

keinen Einfluß auf Wurfzahl, Embryogewicht und -länge. Dagegen fanden wir bei mehrmaliger Applikation in der embryonalen bis fetalen Entwicklungsphase (12. bis 16. Tag) neben einer Verminderung der Zahl und des Gewichts der Embryonen eine Vermehrung der Resorptionen (s. Tabelle, Gruppe E bis G). Während bei den Gruppen A, B, E und F der Anteil männlicher Feten annähernd denen unbehandelter Kontrollen (= 45,3%) entsprach, weicht die Gruppe G mit 71,9% erheblich ab.

Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, Jena, der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. H. KNÖLL) und der Universitätsfrauenklinik, Jena (Direktor: Prof. Dr. med. habil. W. MÖBIUS)

H. HEINECKE und G. SCHÜSSLING

Eingegangen am 19. Oktober 1964

¹⁾ MEY, R.: Ätiologie und Pathogenese der Abortiveier. Veröfentl. morph. Pathol. H. 63. Stuttgart: Gustav Fischer 1961. — ²⁾ OVERZIER, C.: III. Symposium d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie, S. 58–81. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — ³⁾ HEINECKE, H., G. SCHÜSSLING u. A. FUCHS: Z. Versuchstierk. 1, 107 (1961/62).

Eine kennzeichnende Veränderung des spezifischen Harngewichtes gegen Ende der Gravidität

Das spezifische Gewicht des Harnes, das ein Maß für die Konzentration der gelösten Stoffe ist, steht im umgekehrten Verhältnis zur ausgeschiedenen Harnmenge. Unter normalen Stoffwechselbedingungen ist somit der Nachtharn spezifisch schwerer als der Tagesharn, weil während der Nacht weniger Harn gebildet wird als am Tage¹⁾. Auch bei einer trächtigen Hündin war der Mittagsharn zunächst noch spezifisch leichter als der Nachtharn (z. B. mittags 1,024, morgens 1,032). Am

Tabelle. Beginn und Dauer des gegensinnigen Verhältnisses der spez. Gew., angegeben in Tagen vor dem Geburtstermin. (Meerschweinchen Nr. 1 und Haushund Nr. 1 waren scheinträchtig)

	Art											
	Ratten		Meersch.		Kaninchen		Haushunde		Menschen			
	1	2	1	2	1	2	1	2	3	4		
Beginn	5	8	—	9	8	8	—	6	9	8	14	17
Dauer	3	5	—	3	4	4	—	4	3	6	7	9
Wieder normal.	2	3	—	6	4	4	—	3	3	4	7	8
Mittlere Tragzeit in Tagen . .	21		63		31		62		280			

10. Tage vor dem Wurftermin kehrte sich jedoch dieses Verhältnis plötzlich um, so daß jetzt der Mittagsharn spezifisch schwerer wurde (z. B. mittags 1,024, morgens 1,014). Vier Tage später stellte sich wieder das normale Verhältnis ein. Wie weitere Untersuchungen an trächtigen Tieren und schwangeren Frauen ergaben, trat diese kennzeichnende Veränderung überall grundsätzlich in der gleichen Weise auf (Tabelle), wobei bei den Ratten, entsprechend der sonstigen Nierentätigkeit dieser nachtaktiven Tiere²⁾, der schon normalerweise leichtere Nachtharn spezifisch schwerer wurde als der Tagesharn. Die Umkehr der spezifischen Gewichte setzte bei den untersuchten Tierarten trotz verschiedener Tragzeiten etwa eine Woche vor dem Wurftermin ein und dauerte rund 4 Tage. Auch die beim Menschen gewonnenen Ergebnisse weichen in Anbetracht der weit längeren Tragzeit hiervon nicht wesentlich ab (Tabelle). Der Wechsel der Harngewichte weist somit auf einen bevorstehenden Stoffwechselforgang hin, der für alle Arten gleichermaßen bedeutsam ist.

Ein Vergleich der ermittelten spezifischen Gewichte ergab, daß der Nachtharn in der kritischen Zeit häufig gegenüber den Vortagen erniedrigte Werte aufwies. Der Mittagsharn war also nur relativ schwerer geworden. Wie quantitative Untersuchungen der ausgeschiedenen Harnvolumina und Substanzmengen erbrachten, lag den niedrigen spezifischen Gewichten des Nachtharnes ein um etwa 40% verminderter Stoffgehalt zugrunde, der vermutlich auf einer während der Gravidität schon an sich erhöhten Stickstoffretention beruht³⁾, ⁴⁾. Die zurückgehaltenen Verbindungen kommen sicher in erster Linie dem mütterlichen Organismus zugute, wofür die Beobachtung spricht, daß bei Scheinträchtigkeiten die gleichen Änderungen auftraten wie bei echten Trächtigkeiten.

Die beschriebenen signifikanten Veränderungen der spezifischen Harngewichte müßten beim Menschen eine einfache Festlegung des Geburtstermines ermöglichen, der manchmal nicht leicht ermittelt werden kann, weil sich der Beginn der Schwangerschaft nicht immer genau berechnen läßt. Das spezifische Harngewicht ist mittels eines Urometers leicht zu bestimmen.

Zoologisches Institut der Universität, Bonn

WOLFGANG W. ZÖLLER

Eingegangen am 15. Oktober 1964

¹⁾ METZ, B., u. F. M. MOURS-LAROCHE: Compt. rend. 149, 1026 (1955). — ²⁾ BRUNNER, H., G. KUSCHINSKY, O. MÜNCHOW u. G. PETERS: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 229, 428 (1956). — ³⁾ BOTELLA-LLUSSIA, J.: Arch. Gynäkol. 161, 254 (1936). — ⁴⁾ BEATON, G. H., H. LANGIER, MI HEH RYU u. E. W. MCHENRY: J. Nutrition 54, 291 (1954).

Kapillarvermehrung in der Hirnrinde der Ratte unter chronischem Sauerstoffmangel

Zwischen der Kapillardichte eines Gewebes und seinem Sauerstoffverbrauch besteht ein direkter Zusammenhang. Steigt mit fortschreitender Differenzierung des Gehirns sein Sauerstoffverbrauch, so nimmt auch die Länge des Kapillarnetzes in der Volumeneinheit zu. Wir konnten kürzlich nachweisen, daß beim Menschen von der Geburt bis zur völligen Ausreifung des Gehirns in der Frontalrinde die Länge des Kapillarnetzes pro Volumeneinheit auf das Dreifache des Ausgangswertes zunimmt^{2a)}. Entsprechende Befunde bei Tieren sind aus zahlreichen Untersuchungen bekannt. Man darf annehmen, daß der ständig steigende Sauerstoffbedarf des wachsenden Gehirns diese Kapillarvermehrung bewirkt. Die Art des Wachstumsreizes auf die Kapillaren ist nicht bekannt.

Die Beziehungen zwischen dem Sauerstoffverbrauch des Gewebes und der erforderlichen Kapillardichte bzw. dem zur Sauerstoffversorgung nötigen mittleren Kapillarabstand ergeben sich aus der Kroghschen Diffusionsgleichung anhand der von uns entwickelten Vorstellung des „Gewebskegels“^{2b)}.

Wenn einerseits ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch des Gehirns bei gleichbleibendem arteriellem Sauerstoff-Partialdruck zu einer Neubildung von Kapillaren führt, so läßt sich vermuten, daß andererseits eine Erniedrigung des arteriellen Sauerstoff-Partialdruckes bei gleichbleibendem Sauerstoffbedarf des Gewebes ebenfalls eine Kapillarvermehrung bewirkt. ORTIZ und seine Mitarbeiter sahen in einer durch eine Kapillarvermehrung bewirkten Verkürzung der Diffusionsstrecke für den Sauerstoff die wirksamste Anpassung des Gehirns an einen chronischen Sauerstoffmangel. Ein verstärktes Kapillarwachstum als Folge chronischen Sauerstoffmangels wurde jedoch von humanpathologischer Seite vielfach abgelehnt¹⁾, ⁴⁾, ⁵⁾.

Wir konnten bei der Untersuchung der Kapillardichte in der Frontalrinde von Säuglingen, die nach chronischer arterieller Hypoxie (cyanotische Viten, Myatonia congenita) ad exitum gekommen waren, eine Kapillarvermehrung, in einzelnen Fällen bis auf das Doppelte des altersentsprechenden Wertes nachweisen^{2c)}.

Diese Befunde haben wir in der vorliegenden Untersuchung tierexperimentell nachgeprüft. Dabei interessierte vor allem die Frage, ob die unter Sauerstoffmangel beobachtete Zunahme der Kapillardichte im Gehirn auf das frühe Wachstumsalter beschränkt bleibt oder ob das Gefäßnetz des Gehirns generell auf einen schweren chronischen Sauerstoffmangel mit einer Neubildung von Kapillaren antwortet.

Neben fünf gleichaltrigen, ständig in Normalatmosphäre gehaltenen Tieren untersuchten wir vier Ratten, die 60 Tage in der Unterdruckkammer unter einem Druck von 250 bis 300 Torr, entsprechend einem Sauerstoff-Partialdruck in der Atemluft von 50 bis 60 Torr, gelebt hatten. Nur alle drei Tage befanden sich die Tiere für kurze Zeit zur Reinigung der Käfige und Versorgung mit Futter in normalem Luftdruck. Bei allen neun Ratten handelte es sich um ausgewachsene Tiere mit einem Gewicht um 200 g.

Die in situ formalinfixierten Gehirne aller neun Ratten wurden in einem Arbeitsgang in Celloidin eingebettet und nach der Methode von WILDER⁶⁾ zur Kapillardarstellung gefärbt. Nach der von uns an anderer Stelle³⁾ angegebenen Methode wurde die Zahl der Kapillaranschnitte mit einem Meßokular ausgezählt. Aus der Rinde des vorderen Parietalhirns wurde bei jedem Tier in 100 Okularfeldern (110 μ \times 110 μ) die Kapillarzahl bestimmt.

Die gefundenen Werte sowie die daraus errechneten mittleren Kapillarabstände und die Länge des Kapillarnetzes in einem mm³ bei beiden Gruppen sind in der Tabelle aufgeführt.

Tabelle. Kapillardichte in der Hirnrinde normaler und unter chronischem Sauerstoffmangel lebender Ratten

	Normaltiere	O ₂ -Mangel-Tiere
Gesamtzahl der in je 100 Okularfeldern je Tier gezählten Kapillaren	779 759 762 758 762	1234 1225 1234 1171
Mittelwert	764 ± 8,6	1216 ± 30,4
Mittlerer Kapillarabstand ^{a)} Kapillarnetzlänge ^{b)}	39,8 μ 63,15 cm	31,6 μ 100,25 cm

a) Gemessen von Kapillarachse zu Kapillarachse. — b) pro mm³.

Unberücksichtigt blieb bei diesen vergleichenden Zahlen die im histologischen Schnitt gegenüber dem frischen Gewebe eingetretene Schrumpfung, die sich in beiden Gruppen als gleich großer Fehler auswirkt.

Bei den unter chronischem Sauerstoffmangel gehaltenen Ratten wurde eine Vermehrung der Kapillaren um durchschnittlich 59% des Ausgangswertes gefunden.

Universitätshinderklinik, Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HUNGERLAND), und Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max-Planck-Institut, München (Direktor: Prof. Dr. G. PETERS)

KARL DIEMER und RAINER HENN

Eingegangen am 10. Oktober 1964

¹⁾ BOCHNIK, H. J.: Z. Nervenheilk. 170, 349 (1953). — ²⁾ DIEMER, K.: a) 61. Tagg. Dtsch. Ges. Kinderheilk. Köln 1963; — b) Naturwissenschaften 50, 617 (1963); — c) 62. Tagg. Dtsch. Ges. Kinderheilk. München 1964. — ³⁾ DIEMER, K., u. R. HENN: Biologia neonat. (im Druck). — ⁴⁾ ERBSLÖH, F.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 43/II B, S. 1327. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958. — ⁵⁾ MEESEN, H., u. O. STOCHDORPH: Proc. 1. Internat. Congr. Neuropathol. 3, 469 (1952). — ⁶⁾ WILDER, H. C.: Am. J. Path. 11, 817 (1935).

Über das Aktionspotential von Herzmuskelzellen der Ratte während der Entwicklung

Vorhergegangene Studien¹⁾ hatten gezeigt, daß das Rattenherz während seiner Entwicklung eine typische Chemo-differenzierung durchmacht. Insbesondere nimmt der Glykogenbestand der Arbeitsmuskulatur postembryonal vom Epikard zum Endokard fortschreitend ab, bis er am Ende der

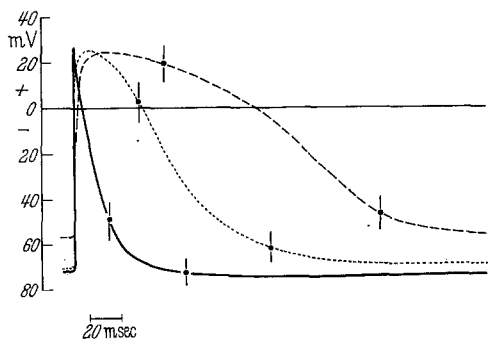


Fig. 1. Aktionspotentiale der Herzmuskelzellen. Näheres im Text

3. Lebenswoche dem erwachsenen Tiere entspricht. Mit der Glykogenabnahme geht schrittweise eine Zunahme der Bernsteinsäuredehydrogenase und Cytochromoxydase der Arbeitsmuskulatur parallel. Gleichzeitig erfolgt die Kapillarisation des Herzmuskels. Wir vermuteten, daß in dieser Zeit auch die Membranen der Herzmuskelzellen Veränderungen erfahren. Um diese Annahme zu unterbauen, haben wir Aktionspotentiale von Herzmuskelzellen verschieden alter Ratten (10 Tage-Embryo, Tiere vom 2., 3., 5., 7., 11., 15., 25., 31. Lebenstag und erwachsene Ratten) abgeleitet mit dem Ziel, Aussagen über die Membranpermeabilität während der Entwicklung machen zu können. Für unsere Untersuchungen verwendeten wir mit 3 mol KCl gefüllte Glaselektroden mit einer etwa 0,5 μ dicken Spitze. Der Widerstand der Elektrode lag zwischen

10 und 20 mΩ. Die Herzen wurden aufgeschnitten und mit der Innenfläche nach oben in einer Kammer aufgespannt, durch die Tyrodelösung (34° C, gesättigt mit 95% O₂ und 5% CO₂) floß. Die Reizfrequenz betrug 180/min. Bei allen Zellfunktionen handelte es sich um subendocardial gelegene Myokardfasern. Die Ergebnisse sind in Fig. 1 zusammengefaßt. Jede Kurve stellt den Mittelwert aus 20 Einzelmessungen dar. An jeweils 2 Stellen haben wir die Trennung eingezeichnet. Im einzelnen ist zu erkennen, daß die Membranpotentiale der Herzmuskelzellen in allen Altersstufen annähernd gleich groß sind. Die Werte liegen etwa zwischen -60 mV und -70 mV. Sehr große Unterschiede bestehen jedoch bezüglich der Schnelligkeit der Depolarisation und der Dauer der Aktionspotentiale. Die Herzmuskelzellen des jüngsten Tieres (10 Tage-Embryo, gestrichelte Kurve) haben die langsamste Depolarisation und das längste Aktionspotential. Mit fortschreitendem Alter wird die Depolarisation schneller und das Aktionspotential kürzer, um beim 31 Tage alten Tier die Verhältnisse des erwachsenen Tieres zu erreichen (ausgezogene Kurve). Die Veränderung der Kurve in Abhängigkeit vom Alter erfolgt kontinuierlich, wie die Untersuchung der Zwischenstadien gezeigt hat. In der Fig. 1 ist die Kurve von Ableitungen aus Herzmuskelzellen einer Ratte vom 5. Tag nach der Geburt zusätzlich eingezeichnet (gepunktete Linie). — Eine Deutung der hier vorgelegten Befunde ist nur in begrenztem Umfange möglich; vor allem können noch keine Aussagen über die Ursachen der beobachteten Erscheinungen gemacht werden. Sicher ist jedoch, daß sich während der Entwicklung bei der Ratte die Membranpermeabilität der Herzmuskelzellen ändert.

Institut für Allgemeine Physiologie der Universität, Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. W. TRAUTWEIN)

ANGELA TOTH*)

Eingegangen am 17. Dezember 1964

*) Stipendiatin der Humboldt-Stiftung.
¹⁾ TOTH, A., u. T. H. SCHIEBLER: II. Internat. Kongr. für Histo- und Cytochemie, S. 135. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964.

Zur Genese der großen cytoplasmatischen Einschlufvakuolen

Bei der experimentellen Durchblutungssperre der Leber werden in den Leberzellen große Cytoplasmavakuolen beobachtet, die rasch auftreten und wieder verschwinden können¹⁾. Analoge Vakuolen wurden nun bei Untersuchungen über die Ultrastruktur der Mäuseleber bei Vergiftungen erneut nachgewiesen und elektronenmikroskopisch untersucht.

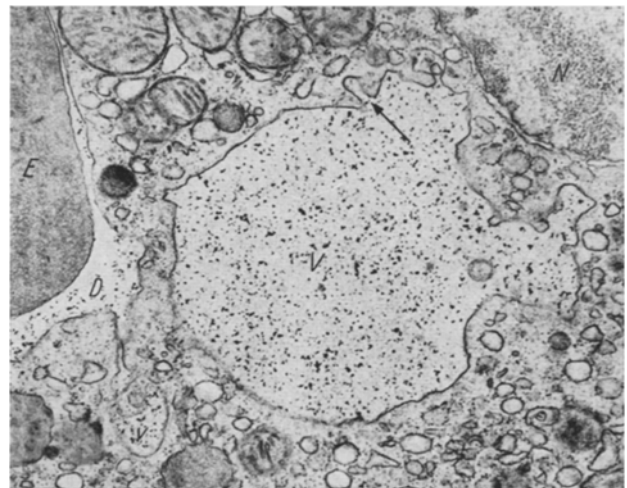


Fig. 1. Der sinusoidnahe Teil einer Leberzelle zeigt eine große (V) und eine kleinere Cytoplasmavacuole (v), die beide zahlreiche Thorotrastpartikeln enthalten. Die gleiche Menge von Thorotrastpartikeln findet sich im Disseschen Raum D, in den ein Erythrocyt E eingedrungen ist. In der Wand der großen Vakuole eine Eindellung (←), wie sie häufig an der sinusoidal gelegenen Zellmembran gefunden wird. N=Kern der Leberzelle. Maus, Leber. 6 Std nach Vergiftung mit 0,2 ml 2% Allylalkohol subcutan und 5 min nach i.v.-Injektion von Thorotrast. Vergr. 22000× (verkleinert)

Methodik: Männliche BUB-Mäuse erhielten Allylalkohol a) intralial (0,02 ml, 100%) oder b) subcutan (0,2 ml, 2%) injiziert oder wurden mit einer intralialen Injektion von c) Tetrachlorkohlenstoff (0,02 ml, 100%) vergiftet. Die Ver-