

Befunde am Glomus caroticum der Ratte nach Aufenthalt in einer simulierten Höhe von 7500 m

M. H. Blessing und H. Wolff

Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. H. Meessen)

Eingegangen am 17. März 1973

Observations in the Glomus Caroticum of Rats Maintained at a Simulated Altitude of 7500 m

Summary. Over a period of 99 days female Wistar rats were gradually adapted to a simulated altitude of 7500 m in a low-pressure chamber. Compared to controls the animals showed smaller increases in weight and size. The number of erythrocytes, the haemoglobin concentration and the haematocrit were raised and the leukocyte count decreased. The heart showed a considerable, predominantly right-sided hypertrophy. The carotid bodies of the adapted animals were examined histometrically and compared with those of the controls. In the experimental animals we found a six-fold increase in the size of the glomera, which was due mainly to capillary dilatation. The volume of the cells was four times greater. The chief cell (type-I-cells) were large, the cytoplasm pale and vacuolized, indicating degranulation under the influence of a lowered pO_2 combined with decreased atmospheric pressure. Within the glomera there were capillary thromboses and scarring.

Zusammenfassung. Weibliche Wistar-Ratten wurden über einen Zeitraum von 99 Tagen stufenweise in einer speziell konstruierten Unterdruckkammer an eine simulierte Höhe von 7500 m adaptiert. Gegenüber Kontrolltieren sind das Größenwachstum und die Gewichtszunahme vermindert. Erythrocytenzahl, Hämoglobin und Hämatokrit sind vermehrt, die Leukocytenzahl erniedrigt. Das Herz zeigt eine starke, vorwiegend rechtsseitige muskuläre Wandhypertrophie. Die Carotiskörperchen der adaptierten Tiere wurden histometrisch untersucht und mit denen der Kontrollen verglichen. Es fand sich eine sechsfache Vergrößerung der Glomera der Versuchstiere, die zum überwiegenden Teil auf eine erhebliche Capillardilatation zurückzuführen ist. Das Zellvolumen der Glomera ist um das Vierfache vermehrt. Die Hauptzellen (Typ I-Zellen) sind groß, das Cytoplasma hell und vacuolisiert. Dies läßt auf eine Degranulation unter dem Einfluß der erniedrigten O_2 -Spannung bei barometrisch erniedrigtem Luftdruck schließen. Innerhalb der Glomera kommt es zu capillären Thrombosen und großen Vernarbungen.

Vergleichende Untersuchungen von Arias-Stella (1969) haben gezeigt, daß Carotiskörperchen von Menschen aus den Anden von Peru größer und schwerer sind als die von Küstenbewohnern. Diese Befunde führten Heath u. Mitarb. (1970) sowie Edwards u. Mitarb. (1970, 1971) auf einen prolongierten Sauerstoffmangel zurück. Sie fanden dementsprechend bei Patienten mit einem Emphysem oder einem Pickwicksyndrom eine Vergrößerung der Glomera als Antwort auf eine chronische Hypoxie. Darüber hinaus zeigten sie eine Beziehung zwischen Größe der Glomera und Gewicht des Herzens. Eine Auszählung der Zellanteile der Glomera ergab in einem Fall von Cor pulmonale eine Vermehrung der dunklen Variante der Typ I-Zellen. Studien von Edwards u. Mitarb. (1971) über die celluläre Zusammensetzung der Glomera von Tieren aus großen Höhen und solchen aus dem Tiefland zeigten bei der ersten Gruppe eine Hyperplasie vakuolisierter Typ I-Zellen.

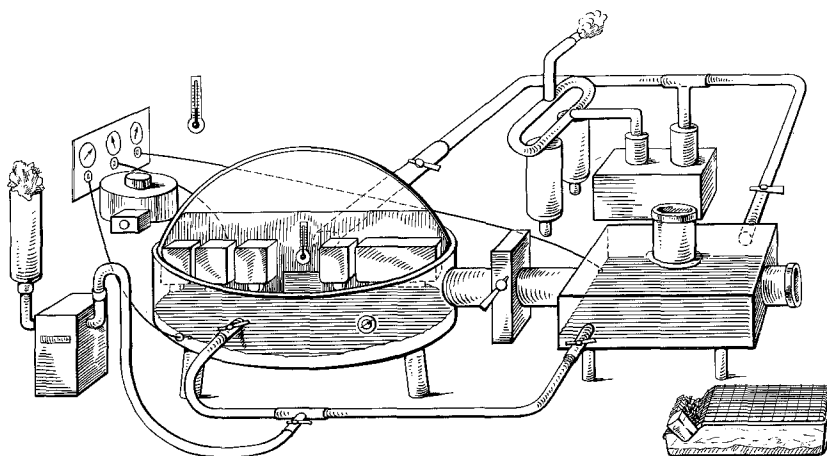


Abb. 1. Schematische Darstellung der Unterdruckkammer, links Haupt-, rechts Nebenkammer, hinten Pumpanlage. Links Stromzufuhr der Gitterroste und Luftansaugung, rechts vorne Käfige der Kontrollen

In der vorliegenden Untersuchung haben wir versucht, die bisher bekannten Befunde im Experiment an einem genetisch einheitlichen Material zu prüfen und darüber hinaus den quantitativen morphologischen Aufbau der Carotiskörperchen der an die Höhe angepaßten Tiere näher zu definieren.

Material und Methode

Die Versuche wurden in einer eigens dafür konstruierten Unterdruckkammer durchgeführt (Abb. 1). Das Gerät bestand aus einer 3 mm starken Stahlwanne mit einer darübergelegenen, 6 mm starken, aufklappbaren Plexiglaskuppel von 1 m Durchmesser und 0,45 m³ Inhalt. Seitlich davon, über eine Vakuumschleuse verbunden, befand sich eine kleinere Stahlkammer von 24 × 50 × 70 cm mit einem Rauminhalt von 0,08 m³, die durch zwei Schaugläser eingesehen werden konnte.

Die Belüftung beider Kammern erfolgte gemeinsam oder getrennt. Die angesaugte Luft wurde über eine Gasuhr gemessen, der ein Filter vorgeschaltet war. Die Absaugung erfolgte für beide Kammern getrennt, jedoch über eine gemeinsame Vakuumpumpe mit vorgeschaltetem Grob- und Feinventil. Der Luftdruck in den Kammern wurde über je ein Manometer kontrolliert. Der mittlere Luftdurchfluß im System betrug 10 m³, die mittlere Luftfeuchtigkeit 57% und die mittlere Temperatur 22,8° C.

Die Kammer befand sich in einem separaten, klimatisierten Raum mit einer mittleren Temperatur von 23,5° C und einer Feuchtigkeit von 67%. In diesem Raum befanden sich auch die Kontrolltiere. Die Versuche wurden in Düsseldorf, entsprechend einer Meereshöhe von 36 m, durchgeführt. Bei den Untersuchungen wurden die täglichen barometrischen Luftdruckschwankungen nicht berücksichtigt.

In beiden Kammern befand sich ein Metallrost, an den von außen eine elektrische Spannung angelegt werden konnte. Durch 40–70 V Gleichstrom konnten die Tiere veranlaßt werden, die eine oder andere Kammer aufzusuchen. Danach konnte die Schleuse geschlossen und die entsprechenden Kammern gereinigt bzw. die Futter- und Wasserbehälter in der großen oder Hauptkammer aufgefüllt werden. Die Herausnahme einzelner Tiere erfolgte so, daß alle bis auf die zu untersuchenden Individuen in die kleinere Kammer gebracht und die größere dann langsam belüftet und geöffnet wurde. Dadurch wurden die übrigen Tiere keinen Luftdruckschwankungen ausgesetzt.

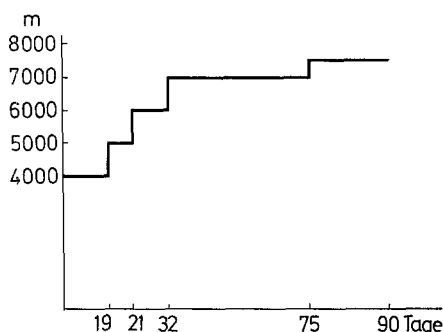


Abb. 2. Verweildauer der Versuchstiere in verschiedenen simulierten Höhen

Während des Versuchszeitraumes schwankte der barometrische Luftdruck in Düsseldorf zwischen 747,5 und 769,8 Torr¹.

20 weibliche SPF-Wistar-Ratten mit einem mittleren Gewicht von 209 g wurden über 99 Tage bis auf eine simulierte Höhe von 7500 m gebracht, entsprechend einem Druck von 287 Torr. Der Versuch begann bei einer 462 Torr entsprechenden Höhe von 4000 m. Dort blieben die Tiere etwa 14 Tage, danach 7 Tage auf 5000 m (405 Torr), 11 Tage auf 6000 m (354 Torr) und 43 Tage auf 7000 m (308 Torr). Die Tiere 51 und 57 wurden nach einem Aufenthalt von 11 Tagen auf 7500 m herausgenommen (Abb. 2), die Tiere 87 und 81 nach 12 Tagen, die Tiere 73 und 63 nach 14 Tagen, die Tiere 59 und 79 nach 15 Tagen, das Tier 61 nach 21 Tagen, die Tiere 55, 69 und 99 nach einem Aufenthalt von 22 Tagen. 8 Tiere verstarben während des Versuches, nachdem eine Höhe von 7000 m erreicht war. Zur Untersuchung verblieben somit 12 Versuchstiere. Als Kontrollen dienten 6 weibliche SPF-Wistar-Ratten mit einem mittleren Ausgangsgewicht von 214 g. Beide Gruppen erhielten Standardfutter und Wasser ad libitum.

Die Tötung der Versuchs- und Kontrolltiere erfolgte in Äthernarkose. Zwischen Beendigung des Versuches und Tötung lag bei den Kammertieren nicht mehr als 1 Std. Vor Beginn des Versuches wurde von Untersuchungs- und Kontrolltieren aus dem retrobulbären Venenplexus nach der Methode von Pettit (1913) Blut entnommen. Es wurden Hämoglobin, Erythrocytenzahl, Leukocytenzahl und Hämatokrit bestimmt. Die gleichen Blutwerte wurden unmittelbar vor der Tötung der Tiere ermittelt.

Die Tiere wurden vollständig seziiert und die Carotisgabel auf der rechten und linken Seite entnommen und in Formalin fixiert. Das Gewebe aus dem Carotisbereich wurde in Paraffin eingebettet, in Serie vollständig aufgeschnitten und nach Elastica van Gieson gefärbt.

Die Auswertung und histometrische Vermessung der Schnitte erfolgte in einem Visopan-Mikroskop (Reichert). Über die Fresnellinse des Mikroskopes wurde ein Raster gelegt, das in Quadrate mit einer Kantenlänge von 5 mm unterteilt war. Die Untersuchung erfolgte bei 125facher Vergrößerung. Es wurde jeweils die Zahl der Quadrate, die auf die Fläche des projizierten Glomus entfielen, gezählt. Dabei wurden nicht vollständig ausgefüllte Quadrate untereinander ergänzt. Ausgezählt wurde jeweils die Gesamtzahl der Quadrate eines Glomus. Die Flächeninhalte wurden dann addiert und ergaben multipliziert mit der Dicke der Schnitte von etwa 6 µm angenähert das Volumen der Glomera. Es wurden jeweils die Glomera der rechten und linken Seite addiert und das Gesamtvolumen der Carotiskörperchen der Versuchs- und Kontrolltiere statistisch nach dem *t*-Test miteinander verglichen.

Die Gewebsanteile der einzelnen Glomera wurden mit dem Integrationsmikroskop Leitz vermessen. Hierbei wurden gesondert aufgezeichnet: a) die intraglomerulären Capillaren zusammen mit dem sog. Randsinus, b) die Zellen vom Typ I und Typ II, c) das intraglomeruläre Bindegewebe ausschließlich der bindegewebigen Glomuskapsel sowie d) Nerven und größere Gefäße. Die hier gefundenen Werte wurden ebenfalls für rechte und linke Seite addiert. Die Werte der Versuchs- und Kontrolltiere wurden statistisch miteinander verglichen.

¹ Wir danken dem Deutschen Wetterdienst, Wetteramt Essen, für die Überlassung dieser Daten.

Untersuchungsbefunde

Bei Beendigung des Versuches zeigten alle Tiere eine ausgeprägte Cyanose. Diese äußerte sich in Blauverfärbung der Pfoten, des Schwanzes sowie in dunkel-roten, etwas prominenten Augen. Das Fell erschien struppig.

Die Zunahme des Körpergewichtes bei den Kammertieren betrug im Mittel 8 g, bei den Kontrollen 33 g. Die Größenzunahme der Kammertiere war geringer.

a) Blutwerte

Die Ausgangswerte für das Hämoglobin betrugen bei Versuchs- und Kontrolltieren im Mittel 16,4 g/100 ml, der Hämatokrit 47 %, die Zahl der weißen Blutzellen 5800/mm³ und die der Erythrocyten 8,8 Mill. Die Blutbefunde der Kontrolltiere waren bei Beendigung des Versuches im wesentlichen unverändert. Die Kammertiere zeigten dagegen eine mittlere Erythrocytenzahl von 11,8 Mill./mm³, ein Hämoglobin von 27,3 g/100 ml und ein Hämatokrit von 81 % bei einem Absinken der Leukocyten auf 2700/mm³.

Bei der *Sektion* zeigten die Versuchstiere eine sehr starke Blutfülle aller Organe. Das Herz war gegenüber den Kontrolltieren erheblich vergrößert und zeigte eine Gewichtszunahme von im Mittel 0,62 g auf 1,25 g entsprechend etwa 100 %. Die Milz der Kammertiere war ebenfalls sehr stark vergrößert. Die Gewichtszunahme gegenüber den Kontrolltieren betrug im Mittel 130 %.

Die *Carotiskörperchen* waren weder bei den Kontroll- noch bei den Versuchstieren mit Sicherheit makroskopisch zu erkennen.

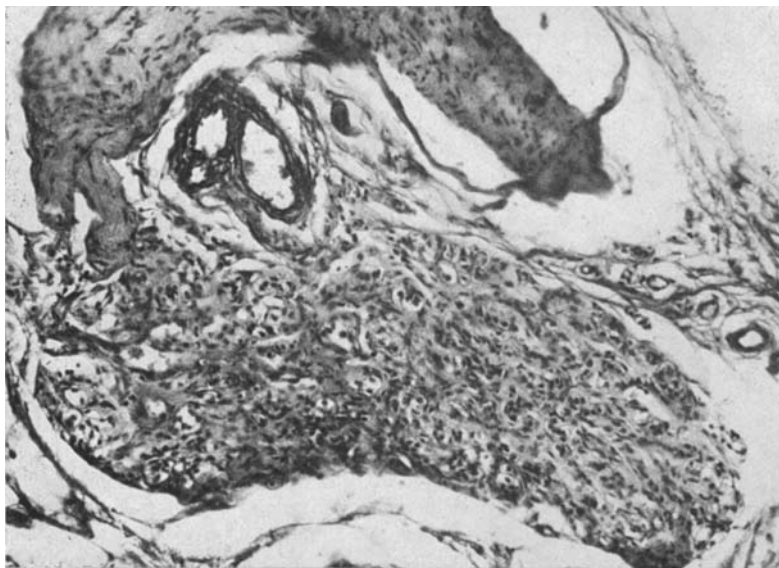


Abb. 3. a Glomus caroticum eines Kontrolltieres (EvG 80 ×). b Anschnitt Glomus caroticum Ratte 7500 m mit stark erweiterten Gefäßen (EvG 125 ×). c Dilatiertes Capillarsystem mit in die Lichtung ragenden Glomuszellgruppen (EvG 200 ×)

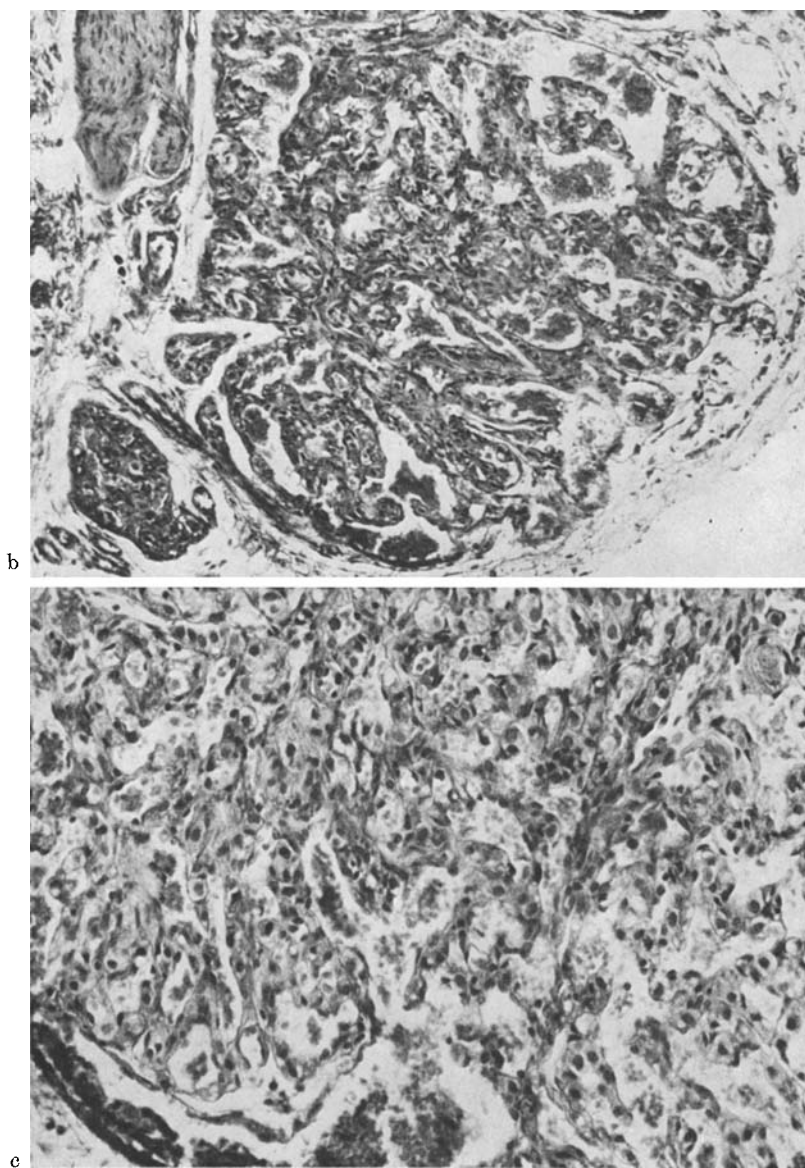


Abb. 3b und c

b) Histologische Befunde

Das Glomus caroticum der Kontrolltiere zeigt einen den übrigen Säugern entsprechenden Aufbau (Niedorf, 1970). Das Körperchen ist einlappig, von einer zarten Bindegewebskapsel umgeben und läßt zuführende und abführende Gefäße sowie eine Nervenversorgung erkennen (Abb. 3a). Intraglomerulär finden sich neben zartwandigen Gefäßen die typischen Typ I- oder Hauptzellen mit gleichförmigen, locker strukturierten, runden bis ovalen Kernen und einem teils fein-

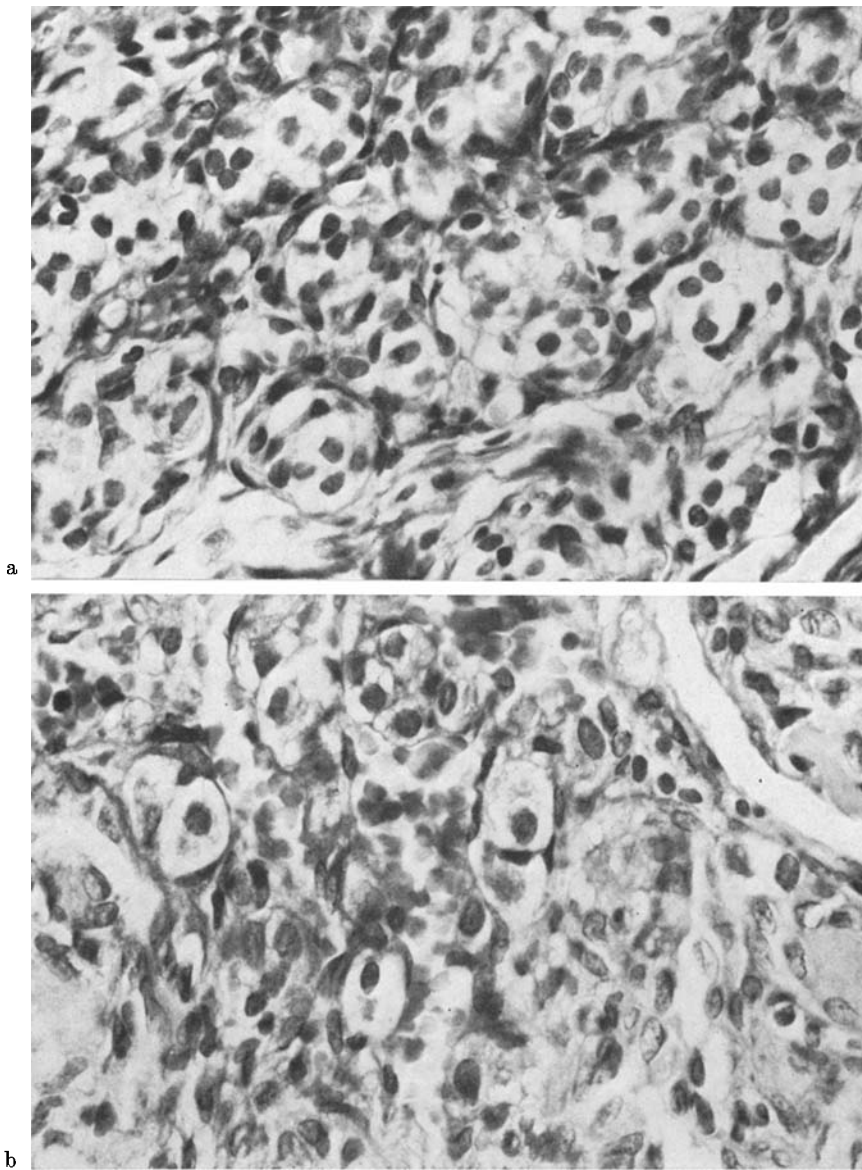
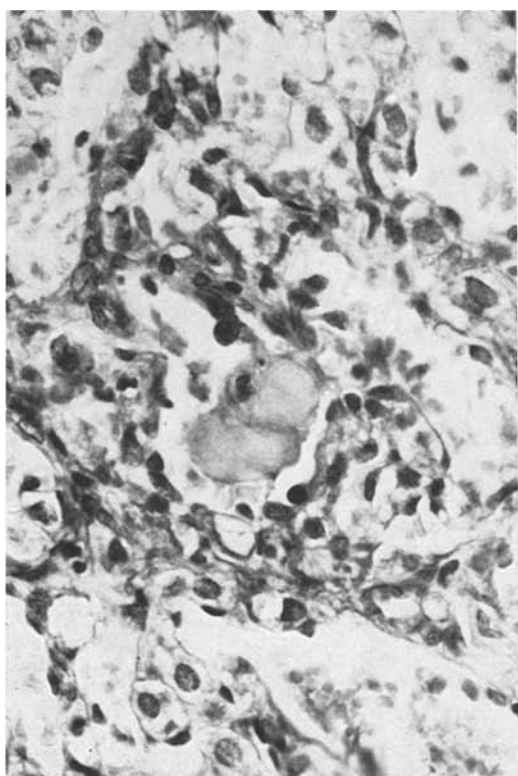
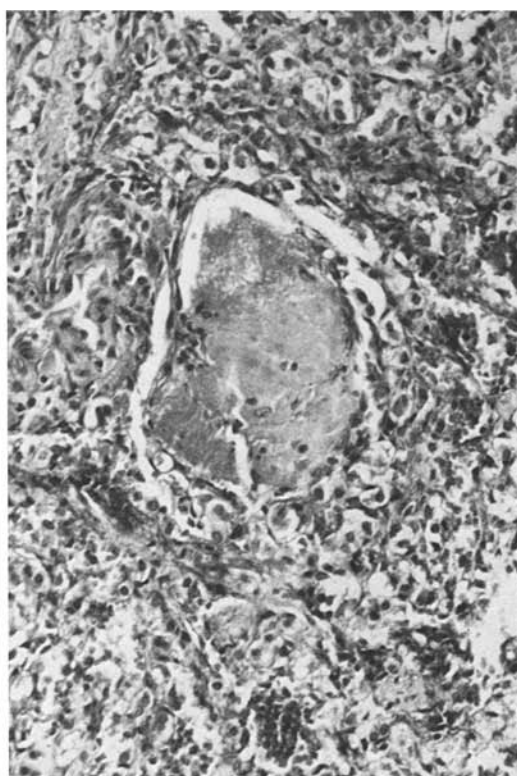


Abb. 4. a Ratte 7500 m, große, gruppenförmig angeordnete, von sustentakulären Zellen umgebene Hauptzellen (EvG 500 \times). b Ratte 7500 m, sehr große, helle Hauptzellen (EvG 500 \times)

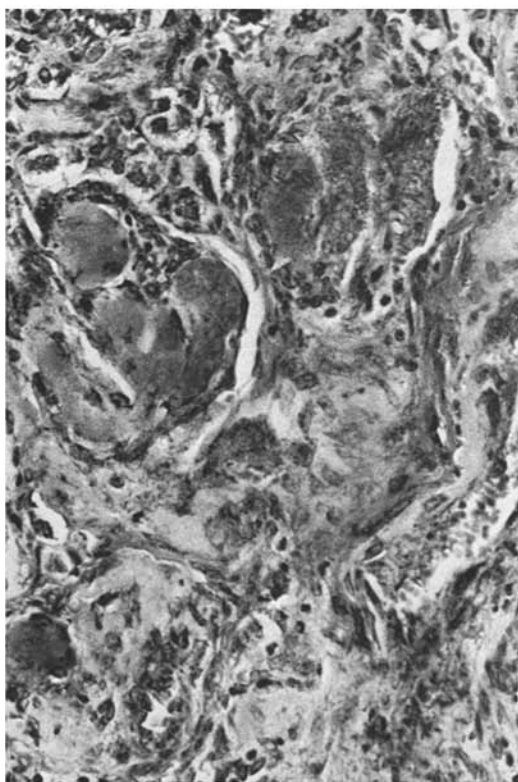
Abb. 5. Glomus caroticum höhenadaptierter Ratten (14 Tage 7500 m). a Kleine, intracapilläre Thromben mit Kernrest (EvG 500 \times). b Größere, teils intracapilläre Hyalinisierung mit Kernresten von Hauptzellen (EvG 200 \times). c Intraglomeruläre Hyalinisierungen mit anhaftenden Plättchenaggregaten (PTAH 310 \times). d Weitgehend vernarbtes Glomus mit einigen sinusoidalen Gefäßen (EvG 80 \times). Abb. 5 a—d verkleinert auf $\frac{8}{9}$



a



b



c



d

Abb. 5 a—d

granulären, teils etwas schaumigen Cytoplasma. Dazwischen sind immer wieder die schmalen Typ II- oder sustentakulären Zellen mit dunklen Kernen zu erkennen. Zwischen den cellulären Elementen finden sich darüber hinaus wechselnd weite Gefäße, Bindegewebsfaserzüge und Nerven.

Im *histologischen Bild* zeigen die Glomera der Versuchstiere verglichen mit den Kontrollen eine erhebliche Größenzunahme (Abb. 3b). Insbesondere die Capillaren der Glomera sind sehr stark entfaltet und sinusoidal erweitert. Prominent sind die randständigen Gefäße, die normalerweise kaum zu erkennen sind. Oft ragen in die Gefäße fingerartig Gruppen von oft großen Hauptzellen (Abb. 3c). Ihr Cytoplasma ist meist sehr locker, vakuolig (Abb. 4a) und die Kerne gleichmäßig und oft zentral gelegen (Abb. 4b). Die Bindegewebsfasern zwischen den Hauptzellen sind zart. Der feinlobuläre Aufbau ist nur noch gelegentlich erkennbar. Immer wieder finden sich in den Glomera Hyalinisierungen (Abb. 5a u. b), die hier und da in den Randpartien noch Plättchenansammlungen erkennen lassen (Abb. 5c). Diese Hyalinisierungen liegen hauptsächlich intracapillär und reichen nur gelegentlich mit Fortsätzen zwischen die Hauptzellkomplexe. Die Menge der Hyalinisierungen schwankt sehr stark. In einigen Glomera finden sich nur kleine Gruppen, in anderen liegen große hyalinisierte Gebiete dicht beieinander, und das Glomus erscheint vernarbt (Abb. 5d). In den Hyalinisierungen finden sich gelegentlich Reste untergegangener Hauptzellen. Bei den stark vergrößerten Glomera treten die Typ II- oder sustentakulären Zellen ganz in den Hintergrund. Hier und da ist zu erkennen, daß einige dieser Zellen Gruppen von meist zwei oder drei, manchmal auch vier Hauptzellen mit ihren Fortsätzen umfassen (Abb. 4a u. b). Die aus der Carotis interna im Bereich der Carotidgabel entspringende Glomusarterie zeigt an ihrer Abgangsstelle bei mehreren Versuchstieren dem Blutsrom entgegengerichtete klappenartige Gebilde. Diese bestehen aus einigen Intimazellen und elastischen Fasern. Gelegentlich wurden auch an der Abgangsstelle polsterartige, in das Lumen ragende elastische Verdickungen gefunden (Abb. 6).

Die gemessenen Volumina der Carotiskörperchen — rechte und linke Seite addiert — reichen je Kontrolltier von $24,3 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ bis $47,7 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ mit einem Mittelwert von $32,8 \times 10^6 \mu\text{m}^3$. Bei den Versuchstieren dagegen lagen die Werte zwischen $123,4 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ und $302,6 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ bei einem Mittel von $194,5 \times 10^6 \mu\text{m}^3$.

Das Volumen der Capillaren schwankte bei den Kontrolltieren zwischen $8,7 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ und $3,3 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ mit einem Mittelwert von $5,4 \times 10^6 \mu\text{m}^3$. Die entsprechenden Werte der Versuchstiere betrugen $44,7 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ und $128,9 \times 10^6 \mu\text{m}^3$, das Mittel $75,5 \times 10^6 \mu\text{m}^3$.

Bei den Typ I- und Typ II-Zellen stieg das Volumen im Mittel von $18,4 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ mit einem unteren Wert von $13,1 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ und einem oberen von $26,2 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ auf $78,9 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ bei $58,2 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ und $108,3 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ als unterem und oberem Wert.

Die mittleren intraglomerulären Bindegewebsgehalte waren bei den Kontrolltieren $7,6 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ (Grenzwerte: $4,0 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ und $12,8 \times 10^6 \mu\text{m}^3$) gegenüber $24,5 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ (Grenzwerte: $15,9 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ und $31,4 \times 10^6 \mu\text{m}^3$) bei den Kammertieren.

An Nerven und großen Gefäßen wurden bei den Kontroll- im Mittel $1,4 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ und bei den Versuchstieren $5,6 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ gemessen. Darüber hinaus wurden nur bei den Versuchstieren Hyalinisierungen gefunden. Diese betrugen im Mittel $9,8 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ mit einer Schwankungsbreite von $1,6 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ bis $34,0 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ (Tabelle 1).

In Prozentzahlen ausgedrückt ist die Gesamtgröße der Glomera um etwa 600% gestiegen. Die Vergrößerung des Capillarovolumens beträgt 1400%, des Zell-

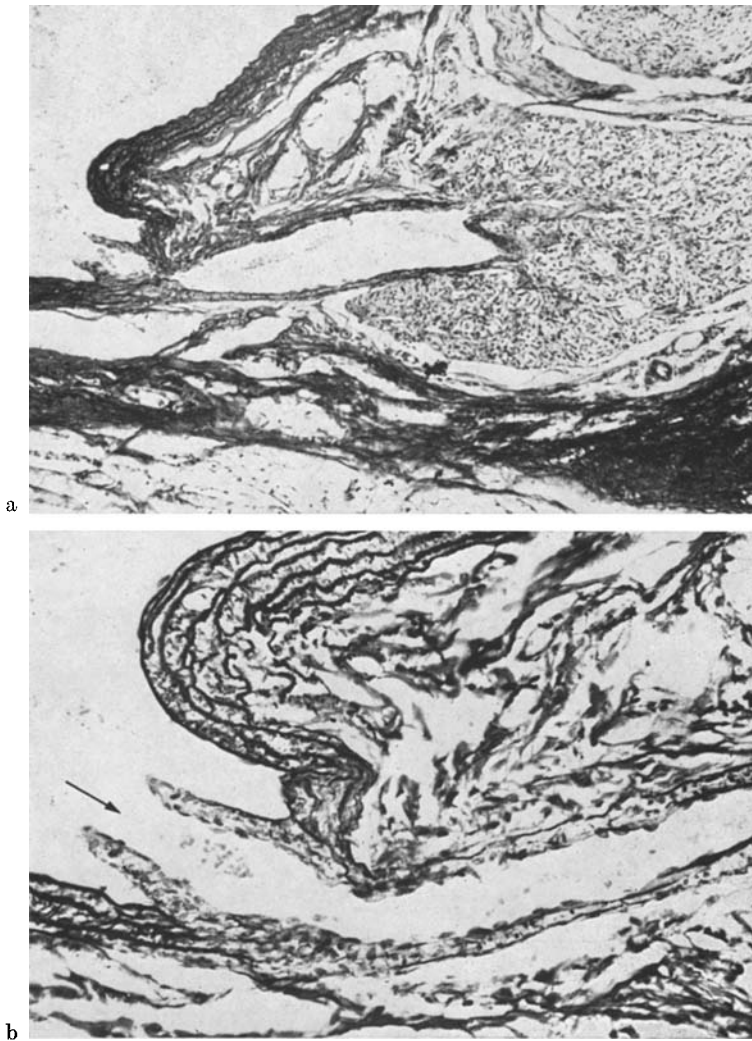


Abb. 6. Höhenadaptierte Ratte (7500 m). a Glomus caroticum mit aus der Arteria carotis interna abgehender Arterie (EvG 80 \times). b Abgangsstelle der Glomusarterie mit klappenartiger Struktur (EvG 200 \times)

volumens 400%, des Bindegewebsvolumens 300% und des Volumens an Nerven und Gefäßen 200%.

Vergleicht man die einzelnen Bauelemente der Glomera, so ergibt sich eine Reduktion des Zellenanteiles (Typ I- und Typ II-Zellen) von 56,2% bei den Kontrolltieren auf 42,1% bei den Versuchstieren. Die Capillaren jedoch steigen von einem Volumenanteil von 16,2% auf 37,6% (Tabelle 2). Die gefundenen Volumenveränderungen sind statistisch signifikant bis auf die Werte für Nerven und große Gefäße.

Tabelle 1. Gemessene absolute Größe und Volumenanteile der Carotiskörperchen (rechts und links addiert)
Kontrolltiere

Nr.	Volumen $\times 10^6 \mu\text{m}^3$	Zellen $\times 10^6 \mu\text{m}^3$	Capillaren $\times 10^6 \mu\text{m}^3$	Binde- gewebe $\times 10^6 \mu\text{m}^3$	Nerven + große Gefäße $\times 10^6 \mu\text{m}^3$
93	47,7	26,2	8,7	12,8	—
95	35,1	21,0	6,6	7,3	—
28	34,4	17,9	5,3	8,7	2,3
89	29,3	17,6	3,8	7,9	—
30	25,8	14,3	4,6	4,6	2,3
97	24,3	13,1	3,3	4,0	3,7
\bar{x}	32,8	18,4	5,4	7,6	1,4
\bar{s}	$\pm 3,49$	$\pm 1,95$	$\pm 0,81$	$\pm 1,29$	$\pm 0,65$

Versuchstiere

Nr.	Volumen $\times 10^6 \mu\text{m}^3$	Zellen $\times 10^6 \mu\text{m}^3$	Capillaren $\times 10^6 \mu\text{m}^3$	Binde- gewebe $\times 10^6 \mu\text{m}^3$	Nerven + große Gefäße $\times 10^6 \mu\text{m}^3$	Hyalini- sierungen $\times 10^6 \mu\text{m}^3$
55	302,6	108,3	128,9	31,4	11,1	22,5
73	279,8	100,5	104,0	30,0	11,3	34,0
69	264,2	90,2	111,0	45,0	—	18,0
61	238,3	94,0	102,8	30,6	6,7	4,3
63	222,9	92,3	88,7	20,3	8,2	15,2
57	194,5	77,2	82,6	23,0	2,5	9,3
59	172,6	76,4	68,2	21,4	3,3	5,8
99	138,2	56,9	53,7	24,5	—	3,0
79	134,6	67,6	41,2	15,0	8,4	2,4
81	132,3	64,8	38,3	20,0	7,0	2,3
87	129,8	59,9	42,2	16,9	6,1	4,7
51	123,4	58,2	44,7	15,9	2,8	1,6
\bar{x}	194,5	78,9	75,5	24,5	5,6	10,2
\bar{s}	$\pm 18,86$	$\pm 5,13$	$\pm 9,15$	$\pm 2,47$	$\pm 1,12$	$\pm 2,94$

Diskussion

Für die gewählte Versuchsanordnung sind, wie zahlreiche Vorversuche gezeigt haben, eine Reihe von Voraussetzungen zu beachten. Die Versuchstiere müssen gesund und insbesondere frei von respiratorischen Erkrankungen sein. Das Volumen der Kammer und die Luftumwälzung müssen ausreichend, Be- und Entlüftung zugfrei sein. Die Temperatur in der Kammer sollte zwischen 22 und 24° C liegen und die Luftfeuchtigkeit im Mittel 60% nicht überschreiten. Unter diesen Voraussetzungen können Wistar-Ratten schrittweise ohne Komplikationen bis auf eine simulierte Höhe von 7000 m gebracht werden. Im vorliegenden Falle haben wir den Versuch in einer Höhe von 4000 m begonnen, da dieser anfängliche, über Stunden vollzogene Aufstieg von den Tieren ohne Schwierigkeiten ertragen wird. Erst oberhalb einer simulierten Höhe von 7000 m kommt es zu einem

Tabelle 2. Die unterschiedlichen Anteile der Carotiskörperchen in Relation zur Gesamtgröße (rechts und links addiert)

Kontrolltiere					
Nr.	Zellen	Capillaren	Bindegewebe	Nerven + große Gefäße	
	%	%	%	%	
93	55,0	18,3	26,6	—	
95	60,1	18,8	21,1	—	
28	52,5	15,7	25,1	6,4	
89	60,2	12,6	27,1	—	
30	55,7	17,8	17,7	8,8	
97	53,8	13,7	16,8	15,7	
\bar{x}	56,2	16,2	22,4	5,2	
\bar{s}	$\pm 1,32$	$\pm 1,05$	$\pm 1,84$	$\pm 2,62$	
Versuchstiere					
Nr.	Zellen	Capillaren	Bindegewebe	Nerven + große Gefäße	Hyalini- sierungen
	%	%	%	%	%
55	35,8	41,5	10,5	3,8	7,9
73	36,1	36,8	10,6	3,9	12,4
69	34,3	41,7	16,9	—	7,0
61	39,4	43,1	12,8	2,7	1,8
63	40,5	41,5	10,9	3,7	6,8
57	39,8	42,8	11,7	1,2	4,7
59	44,4	39,7	12,4	1,8	3,9
99	42,7	37,5	17,7	—	2,1
79	50,7	30,0	11,7	6,3	1,8
81	48,9	28,9	15,1	5,2	1,7
87	46,0	31,5	12,9	4,7	3,7
51	47,1	35,9	12,9	2,4	1,6
\bar{x}	42,1	37,6	13,0	3,0	4,6
\bar{s}	$\pm 1,55$	$\pm 1,46$	$\pm 0,68$	$\pm 0,57$	$\pm 0,96$
t	5,85	9,64	5,87	1,10	
Signifikanz	+	+	+	—	
α	<0,001	<0,001	<0,001	$\geq 0,10$	

nennenswerten Verlust an Tieren. Diese zeigen als Todesursache ein Herzversagen bei muskulärer Hypertrophie und Dilatation sowie gelegentlich Pleuraergüssen.

Im Versuchssystem wurden die Höhenangaben über ein in Torr geeichtetes Barometer gemessen, wobei die täglichen Luftdruckschwankungen außerachtgelassen wurden. Wenn man davon ausgeht, daß diese zwischen 747,5 und 769,8 Torr schwankten, so bedingt dies eine Höhendifferenz von 250 m, für die wir keine Korrektur durchgeführt haben.

Besonderen Wert haben wir darauf gelegt, die Tiere in der Kammer keinem stärkeren Luftdruckunterschied auszusetzen außer bei Beendigung des Versuches. Die Tatsache, daß aus technischen Gründen nicht alle Tiere gleichzeitig, sondern innerhalb eines Zeitraumes von 14 Tagen aus der Kammer genommen und untersucht wurden, hat auf das Untersuchungsergebnis keinen Einfluß gehabt.

Der bei den Versuchstieren gemessene Anstieg der Erythrocyten ist als typische Anpassungsfolge an den Sauerstoffmangel bei erniedrigtem barometrischem Luftdruck anzusehen (Bert, 1878; Keul, Nöcker und Reindell, 1970). Gleichzeitig tritt eine Vermehrung des Hämoglobingehaltes, in unserem Falle von 65%, auf. Für die beobachtete erhebliche Reduzierung der Leukocytenzahl von 5800 auf 2700/mm³ bei den Versuchstieren kommen wahrscheinlich zwei Faktoren in Frage. Einmal kann bei etwa gleichbleibender Leukocytenzahl sich die zirkulierende Blutmenge vermehrt haben, zum anderen ist es jedoch auch möglich, daß durch die erheblich gesteigerte, histologisch zu belegende, medulläre Erythropoese es zu einer kompetitiven Markhemmung gekommen ist.

Die Gewichtszunahme und das Größenwachstum der Versuchstiere bleiben bei ausreichendem Nahrungsangebot hinter dem der Kontrollen zurück, ähnlich wie es Entwicklungsbeobachtungen von Menschen im Hochland von Peru (Baker, 1969) gezeigt haben. Die Zunahme des Herzgewichtes, die bei den adaptierten Tieren im Mittel 100% betrug, geht vorwiegend zu Lasten des rechten Ventrikels. Sie ist als Ausdruck einer erschwerten Lungendurchblutung und eines gesteigerten Blutvolumens anzusehen.

Der histometrische Vergleich der Glomera der Versuchs- und Kontrolltiere zeigt zunächst eine Vergrößerung des Volumens der Carotiskörperchen um etwa das Sechsfache bei den adaptierten Tieren. Die Vermehrung geht im wesentlichen auf eine Dilatation des Capillarbettes zurück. Das Glomus bekommt ein hämangiommähnliches Aussehen, und wechselnd breite Septen enthalten die Strukturelemente des Chemoreceptors. Insbesondere wird auch ein sinusartiges Randgefäß augenfällig, das beim Normaltier nicht in Erscheinung tritt.

Der Anteil der Haupt- und sustentakulären Zellen beträgt bei den Versuchstieren 42,1% des Gesamtvolumens, bei den Normaltieren 56,2%. Dies bedeutet eine relative Verminderung, jedoch in absoluten Zahlen ($78,9 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ gegenüber $18,4 \times 10^6 \mu\text{m}^3$) eine Vermehrung der Glomuszellen um das Vierfache. Mit der angewandten Methode war eine sinnvolle histometrische Differenzierung zwischen Typ I- und Typ II-Zellen nicht möglich. Als Glomuszellen wurden beide Elemente gemeinsam gewertet, wobei zu berücksichtigen ist, daß im histologischen Bild auch bei stärkerer Vergrößerung die sustentakulären Zellen gegenüber den prominenten Hauptzellen stark zurücktreten. Die absolute Volumenzunahme der Zellbestandteile der Glomera ist überwiegend auf die Hauptzellen zurückzuführen.

Die Hauptzellen der Versuchstiere sind histologisch, verglichen mit den Kontrollen, groß und haben meist ein helles, vakuolenreiches Cytoplasma. Hierbei handelt es sich z. T. um eine Hypertrophie, möglicherweise kommt es aber auch zu einer numerischen Vermehrung. Mitosen, wie sie Langer (1952) beobachtet hat, wurden jedoch nicht gesehen. Einzelne oder Gruppen von Hauptzellen ragen gelegentlich knopfartig in die Lichtungen der erweiterten Capillaren hinein und lassen z. T. umschließende sustentakuläre Elemente erkennen. Die Aufhellung und auch die Vergrößerung sind als direkte Folge des O₂-Mangels bei Erniedrigung des barometrischen Luftdruckes anzusehen. Entsprechende Beobachtungen bei Kurzzeitversuchen liegen von Hollinshead (1945) bei Mäusen und von Blümcke u. Mitarb. sowie Hoffmann u. Mitarb. (1958) an Ratten vor. Ganz ähnliche Veränderungen beobachtete Langer u. a. (1952) nach Leuchtgaseinwirkung am Carotislglomus der Katze. Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben

gezeigt, daß eine erniedrigte O_2 -Spannung zur Degranulation der funktionellen Elemente des Glomus unter Ausschleusung der Catecholamine führt (Szanto, 1972; Helpap, 1968; Blümcke u. Mitarb., 1967). Die in unserem Falle beobachtete lichtmikroskopische Aufhellung der Hauptzellen dürfte daher auf eine weitgehende Verarmung an Catecholaminen zurückzuführen sein. Orientierende elektronenmikroskopische Befunde haben dies bestätigt (Blessing u. Wolff) und stehen mit Befunden von Edwards u. Mitarb. (1972) in Einklang.

Die in allen Glomera mehr oder weniger ausgeprägten Hyalinisierungen entstehen offenbar primär intracapillär. In weiter fortgeschrittenen Stadien führen sie zu flächenhaften Vernarbungen der Glomera. Sie können von Mikrothromben, die im wesentlichen aus Plättchenaggregaten aufgebaut sind, abgeleitet werden. Als auslösende Ursache für ihr Entstehen kommt neben einem Endothelschaden durch Untergang einer darunterliegenden erschöpften Hauptzelle wahrscheinlich auch die erhöhte Viskosität des Blutes und eine mögliche Strömungsverlangsamung in den stark dilatierten Capillaren in Frage. Wieweit eine Vermehrung intraglomerulärer Mastzellen (Mönckeberg, 1905; Marchand, 1952; Paunz, 1923; White, 1935; Langer, 1952) bei den adaptierten Tieren mit dem Gerinnungsgeschehen in Zusammenhang steht, vermögen wir nicht zu sagen. Untersuchungen über das Gerinnungssystem höhenadaptierter Tiere stehen noch aus (Brüster u. Mitarb., in Vorbereitung).

Aus der weitgehenden Erschöpfung der Hauptzellen der Glomera und der ausgedehnten Vernarbung der Carotiskörperchen der höhenadaptierten Tiere kann man auf eine erhebliche Funktionsbeeinträchtigung bzw. einen Ausfall des O_2 -Receptors des Blutes schließen, auf die auch physiologische Experimente von Barer u. Mitarb. (1972) an höhenadaptierten Ratten hindeuten. Die Regulation der Respiration kann bei den Tieren nur noch über das zentrale Atemzentrum erfolgen, und somit besteht eine erhöhte Gefährdung einer akuten Atemlähmung bei erniedrigtem barometrischem Luftdruck. Die jetzt beobachteten histologischen Veränderungen mit den erheblichen Vernarbungen deuten darauf hin, daß es sich um einen Spätzustand der Höhenadaptation handelt, dem wahrscheinlich eine noch stärkere Zellvermehrung und eine Leistungssteigerung der Glomusfunktion vorausgegangen ist.

Die bei unseren Versuchstieren wiederholt am Abgang der Glomusarterie aus der Carotis gefundenen polster- und klappenartigen Strukturen bestehen aus elastischen Fasern und einzelnen Intimazellen. Zu der Funktion dieser Strukturen können wir nur eine Vermutung äußern. Diese dem Blutstrom entgegengerichteten Elemente haben möglicherweise eine druckmindernde Aufgabe. Glomuszellähnliche Elemente, wie sie von Heath u. Mitarb. (1971) und Edwards u. Mitarb. (1972) im Verlauf der Glomusarterie des Menschen gesehen wurden, haben wir im Bereich der Klappen nicht gesehen.

Literatur

- Arias-Stella, J.: Human carotid body at high altitudes. *Amer. J. Path.* **55**, 82a—83a (1969).
 Baker, P. T.: Human adaption to high altitude. *Science* **163**, 1149—1156 (1969).
 Barer, G. R., Edwards, C., Jolly, A. I.: Changes in the ventilatory response to hypoxia and in carotid body size in chronically hypoxic rats. *J. Physiol. (Lond.)* **221**, 27P—28P (1972).
 Bert, P.: *La pression barometrique*. Paris: Masson 1878.

- Blessing, M. H., Wolff, H.: The carotid bodies at simulated high altitude. *Path. et Microbiol.* (Basel) (im Druck).
- Blümcke, S., Rode, J., Niedorf, H. R.: The carotid body after oxygen deficiency. *Z. Zellforsch.* **80**, 52—77 (1967).
- Brüster, H., Blessing, M. H., Elert, O.: Änderungen des Blutgerinnungspotentials der Ratte bei der Höhenanpassung. In Vorbereitung.
- Edwards, C., Heath, D., Harris, P.: The carotid body in myocardial hypertrophy and pulmonary emphysema. *J. Path.* **101**, P2—3 (1970).
- Edwards, C., Heath, D., Harris, P.: The carotid body in emphysema and left ventricular hypertrophy. *J. Path.* **104**, 1—13 (1971).
- Edwards, C., Heath, D., Harris, P.: Ultrastructure of the carotid body in high-altitude guinea pigs. *J. Path.* **107**, 131—136 (1972).
- Edwards, C., Heath, D., Harris, P., Castillo, Y., Krüger, H., Arias-Stella, J.: The carotid body in animals at high altitude. *J. Path.* **104**, 231—238 (1971).
- Heath, D., Edwards, C.: The glomic arteries. *Cardiovasc. Res.* **5**, 303—312 (1971).
- Heath, D., Edwards, C., Harris, P.: Post-mortem size and structure of the human carotid body. *Thorax* **25**, 129—140 (1970).
- Helpap, B.: Untersuchungen über den Einfluß pulmonaler und cerebraler Atemstörungen auf das Zellmuster der Carotiskörperchen beim Menschen. *Virchows Arch. Abt. A.* **344**, 172—180 (1968).
- Hoffmann, H., Birrell, J. H. W.: The carotid body in normal and anoxic states: an electron microscopic study. *Acta anat. (Basel)* **32**, 297—311 (1958).
- Hollinshead, W. H.: Effects of anoxia upon carotid body morphology. *Anat. Rec.* **92**, 255—261 (1945).
- Keul, J., Nöcker, J., Reindell, H.: Veränderungen des roten Blutbildes im Hochland. *Med. Welt* **21**, 941—943 (1970).
- Langer, E.: Beiträge zur Orthologie und Pathologie des Glomus caroticum. *Beitr. path. Anat.* **112**, 251—288 (1952).
- Marchand: zit. bei Langer.
- Mönckeberg, J. G.: Die Tumoren der Glandula carotica. *Beitr. path. Anat.* **38**, 1—66 (1905).
- Niedorf, H. R.: Die normale und pathologische Anatomie des Glomus caroticum. *Med. Welt* **21**, 251—257 (1970).
- Paunz, L.: Pathologisch-anatomische Veränderungen der Carotisdrüse. *Virchows Arch. path. Anat.* **241**, 76—115 (1923).
- Pettit, A.: Procédé simple pour prélever du sang chez les petits rongeur. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **74**, 11—12 (1913).
- Szanto, P. B.: Nonchromaffin Paraganglioma. *Internat. Surg.* **57**, 236—240 (1972).
- White, E. G.: Die Struktur des Glomus caroticum, seine Pathologie und Physiologie und seine Beziehung zum Nervensystem. *Beitr. path. Anat.* **96**, 177—227 (1935).

Prof. Dr. M. H. Blessing
Pathologisches Institut
der Universität
D-4000 Düsseldorf, Moorenstr. 5
Bundesrepublik Deutschland