

Lyse und Regeneration von Fibrillen in der normalen menschlichen Skelettmuskulatur *

H. SCHMALBRUCH

Institut für Biophysik und Elektronenmikroskopie der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H. RUSKA)

Eingegangen am 13. Dezember 1967

Lysis and Regeneration of Fibrils in Normal Human Skeletal Muscles

Summary. In normal human muscles some fibers show areas of local degeneration and regeneration. Initially these areas are limited to myofibrils. After lateral dissociation of filaments the affected sarcomers are stretched, the Z-bands become wider and disintegrate. The Z-material condenses into Z-rods, the filaments are dissolved without participation of lysosomes. Free ribosomes may appear to form new filaments. These filaments constitute atypical short fibrils without any cross striation. The formation of regular fibrils could not be identified. In extended regions of degeneration the fiber produces a sarcoplasmic cavity containing pyknotic nuclei, bundles of filaments, lysosomes, lipofuscin granules, swollen mitochondria and whorls of concentric membranes. In many myopathies rods and areas without myofibrils have been described. The reason for local fibrillar degeneration in normal muscle fibers is unknown.

The observed degenerations in myofibrils are considered as increasing dedifferentiations of parts of the muscle cell. Interruption of bridges between myosin and actin filaments, i.e. reduction of ATP-ase activity of myosin, is discussed to be the molecular basis of the morphological alterations in the myofibrils.

Zusammenfassung. In normaler menschlicher Muskulatur zeigen einzelne Fasern lokal begrenzte De- und Regenerationsherde. Diese beschränken sich zunächst auf die Fibrillen. Nach lateraler Dissoziation der Myofilamente werden die befallenen Sarkomere gedehnt, die Z-Streifen werden breiter und zerfallen. Das Z-Material kondensiert zu Z-Stäben, die Filamente lösen sich ohne Beteiligung von Lysosomen auf. Es können freie Ribosomen auftreten, die neue Filamente synthetisieren. Diese bilden kurze Fibrillen ohne Sarkomereinteilung. Eine eventuelle Neubildung regelrechter Sarkomere konnte nicht identifiziert werden. Ist der Degenerationsherd groß, entstehen myoplasma-erfüllte Höhlen innerhalb der Faser, die pyknotische Kerne, Filamentbüschel, Lysosomen, Lipofuscin, geschwollene Mitochondrien und Myelinfiguren enthalten. Z-Stäbe (rods) und fibrillenfreie Areale sind bei vielen Myopathien beschrieben worden. Der Grund ihres Auftretens in normaler Muskulatur ist unbekannt.

Die beobachtete Form einer einfachen Degeneration wird mit einer lokalen zunehmenden Entdifferenzierung der Muskelzelle gleichgesetzt. Als molekulare Ursache der morphologischen Veränderungen der Fibrillen wird die Zerstörung der interfilamentären Brücken, d.h. der ATPase-Aktivität des Myosins, diskutiert.

Einleitung

Die Proteine der Skelettmuskulatur gehören zu den langlebigsten tierischer Zellen. Gegenüber dem hohen Energieumsatz ist der Baustoffwechsel der Muskelzelle sehr niedrig. Nach Versuchen mir radioaktiv markierten Aminosäuren ist

* Herrn Prof. Dr. H. RUSKA zum 60. Geburtstag gewidmet.

die Einbaugeschwindigkeit von N¹⁵-Leucin (SCHOENHEIMER, 1942) bzw. C¹⁴-Lysin (STARY, 1956) in den Muskel geringer als die in alle anderen untersuchten Organe. Dem entspricht die fehlende Fähigkeit zur Regeneration der quergestreiften Muskelfasern nach Faserverlusten (VOLKMANN, 1893).

Im Zentrum eines experimentellen Infarktes im Hundeherzen setzt zwar, bestimmt durch Inkorporation von C¹⁴-Glycin, eine lebhafte Neubildung von Mitochondrien und Reticulum ein; Actomyosin jedoch wird nicht synthetisiert (GUDBJARNASON et al., 1964a). Erzeugt man durch supravalvuläre Stenosierung der Aorta eine kompensierende Myokardhypertrophie, vergleichbar der Massenzunahme eines Skeletmuskels bei starker Arbeitsbelastung, so nimmt die Einbaurate von C¹⁴-Glycin zu. Dekompensiert im weiteren Verlauf das Herz, d.h. ist die Möglichkeit der Neubildung von kontraktiler Substanz aus verschiedenen Gründen erschöpft, so fällt gleichzeitig die C¹⁴-Glycin-Aufnahme ab (GUDBJARNASON et al., 1964 b). KAKO und BING (1958) konnten nachweisen, daß aus menschlichen dekompenzierten Herzen gewonnenes Actomyosin vermindert kontraktile ist, d.h. daß nicht nur die Menge, sondern auch die Funktionstüchtigkeit des kontraktilen Substrates im versagenden Herzen abnimmt. Die Übertragung dieser Befunde auf die Skelettmuskulatur ist sicher nur begrenzt möglich; leider liegen unseres Wissens keine vergleichbaren Untersuchungen vor. Jedoch würde der geringere Differenzierungsgrad der Herzmuskelzelle gegenüber der Skelettmuskelfaser eher eine höhere regenerative Potenz erwarten lassen. Damit stimmt die gegenüber dem Skelettmuskel im normalen Herzmuskelgewebe schnellere Aufnahme von C¹⁴-Lysin überein (STARY, 1956).

Aus vielfältigen Ursachen werden in jedem tierischen Gewebe ständig Zellen geschädigt (funktionell überfordert), auch wenn der Gesamtorganismus gesund ist. Eine Schädigung muß nicht unbedingt zum Untergang der ganzen Zelle oder der geschädigten Organelle führen. Für Skelettmuskelfasern ist dies an unserem Institut eingehend am Zerfall der Mitochondrien in indirekten Flugmuskeln von Wespen nach Dauerbelastung gezeigt worden. Hier entstehen aus den Crista-fragmenten bei kurzer Ruhe wieder neue Mitochondrien (HOFFMEISTER, 1962). Wenn in der Skelettmuskelfaser statt der Sarkosomen die kontraktilen Proteine, d.h. die Myofibrillen geschädigt sind, darf man nach den oben angeführten Befunden annehmen, daß eine Regeneration nur langsam erfolgt. Dann können „Zellnarben“ in verschiedenen Phasen der Entwicklung morphologisch lange, möglicherweise ständig nachweisbar sein. Lokale Faserdegenerationen, die wir solchen Prozessen zurechnen, sind bisher nur von SHAFIQ et al. (1966) bei muskelgesunden Personen beschrieben worden. In unserem großen eigenen Material normaler menschlicher Muskulatur haben wir elektronenmikroskopisch häufig Alterationen degenerativer und regenerativer Art beobachtet, die Aufschluß über den Ablauf pathologischer Veränderungen geben können.

Material und Methode

Muskulatur verschiedener Herkunft (aus über 50 Muskeln) von sechs gesunden Probanden zwischen 7 und 71 Jahren wurde wenige Stunden nach dem Tode mit 1% OsO₄ in Veronal-acetatpuffer oder mit 2,5% Glutaraldehyd in Phosphatpuffer und anschließend mit einer 1% OsO₄-Lösung in gleichem Puffer fixiert und in Epon 812 eingebettet. Die Schnitte wurden mit Uranylacetat (WATSON, 1958) und Bleicitrat (REYNOLDS, 1963) nachkontrastiert und im Siemens ÜM 100 bei 60 kV untersucht.

In der Regel wurden die Muskeln nach der Entnahme nicht gespannt. Eine Superkontraktion konnten wir durch Fixierung großer (bis 7:2:2 cm) Präparate verhindern, von denen nur oberflächlich liegende Faserbündel für die Elektronenmikroskopie eingebettet wurden.

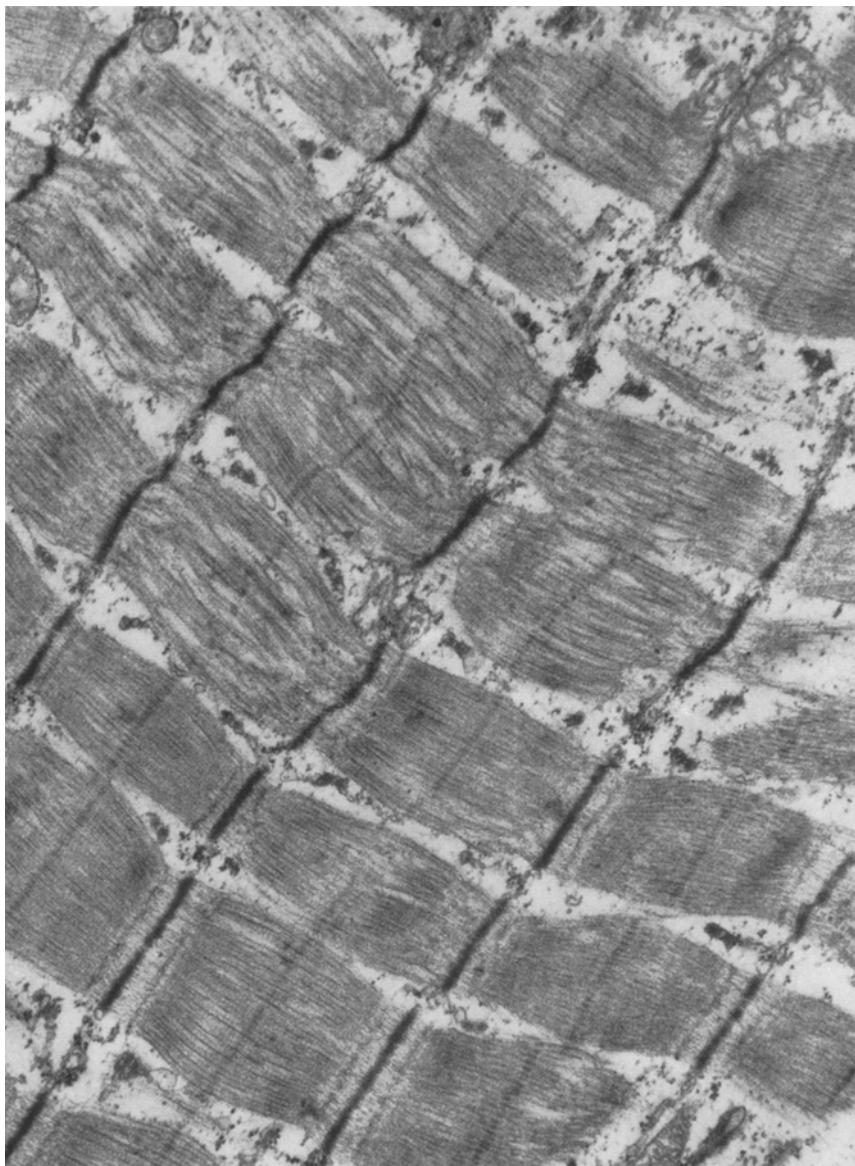


Abb. 1. Faser aus dem M. cricothyreoideus. Unten regelrechter Aufbau der Sarkomere. Links oben und in der Mitte sind die Filamente dissoziiert. Die Z- und M-Streifen verlaufen gewellt, sind aber von normaler Breite. I-Bänder sind überall erhalten. Die veränderten Sarkomere sind länger als die normalen (24000:1)

Befunde

Die Abb. 1 aus dem Randbezirk einer Faser des *M. cricothyreoideus* zeigt in einigen Fibrillen im Bereich weniger Sarkomere einen unregelmäßigen Verlauf der Myofilamente. Diese liegen nicht mehr streng parallel. M- und Z-Streifen sind nicht verbreitert, aber zwischen veränderten und unveränderten Sarkomeren

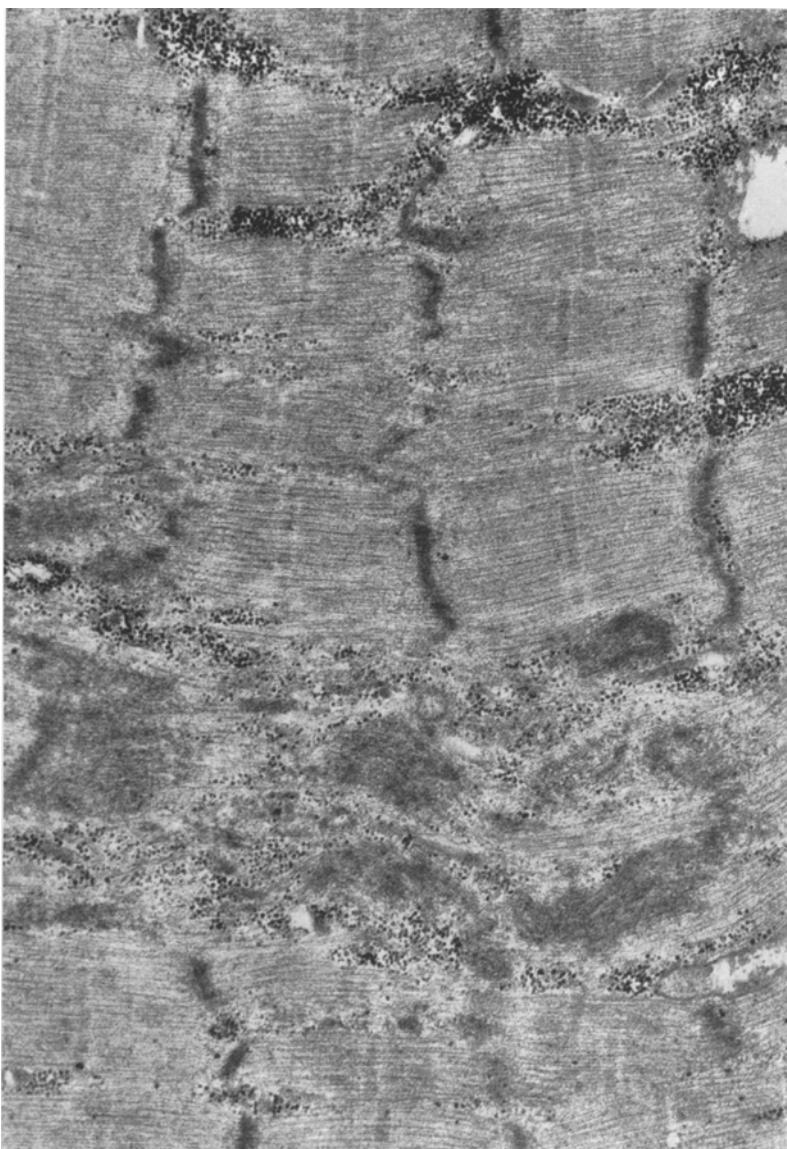


Abb. 2. Faser aus dem *M. rectus femoris*. Stärkere Veränderung als in Abb. 1. Unterhalb der Mitte völlige Aufhebung der Sarkomereinteilung. Klumpen von Z-Material, Filamente und Glykogengranula wirr durcheinander. Oberhalb der Mitte zum Teil regelrechte, zum Teil verbreiterte und verzerrte Z-Streifen. Oben rechts zwei diagonal verlaufende Triaden (24000:1)

zur gesunden Seite hin konvex durchgebogen. Dadurch werden die betroffenen Sarkomere länger, als ob sie dem Zug der sich bei der Fixierung verkürzenden anschließenden Fibrillen nachgegeben hätten. Mitochondrien und Reticulum sind unverändert.

Die Abb. 2 zeigt eine Faser aus dem *M. rectus femoris*. Ein Teil der Fibrillen ist verzerrt, die Sarkomergrenzen sind nicht mehr deutlich. Im Randbezirk der

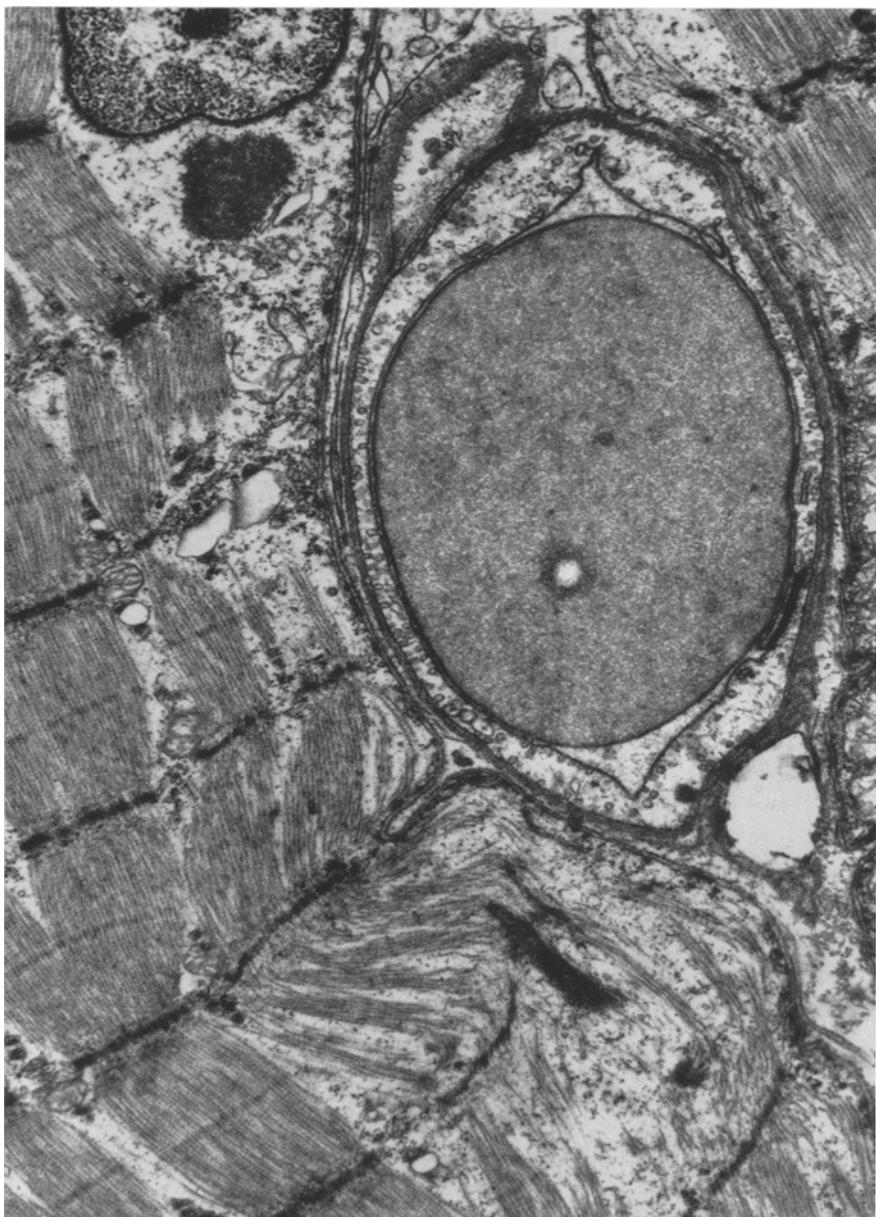


Abb. 3. Faser aus dem M. trapezius. Rechts eine Capillare mit Erythrocyt. Oben Muskelfaserkern, darunter ein Kristalloid (s. Text). Kleine unveränderte Mitochondrien. Die Schwelung der Reticulumanteile links in der Mitte dürfte präparationsbedingt sein. Unten rechts Degenerationsherd (s. Text) (21 000:1)

Degeneration nehmen die Z-Streifen eine Zickzack-Form an und werden breiter. Im Zentrum finden sich elektronendichtere feine filamentäre Massen, deren Abstammung vom Material der Z-Streifen unverkennbar ist. Dazwischen verlaufen



Abb. 4. Fasern aus dem M. vocalis. Zwischen den Fasern flach angeschnittene Capillare, das Lumen ist nicht getroffen. Links mehrere degenerierende Fibrillenabschnitte. Die Z-Streifen sind verzogen, zum Teil verbreitert. Eine ausgedehnte Auflösung von Filamenten hat noch nicht stattgefunden (s. dagegen Abb. 5). Beide Fasern enthalten viele Mitochondrien, eine leichte präparationsbedingte Schwellung ist anzunehmen. Die Mitochondrien in der Umgebung des Herdes unterscheiden sich weder in Form noch Zahl von denen in entfernten Faserabschnitten oder in der Faser rechts (5500:1)

Abb. 5. a Faser aus dem M. vocalis. Großer Degenerationsherd mit Schwund der Fibrillen: „Höhlenbildung“. Zwei Kerne mit zerklüftetem Umriß und randständigem Chromatin (Kernwandhyperchromasie!), links wolkiges Material im Grundplasma. Die erhaltenen Fibrillen (besonders oben) zeigen eine regelrechte Querstreifung (3300:1). b Ausschnitt aus a. Links oben Kernanschnitt, darunter flacher Sekantsialschnitt des gleichen (?) Kernes mit Darstellung der Kernporen. Über dem Kern und rechts davon Lipofuscingranula. In der Bildmitte konzentrisch angeordnete Membranen. Darunter Büschel von Filamenten ohne Sarkomer-einteilung. Im Grundplasma feine Granula, geschwollene Reticulumanteile und deformierte Mitochondrien (21000:1)

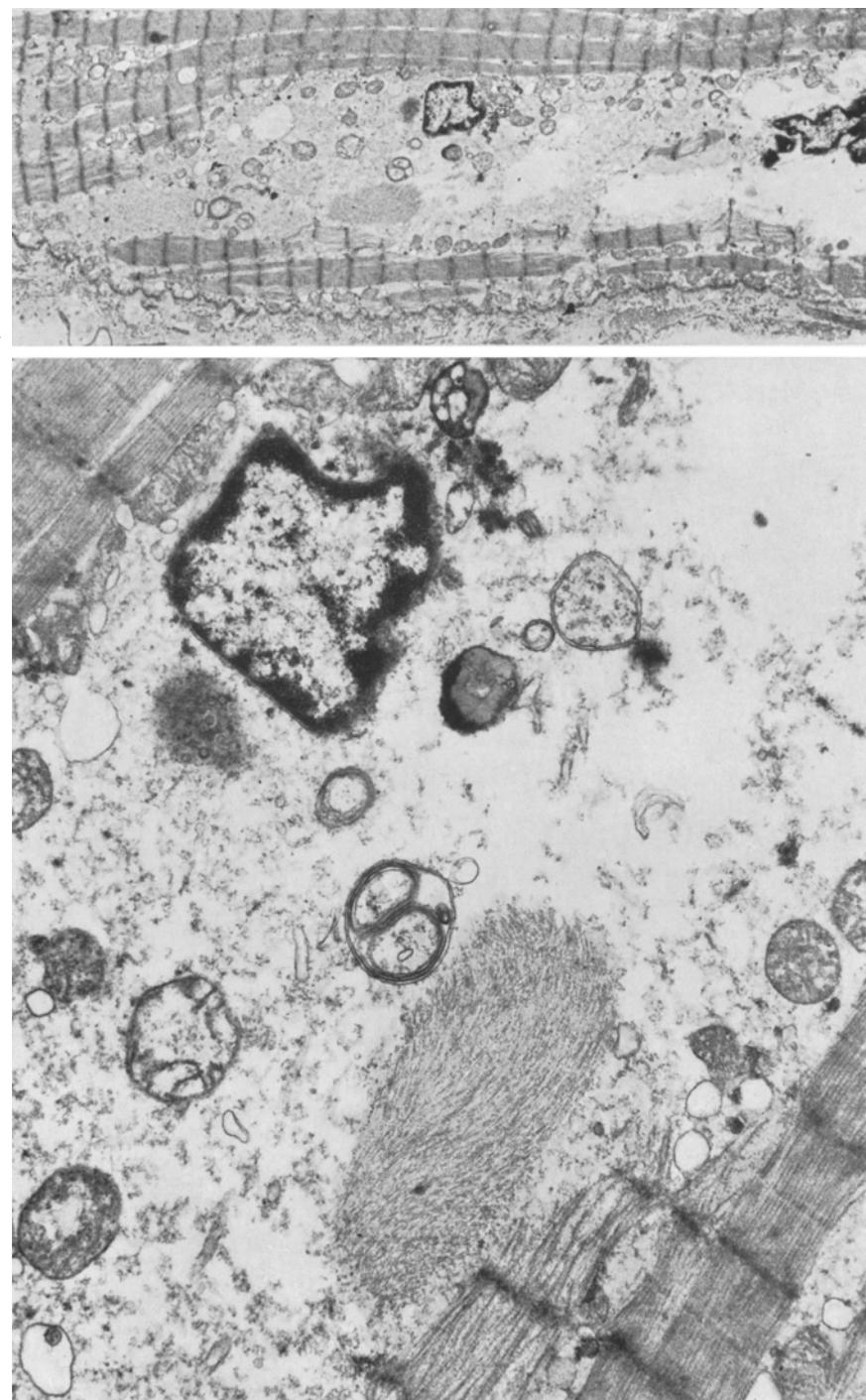
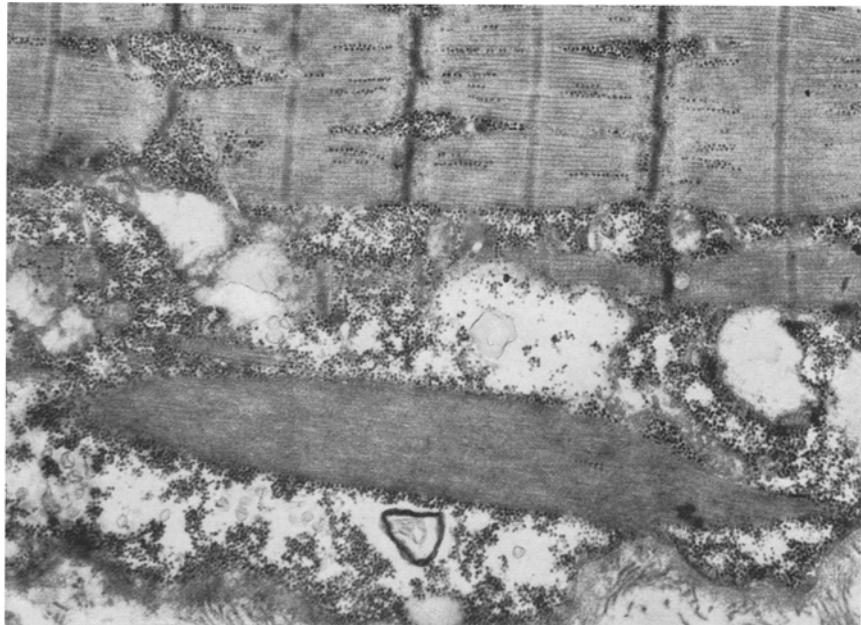
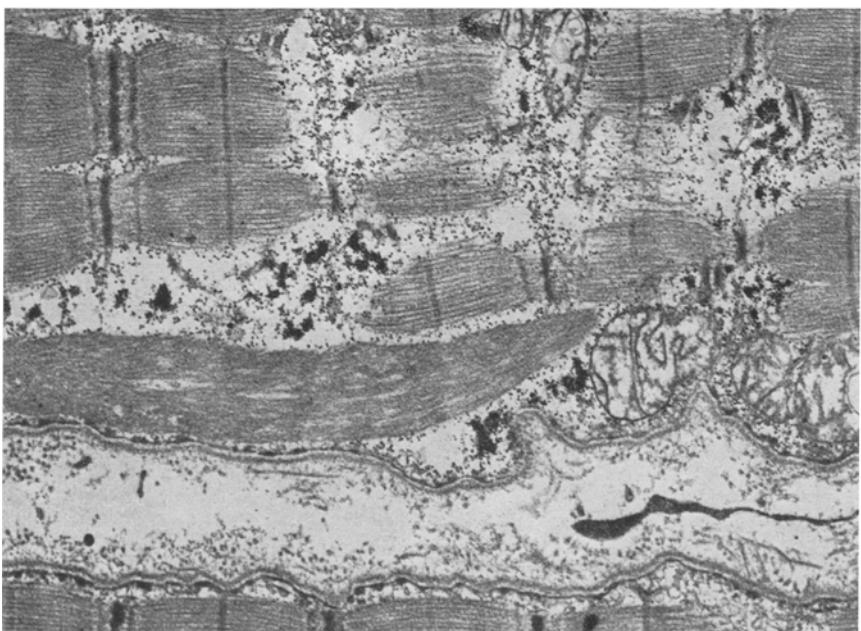


Abb. 5 (Legende s. S. 164)



a



b

Abb. 6a u. b. Randständige Fibrillen ohne Sarkomereinteilung. a M. flexor carpi rad. Oben regelrechte Querstreifung. In Bildmitte mehrere Triaden. Darunter sarkomerlose Fibrille, umgeben von Membranfragmenten und Glykogengranula in einem sehr hellen Grundplasma (s. auch Abb. 5a). Unten kleine Myelinfigur. Ganz unten ist das Sarkolemm getroffen (18000:1). b M. rectus femoris. Oben normales Querstreifungsmuster. Rechts drei Triaden. Im Grundplasma Glykogen und sehr kleine Kristalloide (s. auch Abb. 3). Unterhalb der Mitte leicht gebogene sarkomerlose Fibrille, im Gegensatz zu Abb. a kein Zelldetritus in der Umgebung (18000:1)

die Myofilamente wirr durcheinander, gelegentlich sind noch dicke Myosin- und dünne Actinfilamente zu unterscheiden. Im Grundplasma liegen Glykogengranula, erkennbar an der starken Affinität zu Bleisalzen. Das T-System an den A-I-Grenzen verliert am Übergang von normalen zu veränderten Fibrillen seine strenge Zuordnung zu den Sarkomeren und zeigt diagonal verlaufende Anteile.

In der Abb. 3 sind die Filamente innerhalb des befallenen Bezirks größtenteils verschwunden. Anstelle eines Z-Streifens finden sich zwei elektronendichte, längliche, in Faserrichtung orientierte Strukturen. Daneben erkennt man einzelne längs- und schrägverlaufende Filamente. An und zwischen diesen Filamenten liegen um 10 nm große Granula, die sich bei höherer Vergrößerung als Ribosomen erweisen. Einzelne größere, elektronendichtere Granula sind Glykogenpartikel. Reticulum und Mitochondrien in der unveränderten Umgebung sind unauffällig, geringe Schwellungen sind präparationsbedingt.

Abb. 4 zeigt einen großen Degenerationsherd in einer sonst unauffälligen Faser des *M. vocalis*. Die Z-Streifen sind verwaschen, die befallenen Sarkomere gedehnt. Eine stärkere Auflösung von Fibrillen hat noch nicht stattgefunden (vgl. dagegen Abb. 5). Auch in der Umgebung des Herdes sind die Mitochondrien nicht geschwollen. Die Abbildung zeigt deutlich, daß selbst in elektronenmikroskopischen Aufnahmen die degenerierenden Bereiche sich im Beginn von der Umgebung nur undeutlich abheben.

Dagegen ist die fortgeschrittene Veränderung in der Abb. 5, die aus dem *M. vocalis* eines anderen Probanden stammt, nicht zu übersehen. Die Fibrillen sind in diesem Bereich einer Auflösung anheimgefallen. Das helle Grundplasma enthält ungleich verteilt feingranuläres Material. In lockerer Anordnung erkennt man zerklüftete, chromatinreiche Kerne, deformierte Mitochondrien, Lipofuscin-granula, Myelinfiguren und ein Büschel von Filamenten (Abb. 5 b). Diese verlaufen innerhalb des Bündels annähernd parallel zueinander, sind offenbar einheitlich dick und zeigen keine Unterteilung in Sarkomere. Die atypische kurze Fibrille ist nicht streng in Richtung der Faserachse orientiert.

In Abb. 6 füllen etwas andersartige sarkomerlose Fibrillen den Raum kleinerer Degenerationsherde fast völlig aus. Die Filamente sind dünner als die Myosin-Filamente im A-Band und verlaufen gestreckt (besonders in Abb. 6a) und fast parallel zu den normalen Muskelfibrillen. Während in Abb. 6a Membranreste und eine kleine Myelinfigur noch auf einen stattgehabten Untergang von Zellorganellen hinweisen, liegt die Fibrille in Abb. 6 b in einer völlig normalen Umgebung. Die kleinen dargestellten Kristalloide müssen ebenso wie das in Abb. 3 als normaler Bestandteil der menschlichen Skelettmuskulatur angesehen werden (SCHMALBRUCH, 1967).

Besprechung der Befunde

Zum Vergleich unserer Beobachtungen am Menschen mit neueren tierexperimentellen Befunden können wir Untersuchungen heranziehen, die von HATT et al. (1965) am hypertonisch-insuffizienten Kaninchenherzen, von BANKER (1967) am Skelettmuskel der jungen Maus bei Muskeldystrophie und von FIRKET (1967) am embryonalen Hühnermuskel in der Zellkultur durchgeführt worden sind.

Als erstes fibrilläres Degenerationszeichen beschreiben HATT et al. (1965) im Herzen die Ruptur des I-Bandes, während nach BANKER (1967) zuerst der Z-

Streifen verbreitert und unterbrochen werden soll. Aus den Bildern unseres Materials (Abb. 1) geht eindeutig hervor, daß eine Dissoziation der A- und I-Filamente der Auflösung des Z-Streifens vorausgeht. Die befallenen Sarkomere werden länger, als ob sie in ihrer Elastizität geschädigt worden und von den intakten Anteilen der Fibrillen gedehnt worden seien. Die Ruptur des I-Bandes konnten wir nur beobachten, wenn wir die Muskeln (wie HATT et al., 1965, und BANKER, 1967) im gespannten Zustand fixierten. Zuweilen waren dann die Fibrillen auch im Bereich des M-Streifens unterbrochen. Bei der Dehnung der befallenen Sarkomere verformt sich der Z-Streifen wellig. In späteren Stadien der Fibrillenschädigung wird er breiter, verwaschen und zerfällt. Die Z-Substanz bildet vorübergehend unscharf begrenzte Klumpen, von denen kleine stabförmige, ziemlich elektronendichte Körper (Z-Körper) länger bestehen bleiben. Die Myofilamente werden lytisch abgebaut. Lysosomen spielen bei diesem Prozeß keine Rolle (s. auch BANKER, 1967). Weder BANKER (1967) noch HATT et al. (1965) beschreiben bei der Lyse von Fibrillen die Bildung von Z-Körpern. Diese sind jedoch bei der Cytogenese von Muskelfasern (FIRKET, 1967) sowie in pathologisch veränderten menschlichen Muskeln beobachtet worden. Sie treten bei der Central core disease (SHY, 1962) und bei den verschiedenen Formen der Nemaline (rod) myopathy (SHY et al., 1963; ENGEL, 1966) in großer Anzahl auf und können eine innere kristalline Ordnung zeigen. ENGEL (1966) hält diese Z-Körper (rods) nicht für ein spezifisches Krankheitszeichen, sondern für eine der möglichen pathologischen Reaktionen des Z-Materials (Lit. s. dort). Diese Reaktion ist wohl an einen protrahierten Verlauf der Schädigung gebunden. Bei der akuten ischämiebedingten Nekrose behalten die A-Filamente zunächst ihre parallele Ordnung, während sich Z-Streifen und I-Filamente in wenigen Stunden auflösen. Damit entsteht das Bild des discoiden Zerfalls (MOORE et al., 1956).

Wenn bei der allmählichen Degeneration Myofilamente und Z-Material völlig lysieren, werden große *fibrillenfreie Areale* gebildet, wie sie bei vielen *menschlichen Myopathien* zu beobachten sind (ENGEL, 1966; PALMEIRO et al., 1966 u. a.). Auch in der normalen menschlichen Muskulatur kann man fibrillenfreie Areale hin und wieder antreffen (Abb. 5). In ihnen treten dann — im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Stadien — Lysosomen auf, die sich zu Lipofuscinkörpern umformen. Myelinfiguren (Abb. 5, 6a) deuten darauf hin, daß auch Mitochondrien- und Reticulummembranen abgebaut worden sind.

Sofern eine *Regeneration* einsetzt, werden neue Filamente gebildet, die sich zu Fibrillen ordnen. An und zwischen diesen neugebildeten Filamenten liegen freie Ribosomen, die für die Eiweißsynthese erforderlich sind. Für die Annahme, daß es sich bei den Granula in der Abb. 3 tatsächlich um Ribosomen handelt, kann außer der Kleinheit der Partikel und der geringen Affinität zu Bleisalzen der hohe histochemisch nachweisbare RNA-Gehalt in regenerierenden menschlichen Muskelfasern angeführt werden (HUDGSON et al., 1967). Eine Besonderheit des Herzens scheint die Entstehung von konzentrisch angeordneten Membranen granulären, d. h. ribosomenbesetzten, Reticulum zu sein (HATT et al., 1965). In Skelettmuskeln haben wir diese Form des Reticulum nie gesehen, jedoch häufig im menschlichen Herzen (unveröffentlichte Beobachtung).

Die neugebildeten Filamente bilden eigentümliche, ungegliederte sarkomerlose Fibrillen, die unter Umständen einen ganzen Degenerationsherd ausfüllen

können. Wir möchten glauben, daß z. B. die Abb. 6 die Annäherung an einen Endzustand der Regeneration darstellt. Eine solche Struktur ist unseres Wissens bisher weder bei Myopathien noch in normalen Muskeln beschrieben worden. Es besteht keine Beziehung zur Bildung von Ringbinden, da diese normale Sarkomere und im Querschnitt eine regelrechte hexagonale Filamentverteilung zeigen (DELWAIDE et al., 1967).

In der Regel, vor allem bei Myopathien, wird die Lyse der Fibrillen jedoch zu „leeren“ Faserarealen führen, in denen sich pyknotische Kerne, Lysosomen, Lipofuscingranula, Filamentbüschel und Zelldetritus ansammeln. Diese „Höhlenbildung“ innerhalb der Faser (Abb. 5a) kann als potentielle Vorstufe zur völligen Lyse des Faserinhalts betrachtet werden. Dann würde das bekannte Phänomen des „leeren Sarkolemmeschlauchs“ vorliegen. Nach lichtmikroskopischen Untersuchungen soll auch bei diesem Zustand — wenn nur die Kontinuität des Sarkolemms erhalten bleibt — eine Wiederherstellung quergestreifter Fibrillen möglich sein (LETTERER, 1959). Eine so weitgehende Regeneration, also die Bildung von intakten Sarkomeren, haben wir — falls sie vorkommt — in unserem Material, d.h. in reifen Muskelfasern, nicht identifizieren können. FIRKET (1967) und BANKER (1967) beschreiben sie nur in embryonalen Muskelfasern, HATT et al. (1965) ferner im hypertrophierenden Herzmuskel des erwachsenen Kaninchens.

Unklar ist, warum es überhaupt in der „normalen“ menschlichen Muskelfaser zu derartigen fokalen De- und Regenerationen kommt. Die meisten Herde liegen in der Peripherie der Fasern, häufig in der Nähe von unveränderten Capillaren (Abb. 3). Damit kann eine gestörte Trophik ausgeschlossen werden. Vielleicht sind toxische Substanzen, die vom Interstitialraum her übertreten oder auszuschleusende Abbauprodukte, die sich unter dem Sarkolemm stauen, die Ursache. Die Überdehnung einzelner Fibrillenabschnitte mit nachfolgendem Abbau, d.h. eine mechanische Schädigung der randnahen Faserabschnitte, wäre ebenfalls zu diskutieren.

Noch immer ist die Pathogenese der Degeneration von Muskelfasern umstritten. Neben primären Fibrillenveränderungen wurden Mitochondrienschwellung, Reticulumvermehrung und Sarkolemmsschädigung diskutiert (Lit. s. bei BANKER, 1967). Zumindest für die von uns beobachtete Degenerationsform ist nicht daran zu zweifeln, daß die ersten morphologischen Veränderungen an den Myofilamenten auftreten (Abb. 1). Dem entspricht die verminderte Kontraktilität des Actomyosin aus insuffizienten menschlichen Herzen (KAKO und BING, 1958). Sucht man nach einem molekularen Substrat für die zu beobachtende Dissoziation der Filamente, so läßt sich an die Zerstörung der interfilamentären Brücken (HUXLEY und HANSON, 1960), d.h. der dort lokalisierten myofibrillären kontraktionsvermittelnden ATPase denken (TICE und BARRNETT, 1962). Die fermentative Wirkung ist eine Eigenschaft des Myosin. Für die Vorstellung, daß am Myosin die Veränderung beginnt, lassen sich folgende Argumente anführen:

Bei der Degeneration von quergestreiften Skelettmuskelfasern wird morphologisch und funktionell auf niedere Differenzierungsstufen zurückgegangen, d.h. zumindest für die ersten Stadien ist Degeneration mit Entdifferenzierung gleichzusetzen. Neugeborene Mäuse haben Skelettmuskeln mit einheitlich geringer Kontraktionsgeschwindigkeit und Kraftentwicklung. Mit fortschreitender Differenzierung werden einzelne Muskeln schneller und kräftiger, andere bleiben langsam

und schwächer (CLOSE, 1965). Die Muskeldystrophie der Maus betrifft gerade die schnellen Muskeln, deren Kontraktionsgeschwindigkeit und Kraftentwicklung mit fortschreitender Erkrankung wieder sinkt (BRUST, 1966). Morphologisch zeigen embryonale Muskelzellen (FIRKET, 1967) Z-Körper und breite gewellte Z-Streifen. Das gleiche gilt für die allerdings abweichend gebauten Regenwurm-muskeln (HEUMANN und ZEBE, 1967), für tonische Froschmuskel- (PEACHEY und HUXLEY, 1962) und einzelne menschliche Platysmafasern (eigene unveröffentlichte Beobachtung). Weiter besteht eine direkte Korrelation zwischen Differenzierungsgrad, d. h. Kontraktionsgeschwindigkeit der Muskelzelle und ATPase-Aktivität des Myosins (BÁRÁNY, 1967). Das bedeutet, daß die Annahme einer Schädigung der Myosin-ATPase bei der Degeneration in Übereinstimmung steht mit den bekannten morphologischen und funktionellen Ergebnissen bei Differenzierung, Entdifferenzierung und Degeneration. Sie könnte die herabgesetzte Kraftentfaltung degenerierender Muskelfasern ebenso erklären wie die Dissoziation der Myofilamente in unseren Beobachtungen. Schwellung von Mitochondrien und Reticulum möchten wir bei der einfachen Degeneration ohne vorausgegangene starke und langdauernde Beanspruchung für sekundäre, wenn nicht artefizielle, Erscheinungen halten.

Literatur

- BANKER, B. Q.: A phase and electron microscopic study of dystrophic muscle. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **26**, 259—275 (1967).
- BÁRÁNY, M.: ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening. *J. gen. Physiol.* **50**, 197—218 (1967).
- BRUST, M.: Relative resistance to dystrophy of slow skeletal muscle of the mouse. *Amer. J. Physiol.* **210**, 445—451 (1966).
- CLOSE, R.: Force:Velocity properties of mouse muscle. *Nature (Lond.)* **206**, 718—719 (1965).
- DELWAIDE, P. J., M. REZNIK, R. LEMAIRE, P. LELIÈVRE et F. BONNET: A propos d'une nouvelle observation d'absence de phosphorylase dans le muscle strié (McArdle's disease). *Rev. neurol.* **116**, 119—140 (1967).
- ENGEL, A. G.: Late-onset rod myopathy (a new syndrome ?): Light and electron microscopic observations in two cases. *Proc. Mayo Clin.* **41**, 713—741 (1966).
- FIRKET, H.: Ultrastructural aspects of myofibrils formation in cultured skeletal muscle. *Z. Zellforsch.* **78**, 313—327 (1967).
- GUDBJARNASON, S., C. DE SCHRYVER, C. CHIBA, J. YAMANAKA, and R. J. BING: Protein and nucleic acid synthesis during the reparative processes following myocardial infarction. *Circulat. Res.* **15**, 320—326 (1964 a).
- M. TELERMANN, C. CHIBA, P. WOLF, and R. J. BING: Myocardial protein synthesis in cardiac hypertrophy. *J. Lab. clin. Med.* **63**, 244—253 (1964 b).
- HATT, P. Y., CH. LEDOUX et J.-P. BONVALET, avec la collaboration de H. GUILLEMOT: Lyse et synthèse des protéines myocardiques au cours de l'insuffisance cardiaque expérimentale. *Arch. Mal. Cœur* **58**, 1703—1721 (1965).
- HEUMANN, H.-G., u. E. ZEBE: Über Feinbau und Funktionsweise der Fasern aus dem Hautmuskelschlauch des Regenwurms, *Lumbricus terrestris* L. *Z. Zellforsch.* **78**, 131—150 (1967).
- HOFFMEISTER, H.: Beobachtungen an indirekten Flugmuskeln der Wespe nach Erholung von erschöpfendem Dauerflug. *Z. Zellforsch.* **56**, 809—818 (1962).
- HUDGSON, P., G. W. PEARCE, and J. N. WALTON: Pre-clinical muscular dystrophy: Histopathological changes observed on muscle biopsy. *Brain* **90**, 565—576 (1967).
- HUXLEY, H. E., and J. HANSON: The molecular basis of contraction. In: *Structure and function of muscle*, vol. I, Hrsg. G. H. BOURNE. New York and London: Academic Press 1960.

- KAKO, K., and R. J. BING: Contractility of actomyosin bands prepared from normal and failing human hearts. *J. clin. Invest.* **37**, 465—470 (1958).
- LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- MOORE, D. H., H. RUSKA, and W. M. COPENHAVER: Electron microscopic and histochemical observations of muscle degeneration after tourniquet. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, 755—764 (1956).
- PALMEIRO, J., R. CH. BEHREND u. W. WECHSLER: Elektronenmikroskopische Befunde an der Skelettmuskulatur bei Polymyositis. *Acta neuropath. (Berl.)* **7**, 26—43 (1966).
- PEACHEY, L. D., and A. F. HUXLEY: Structural identification of twitch and slow striated muscle fibers of the frog. *J. Cell Biol.* **13**, 177—180 (1962).
- REYNOLDS, E. S.: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.* **17**, 208—212 (1963).
- SCHMALBRUCH, H.: Kristalloide in menschlichen Muskelfasern. *Naturwissenschaften* **54**, 519—520 (1967).
- SCHOENHEIMER, R.: The dynamic state of body constituents. Cambridge Mass. Harvard Univ. Press 1942. Zit. nach O. WISS, Stoffwechsel der Eiweißstoffe und Aminosäuren. In: *Physiologische Chemie*, Bd. II 1b, Hrsg. B. FLASCHENTRÄGER u. E. LEHNARTZ. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.
- SHAFIQ, S. A., M. GORYCKI, L. GOLDSTONE, and A. T. MILLORAT: Fine structure of fiber types in normal human muscle. *Anat. Rec.* **156**, 283—302 (1966).
- SHY, G. M.: Central core disease: A myofibrillar and mitochondrial abnormality of muscle. *Ann. intern. Med.* **56**, 511—520 (1962).
- W. K. ENGEL, J. E. SOMERS, and TH. WANKO: Nemalin myopathy: A new congenital myopathy. *Brain* **86**, 793—810 (1963).
- STARÝ, Z.: Leber und Galle. In: *Physiologische Chemie*, Bd. II 2a, Hrsg. B. FLASCHENTRÄGER u. E. LEHNARTZ. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- TICE, L. W., and R. J. BAERNETT: Fine structural localization of adenosin-triphosphatase in heart muscle myofibrils. *J. Cell Biol.* **15**, 401—416 (1962).
- VOLKMANN, R.: Über die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes beim Menschen und Säugetier. *Beitr. path. Anat. allg. Path.* **12**, 233—332 (1893).
- WATSON, M. L.: Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 475—478 (1958).

Dr. H. SCHMALBRUCH
Institut für Biophysik und Elektronenmikroskopie
der Universität
4000 Düsseldorf 1, Moorenstr. 5