 1964.

— G. RAABE, B. KLEITKE u. W. SCHULZE: Über den Einfluß chronischer Herzüberlastung auf Struktur und Funktion der Mitochondrien des Herzmuskels. Mber. dtsch. Akad. Wiss. Berlin **3**, 597—600 (1961).

—, and W. SCHULZE: Mitochondrial alterations in the myocardium of dogs with aortic stenosis. J. biophys. biochem. Cytol. **10**, 285—288 (1961).

— — Über das Volumenverhältnis von Mitochondrien zu Myofibrillen im chronisch überlasteten, hypertrophierten Herzen. Naturwissenschaften **49**, 161—162 (1962).

Prof. Dr. med. REINHARD POCHE
Chefarzt des Pathologischen Instituts
der Städtischen Krankenanstalten
48 Bielefeld, Oelmühlenstr. 26