

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg  
(Direktor: Prof. Dr. P. GEDIGK)

## Licht- und fluoreszenzmikroskopische Befunde am Herzmuskel nach einer akuten, kurzfristigen Coronarinsuffizienz

Von

G. KORB und V. TOTOVIĆ\*

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. Februar 1963)

Während über die Folgen eines Coronarverschlusses auf den Herzmuskel in vielen Punkten Klarheit und Übereinstimmung herrscht, ist das Wissen über die Auswirkungen einer akuten kurzfristigen Coronarinsuffizienz — ohne Eingriffen im Coronarsystem — noch lückenhaft. Derartige Versuche wurden zuerst von BÜCHNER (1, 2) vorgenommen. Er erzeugte eine akute Coronarinsuffizienz durch Blutentnahmen und eine anschließende körperliche Belastung in der Lauftrommel. Dabei wies er nach, daß durch eine Coronarinsuffizienz in bestimmten Teilen des Herzmuskels Nekrosen auftreten können. Ähnliche Ergebnisse erzielte MEESSEN durch einen orthostatischen oder einen durch Histamininjektionen bedingten Kollaps. Da die Versuchstiere auf die genannten Maßnahmen bei gleicher Belastung unterschiedlich reagierten, mußten eine Reihe von Fragen unbeantwortet bleiben.

Seit 1947 ist es bekannt, daß es mit Isuprel (Isoproterenolhydrochlorid) — einem synthetischen Adrenalinderivat — auf medikamentösem Wege gelingt, im Experiment eine schwere Coronarinsuffizienz zu erzeugen (BEZNAK, CHAPPEL u. Mitarb., LANDS u. Mitarb., RONA u. Mitarb.). Da nur von RONA, KAHN und CHAPPEL näher auf den zeitlichen Ablauf der Herzmuskelschädigung eingegangen wird, hielten wir weitere Versuche für lohnenswert. Unser Interesse galt dabei in erster Linie den Frühstadien, dem zeitlichen Ablauf, der Ausdehnung und dem Schicksal nekrobiotischer Herzmuskelveränderungen sowie einem Vergleich dieser Ergebnisse zu Befunden bei experimentellen Herzinfarkten.

Wir verwendeten für unsere Untersuchungen ein anderes Adrenalinderivat, das ALUDRIN<sup>1</sup> (Isoproterenolsulfat = 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-isopropyl-aminoäthanol-sulfat), da diese Substanz leichter als Isuprel erhältlich ist. Beide Substanzen stimmen in ihrer pharmakologischen Eigenschaft weitgehend überein und weisen gegenüber dem Adrenalin einige Besonderheiten auf: Adrenalin kontrahiert die peripheren Gefäße und erzeugt so eine Blutdrucksteigerung; die Coronararterien werden dagegen dilatiert. Außerdem kommt es durch eine direkte Herzwirkung zur Tachykardie und zu einem Anstieg des Schlagvolumens (GEBHARDT, MERZ, MÖLLER). Demgegenüber bewirken Aludrin und Isuprel eine periphere Gefäßdilatation; gleichzeitig kommt es — wie durch Adrenalin — zu einer Steigerung der Herzarbeit, die mit einer direkten Beeinflussung des Sinusknotens erklärt wird (MÖLLER) und ebenfalls zu einer Erweiterung der Coronararterien (LANDS u. Mitarb., RONA, KAHN u. CHAPPEL). Während bei geringen Dosen die Steigerung der Herzleistung die periphere Gefäßdilatation überwindet — ja sogar zur Hypertonie führen kann — (LANDS u. Mitarb.), bewirkt

\* Forschungsstipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung.

<sup>1</sup> Für die Überlassung der Versuchsmengen danken wir der Firma Boehringer-Ingelheim.

jede Überdosierung eine schwere Hypotonie, die in Verbindung mit dem vermehrten  $O_2$ -Bedarf des Herzmuskels (Mehrarbeit) und der Strömungsverlangsamung in den Coronararterien (Dilatation) eine schwere Coronarinsuffizienz entstehen läßt.

### Versuchsanordnung und Methoden

**1. Tierversuche.** Insgesamt wurden die Herzen von 53 Ratten untersucht. Für die Hauptserie wählten wir eine Dosis von 75 mg Aludrin/kg Körpergewicht, gelöst in 1 ml phys. Kochsalzlösung. Die Applikation erfolgte subcutan. Um die Wirkung zu verstärken, erfolgte bei längerer Versuchsdauer nach 8 Std eine 2. Injektion mit 25 mg Aludrin/kg Körpergewicht. Zur Vervollständigung der Befunde gaben wir einigen Tieren geringere Aludrinmengen und variierten außerdem die Dosis und den Zeitpunkt der Zweitinjektion (s. Tabelle). Die Ratten wurden durch Nackenschlag getötet.

Über die Letaldosen von Isuprel — sie dürften auch für Aludrin gelten — liegen folgende Angaben vor:  $LD_{50}$  für Mäuse = 450 mg/kg Körpergewicht (LANDS u. Mitarb.), bzw. 494 mg/kg (DERTINGER u. Mitarb.), für Ratten bei 680 mg/kg (CHAPPEL u. Mitarb., RONA u. Mitarb.).

**2. Histologische Methoden.** Von den Herzen der Versuchstiere wurden sofort nach der Entnahme mit der Messertiefkühlmethode oder im Kryostaten unfixierte Schnitte hergestellt. Neben den üblichen lichtmikroskopischen Färbungen wurden für fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen jeweils Schnitte mit einer wäßrigen Astraphosphin-Lösung (1:1000) und mit einer gepufferten (Michaelis-Puffer,  $pH$  6,7) Acridinorange-Lösung (1:10000) behandelt.

Das Fluoreszenzmikroskop (Ortholux, Fa. Leitz, Wetzlar) war mit einem Hg-Höchst-druckbrenner vom Typ CS 150 (Philips) ausgerüstet; die Filterkombination bestand aus BG 12 und OG 1 Filtern.

Über das fluoreszenzmikroskopische Bild des normalen Herzmuskels wurde bereits an anderer Stelle ausführlich berichtet (KORB und HECHT): Die Muskelfasern weisen nach einer

### Hauptversuche

Tabelle

Zahl der Tiere	Dosis	Zweitinjektion nach	Dosis	Zeit von der 1. Injektion bis Versuchsende
1	75 mg Aludrin/kg	—	—	15 min
1	75 mg Aludrin/kg	—	—	30 min
2	75 mg Aludrin/kg	—	—	1 Std
4	75 mg Aludrin/kg	—	—	2 Std
4	75 mg Aludrin/kg	—	—	3 Std
2	75 mg Aludrin/kg	—	—	4 Std
4	75 mg Aludrin/kg	—	—	6 Std
2	75 mg Aludrin/kg	—	—	8 Std
3	75 mg Aludrin/kg	—	—	24 Std
3	75 mg Aludrin/kg	8 Std	25 mg Aludrin/kg	24 Std
2	75 mg Aludrin/kg	8 Std	25 mg Aludrin/kg	48 Std
4	75 mg Aludrin/kg	8 Std	25 mg Aludrin/kg	3 Tage
4	75 mg Aludrin/kg	8 Std	25 mg Aludrin/kg	4 Tage
2	75 mg Aludrin/kg	8 Std	25 mg Aludrin/kg	14 Tage
2	75 mg Aludrin/kg	8 Std	25 mg Aludrin/kg	22 Tage

### Zusatzversuche

2	5 mg Aludrin/kg	—	—	8 Std
2	5 mg Aludrin/kg	8 Std	2,5 mg Aludrin/kg	24 Std
1	5 mg Aludrin/kg	24 Std	5 mg Aludrin/kg	48 Std
3	50 mg Aludrin/kg	—	—	4 Std
2	50 mg Aludrin/kg	—	—	8 Std
1	50 mg Aludrin/kg	24 Std	50 mg Aludrin/kg	48 Std
1	75 mg Aludrin/kg	24 Std	25 mg Aludrin/kg	48 Std
1	75 mg Aludrin/kg	24 Std	75 mg Aludrin/kg	48 Std

Acridinorange (AO) — Fluorochromierung eine gelbgrüne Fluoreszenz auf; die Myofibrillen stellen sich zum Unterschied zur Querstreifung deutlich dar. Die Kerne leuchten bei Messertiefkühlschnitten gelblich, bei Kryostatschnitten oft rot-orange. — Bei Untersuchungen des Herzmuskel nach einer Unterbindung von Coronararterienästen (HECHT, KORB u. DAVID), nach einer akuten Kohlenoxydvergiftung (KORB, KORB u. DAVID) sowie bei menschlichen Herzinfarkten (KORB u. KNORR) zeigte es sich, daß in unfixierten Schnitten geschädigte Muskelfasern zu einem sehr frühen Zeitpunkt durch eine Änderung der Sekundärfluoreszenz nach Grün erfaßt werden können.

Mit Astraphosphin (Aph) werden Verfettungen im Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht.

### Ergebnisse der Hauptversuche

*15 und 30 min nach der Aludrininjektion.* Fluoreszenzmikroskopisch (Flm) und lichtmikroskopisch (Lm) keine Veränderungen.

*1 Std nach der Aludrininjektion.* Flm, Aph: Kleinste Fetttropfen in einzelnen subendokardialen Muskelfasern des linken Ventrikels. AO: Kleine, unscharf abgesetzte Muskelfasergruppen in den inneren Schichten des linken Ventrikels zeigen eine mehr grünliche Plasmafluoreszenz. Myofibrillen intakt. Lm: Keine Besonderheiten.

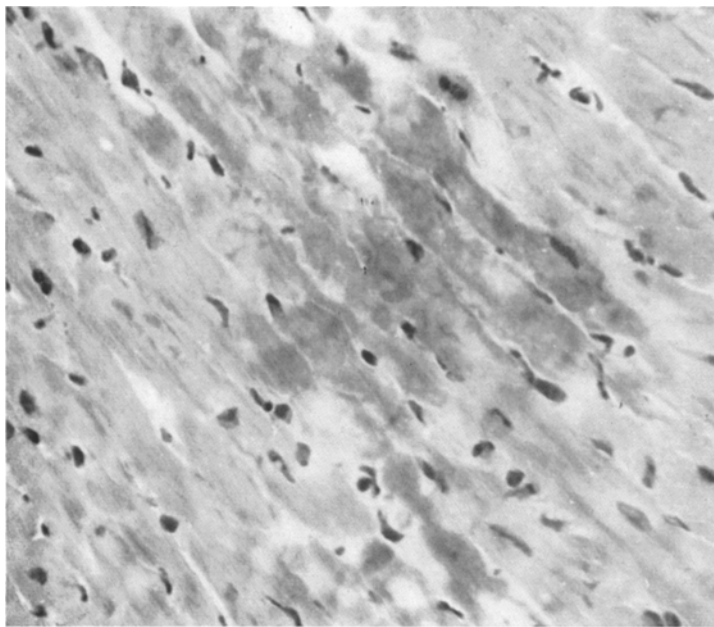


Abb. 1. Unscharf abgegrenzte Muskelfasergruppe mit vermehrter Eosinophilie. 4 Std nach einer einmaligen Applikation von 75 mg Aludrin/kg Körpergewicht. Hämalaun-Eosin. Vergr. 315 ×

*2 Std nach der Aludrininjektion.* Flm, Aph: In der subendokardialen Zone und den inneren Schichten des linken Ventrikels sind einzelne und kleine Gruppen der Muskelfasern feintropfig verfettet. AO: In Übereinstimmung zu den Verfettungen finden sich grün leuchtende Muskelfasern; ihr Cytoplasma ist stellenweise schollig umgewandelt, häufig sind nur noch Reste der Myofibrillen zu erkennen. Lm: In kleineren Bezirken des linken Ventrikels fällt eine Verbreiterung und Auflockerung der Interstitien auf. An den Muskelfasern sind noch keine Veränderungen zu erfassen.

*3 Std.* Flm, Aph: Der Umfang der Verfettungen hat weiter zugenommen; vereinzelt sind auch Muskelfasern der lateralen, subendokardialen Zone des rechten Ventrikels verfettet. AO: Multiple, unterschiedlich große Muskelfasergruppen zeigen — gut abgegrenzt —

eine grüne Fluoreszenz. Das Cytoplasma der in den Zentren der Herde gelegenen Muskelfasern ist schollig beschaffen. Myofibrillen meistens plump und unterbrochen, teilweise nicht

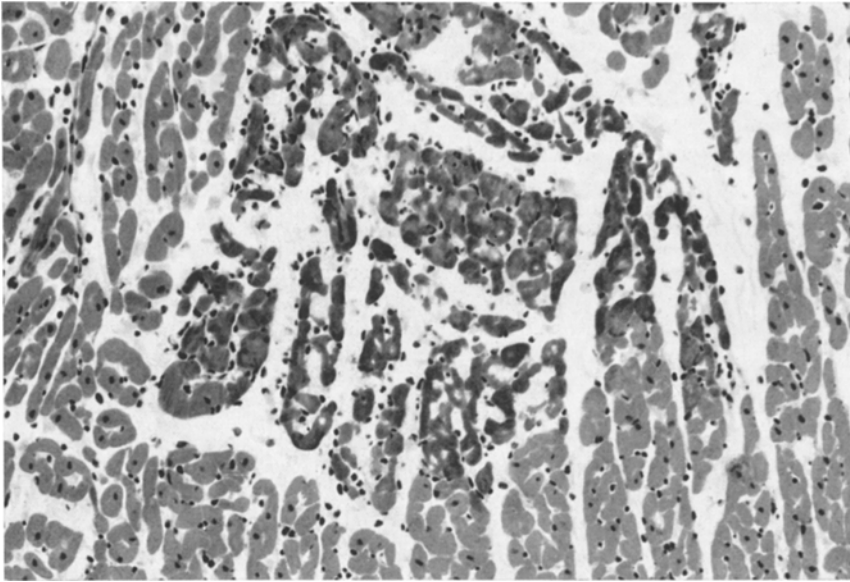


Abb. 2. Scharf abgegrenzter Herd mit deutlich vermehrter Eosinophilie, Erweiterung der interstitiellen Räume und beginnender Zellinfiltration. 6 Std nach einmaliger Applikation von 75 mg Aludrin/kg Körpergewicht. Hämalaun-Eosin. Vergr. 126 ×

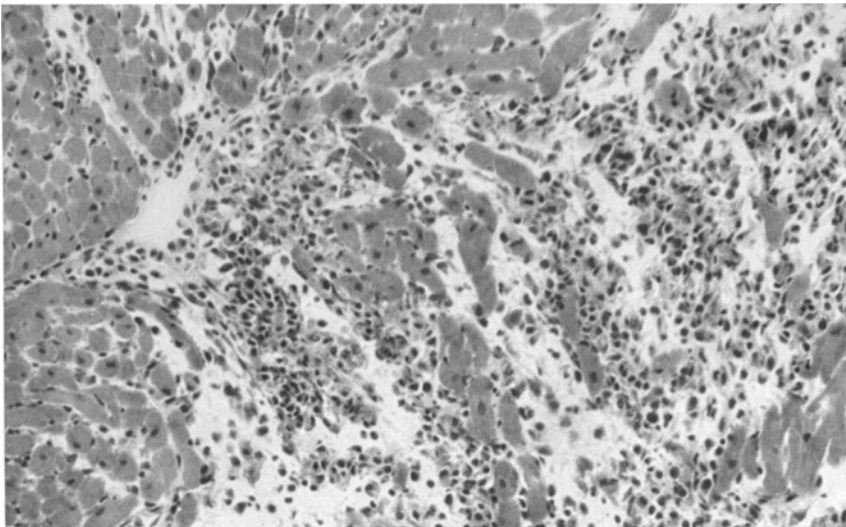


Abb. 3. Größerer Untergangsherd, der fast vollständig von Fibroblasten und Histiocyten durchsetzt wird. Nur stellenweise sind nekrotische Muskelfaserreste vorhanden. 24 Std nach einer einmaligen Applikation von 75 mg Aludrin/kg Körpergewicht (Hämalaun-Eosin). Vergr. 126 ×

mehr erkennbar. Lm: In weiten Strecken des linken Ventrikels sind die Interstitien verbreitert. In diesen Gebieten weisen einzelne Muskelfasern eine vermehrte Eosinophilie auf.

4 Std. Flm, APh: Die Ausdehnung der Verfettung reicht stellenweise bis in die Peripherie des linken Ventrikels; kleinere verfettete Herde liegen auch in den lateralen Partien des

rechten Ventrikels. AO: Die Gebiete mit grüner Muskelfaserfluoreszenz haben an Größe zugenommen; nur die jeweils an der Peripherie gelegenen Muskelfasern lassen noch Myofibrillen erkennen. Auch im lateralen Teil des rechten Ventrikels findet man grün leuchtende Muskelfasern. Lm: Lichtmikroskopisch sind erstmals sichere Muskelfaserverfettungen zu erfassen. Muskelfasergruppen unterschiedlicher Größe fallen durch eine vermehrte Eosinophilie und ein homogenes oder scholliges Cytoplasma auf (Abb. 1). Bei einem Vergleich der fluoreszenzmikroskopischen und lichtmikroskopischen Bilder findet man, daß diese Muskelfasern in den Zentren grün leuchtender Herde liegen. In den erweiterten Interstitien sind in geringer Zahl Histiocyten und Leukocyten vorhanden.

6 Std. Flm: Keine wesentlichen Änderungen gegenüber 4 Std. In den Randpartien größerer Herde erkennt man lockere, vorwiegend aus Histiocyten bestehende Infiltrate. In den geschädigten Gebieten der subendokardialen Zone findet man gewucherte Fibroblasten. Lm: Die Eosinophilie der jetzt scharf begrenzten Untergangsherde hat zugenommen (Abb. 2).

8 Std. Flm, Aph: Die meisten der nekrotischen Muskelfasern enthalten keine Fetttropfchen mehr, dagegen sind im Interstitium Fettablagerungen zu erkennen. Die nekrotischen Herde werden jeweils von einem Kranz besonders intensiv verfetteter Muskelfasern umgeben. AO: Kleine Gruppen grün leuchtender Muskelfasern durchsetzen auch die lateralen Teile des rechten Ventrikels. Größere Herde werden dicht mit Histiocyten und in geringerer Zahl mit Leukocyten durchsetzt. In der Umgebung kleinerer Zerfallsherde ist keine Zellreaktion zu beobachten. Lm: Stimmt mit dem fluoreszenzmikroskopischen Bild überein.

24 Std. Flm, Aph: Die Verfettung ist deutlich zurückgegangen. Größere Herde sind fast völlig durch Fibroblasten und Histiocyten ersetzt. In ihnen sind nur vereinzelte Reste nekrotischer Muskelfasern zu erkennen (Abb. 3). Lm: Stimmt mit dem fluoreszenzmikroskopischen Bild überein.

24 Std (2mal Aludrin). Flm: Zusätzlich zu dem obigen Befund, sind weite Strecken des linken und rechten Ventrikels wieder feintropfig verfettet. Neue grün leuchtende Herde sind aufgetreten; sie sind mehrfach in der unmittelbaren Umgebung älterer Untergänge zu finden. Lm: Ein Teil der frisch geschädigten Muskelfasern zeigt eine deutliche Eosinophilie.

Bei den folgenden Untersuchungen bringt die Fluoreszenzmikroskopie keine Vorteile, wir beschränken uns daher auf die lichtmikroskopischen Befunde.

48 Std. Der linke und der rechte Ventrikel werden mit unterschiedlich großen gut begrenzten Fibroblastenherden durchsetzt.

3 Tage. Die Fibroblastensammlungen sind bereits mit Fibrocyten untermischt.

14 Tage. Die Herde bestehen jetzt aus einem jungen Narbengewebe. Ihre Zahl ist gegenüber den ursprünglichen Nekrosen auffallend gering.

22 Tage. Herdförmige Vernarbungen.

Neben der Hauptserie wurden zusätzliche Versuche mit unterschiedlichen Aludrinmengen vorgenommen; wir ermittelten dabei einmal die Dosis, die noch eben erkennbare Herzmuskelschäden hervorruft, zum anderen prüften wir die Beziehungen zwischen der Aludrinmenge und dem Ausmaß der Untergänge. Die Ergebnisse zeigen, daß selbst nach einer einmaligen Gabe von 5 mg Aludrin/kg Gewicht Einzelfasernekrosen entstehen. Bei größeren Aludrinmengen ist die Zahl der geschädigten Muskelfasern deutlich von der verabfolgten Dosis abhängig.

## Diskussion

1. Färberische und strukturelle Veränderungen der Herzmuskelfasern bei der Coronarinsuffizienz. Fluoreszenzmikroskopisch zeigen bereits nach 1 Std kleine, unscharf begrenzte Muskelfasergruppen eine Änderung der Sekundärfluoreszenz nach Grün. In den nächsten Stunden nehmen Zahl und Größe solcher Herde zu, die Abgrenzung wird schärfer, der Farbumschlag nach Grün deutlicher. Schon nach 2 Std sind im Fluoreszenzmikroskop -- wenn auch zunächst vereinzelt --

Muskelfasern mit schollig umgewandeltem Cytoplasma und frakturierten Myofibrillen zu erkennen. Nach 6—8 Std sind in den geschädigten Muskelfasern nur noch stellenweise Reste von Myofibrillen nachzuweisen.

Lichtmikroskopisch fällt frühestens nach 2 Std zunächst in kleinen, später in größeren Bezirken eine Verbreiterung der interstitiellen Räume auf. Nach 3 Std zeigen einzelne Muskelfasern eine vermehrte Eosinophilie; sie nimmt in den nächsten Stunden zu und umfaßt dann ganze Muskelfasergruppen. Topographisch besteht zwischen diesen Herden und den fluoreszenzmikroskopisch grün leuchtenden Bezirken eine sichere Übereinstimmung. Nach 4—6 Std erkennt man auch bei der HE-Färbung einen Kernschwund, einen Verlust der Querstreifung sowie einen teils hyalinen und teils scholligen Umbau des Cytoplasmas. Diese regressiven Veränderungen erreichen nach 8 Std einen gewissen Höhepunkt; nach 48 Std sind nur noch Fragmente nekrotischer Muskelfasern zu finden.

Im Unterschied zu unseren Befunden beschrieben BÜCHNER (2) sowie RONA, KAHN und CHAPPEL bei einer akuten Coronarinsuffizienz bereits nach 30 min eine unterschiedliche Eosinophilie. Dieser frühe Zeitpunkt dürfte durch andere Versuchsbedingungen (BÜCHNER: Aderlaß und Lauftrommel; CHAPPEL u. Mitarb.: 85 mg Isoproterenol/kg Gewicht) bedingt sein. Fleckförmige Verbreiterungen der interstitiellen Räume treten auch bei den Versuchen von RONA, KAHN und CHAPPEL auf. Wir vermuten mit MALLORY, WHITE und SALCEDO-SALGAR, daß es sich hierbei um den Ausdruck eines extracellulären Ödems handelt. Während wir bereits nach 4—6 Std sichere Muskelfasernekrosen beobachten konnten, wurden diese von BÜCHNER (2) nach 7½ Std, von RONA, KAHN und CHAPPEL nach 8 Std festgestellt. Wir nehmen an, daß der Grund hierfür in der unterschiedlichen histologischen Methodik zu suchen ist, da Herzmuskelnekrosen in unfixierten Schnitten deutlicher zutage treten als nach einer Fixierung.

Auf Grund unserer Beobachtungen beginnt also die Nekrobiose der Herzmuskelfasern bei mikroskopischer Betrachtungsweise — abgesehen von der weiter unten erörterten Verfettung — mit einer veränderten Anfärbbarkeit des Cytoplasma; diese stellt sich fluoreszenzmikroskopisch früher und deutlicher dar als mit lichtmikroskopischen Methoden. Kurze Zeit später kommt es zu Verklumpungen und einem Zerfall der Myofibrillen und schließlich zu einer Homogenisierung oder einer scholligen Umwandlung der Muskelfasern mit einem Verlust der Querstreifung und einem Kernschwund. Zwischen dem Beginn nekrobiotischer Veränderungen und voll ausgebildeten Muskelfasernekrosen liegt bei unseren Versuchen ein Intervall von 3 Std. Ungeklärt mußte bisher die Frage bleiben, inwieweit eine Grünfluoreszenz von Muskelfasern bereits als Zeichen einer irreversiblen Schädigung aufzufassen ist.

Vergleicht man die geschilderten färberischen und strukturellen Veränderungen mit solchen bei experimentellen Herzinfarkten, so ergibt sich eine gute Übereinstimmung. Auch hierbei ist nach 1 Std im Infarktgebiet eine grüne Sekundärfluoreszenz einzelner Muskelfasern nach einer Acridinorange-Fluorochromierung zu beobachten. Dabei verdient die Tatsache Beachtung, daß auch bei Infarkten die Veränderungen zunächst herdförmig auftreten, sich vergrößern und schließlich konfluieren (HECHT, KORB und DAVID). Wenig später kommt es im menschlichen und experimentellen Infarkt zu einer Verbreiterung der interstitiellen Räume.

Nach 5—6 Std kann man auch in Infarkten sichere Nekrosen erkennen (KORB, HECHT und DAVID, MALLORY WHITE und SALCEDO-SALGAR).

Zur Beseitigung der nekrotischen Muskelfasern wird bei Infarkten ein längerer Zeitraum beansprucht; je nach der Ausdehnung können selbst nach 14—28 Tagen noch Muskelfaserfragmente vorhanden sein.

**2. Herzmuskelfaserverfettung bei der akuten Coronarinsuffizienz.** Mit Astraphosphin findet man bereits nach 1 Std kleinste Fetttropfen in subendokardialen Muskelfasern des linken Ventrikels. Die Verfettung breitet sich in kurzer Zeit herdförmig aus; sie erstreckt sich nach 4 Std auch auf subendokardiale Partien des rechten Ventrikels. Zu diesem Zeitpunkt stellen sich die Verfettungen auch mit Sudan dar. Nach 8 Std ist ein gewisser Höhepunkt erreicht; danach ist eine schnelle Abnahme der Verfettung zu beobachten. Die weiter oben beschriebenen nekrobiotischen Muskelfasern liegen sämtlich im Bereich der verfetteten Herde und enthalten anfangs ebenfalls zahlreiche, feine Fetttropfchen. Die Ausdehnung der Verfettung übertrifft bei weitem die Größe späterer Nekroseherde.

Bei der von uns erzeugten akuten Coronarinsuffizienz tritt die Schädigung der Muskelfasern also in zweifacher Weise zutage: Erstens kommt es zu einer Verfettung der Herzmuskelfasern und zwar sowohl der zugrunde gehenden als auch der überlebenden Fasern. Diese Verfettung ist reversibel und offenbar nur der Ausdruck eines leichten Grades der Schädigung. — Zweitens erfolgt in einem Teil der verfetteten Muskelfasern *gleichzeitig* eine fluoreszenzmikroskopisch und später lichtoptisch nachweisbare Änderung der färberischen Eigenschaften des Myoplasmas, welche den Zerfall der Myofibrillen und den Untergang der ganzen Faser einleitet (s. S. 477). Im weiteren Verlauf der Nekrobiose kommt es in den betroffenen Muskelfasern in kurzer Zeit zu einem Schwund der Fetttropfchen, so daß nach wenigen Stunden nekrotische, fettfreie Muskelfasergruppen von einem Saum verfetteter, sonst aber morphologisch intakter Muskelfasern umgeben werden.

Anders liegen die Verhältnisse bei experimentellen Herzinfarkten. Hier kommt es 2—3 Std nach einer Unterbindung von Coronararterienästen zur Verfettung von Muskelfasern, die jedoch nur auf eine schmale Zone im Gebiet der Infarkttränder beschränkt ist. Im Infarkt selbst geht der Nekrose keine Verfettung voraus. Während nach einer akuten Coronarinsuffizienz subendokardiale Muskelfasern zuerst verfetten, sind im gleichen Gebiet über einem Infarkt erst nach 6—8 Std Fetttropfen nachzuweisen (HECHT, KORB und DAVID).

Die Tatsache, daß nach einer akuten Coronarinsuffizienz Muskelfasern in den Anfangsstadien einer Nekrobiose verfetten, bei Nekrosen eines Herzinfarktes dagegen nicht, erklären wir damit, daß für das Zustandekommen einer Verfettung eine geringe Sauerstoffversorgung gewährleistet sein muß, was bei einer völligen Ischämie nicht der Fall ist.

**3. Zellreaktionen bei der akuten Coronarinsuffizienz.** Nach 4 Std sind bei unseren Versuchen in den erweiterten interstitiellen Räumen stellenweise schon Histiocyten und einzelne Leukocyten anzutreffen. In den nächsten Stunden nehmen diese Infiltrate, besonders im Gebiet größerer Untergänge, an Ausdehnung und Dichte zu; sie bestehen vorwiegend aus Histiocyten. Bereits nach 6—8 Std, kann man in der Nähe des Endokards und in den Interstitien Fibroblastenwucherungen beobachten. Auf diese früh einsetzende Vermehrung der Bindegewebszellen

wird bereits von BÜCHNER (2), CHAPPEL u. Mitarb. sowie RONA u. Mitarb. hingewiesen. In Übereinstimmung mit RONA, KAHN und CHAPPEL konnten wir nach 24—48 Std einen gewissen Höhepunkt der Zellreaktion feststellen. Nach 3 Tagen sind bereits Fibrocyten zu erkennen und nach 22 Tagen findet man zellarme Narben, deren Ausdehnung und Zahl im Vergleich zu den ursprünglich beobachteten Untergängen auffallend gering ist. Man muß daher annehmen, daß nicht jede Herzmuskelnekrose zu einer Vernarbung führt. Anscheinend ist für die Entstehung einer Narbe ein gewisser Umfang der Nekrose erforderlich. Dafür spricht die Tatsache, daß in der Umgebung kleinster Muskelfasernekrosen häufig keine Fibroblastenwucherung eintritt. Einzelfaser- und kleine Gruppennekrosen können also offenbar ohne Defektbildungen abgeräumt werden. Dabei hat man den Eindruck, daß diese kleinen Lücken durch eine Art „kompensatorische Hypertrophie“ der umgebenden intakten Muskelfasern ausgefüllt werden.

In den Randpartien von Infarkten treten Infiltrate frühestens nach 5—6 Std auf; sie setzen sich hauptsächlich aus Leukocyten zusammen, Histiocyten sind ausgesprochen selten (MALLOBY, WHITE und SALCEDO-SALGAR). Sichere Fibroblastenwucherungen sahen wir in Übereinstimmung mit KAUFMANN, GAVAN und HILL erst nach 24—48 Std. Frühestens nach 14 Tagen ist ein größerer experimenteller Herzinfarkt bei der Ratte vollständig durch ein junges Narbengewebe ersetzt.

Diese Unterschiede beruhen offenbar darauf, daß bei einer akuten Coronarinsuffizienz die Zellen des Interstitiums vom Untergang nicht betroffen werden, so daß der Ersatz der nekrotischen Muskelfasern durch eine Wucherung ortsständiger Zellen erfolgen kann. Beim Infarkt dagegen stammen die Fibroblasten von den erhaltenen Randpartien, so daß zwangsläufig ein größerer Zeitraum vergehen muß, bis die zentralen Anteile des Untergangsgebietes von diesen Zellen erreicht werden.

**4. Lokalisation der Herzmuskelveränderungen.** Bei der akuten Coronarinsuffizienz erstrecken sich alle erwähnten Muskelfaserveränderungen von Anfang an vorwiegend auf die inneren und subendokardialen Muskelfaserschichten; der linke Ventrikel wird eher betroffen als der rechte. Auffallend ist die geringe Beteiligung des Septums. Nekrosen der subendokardialen Muskelfasern nach einer Coronarinsuffizienz beschreiben bereits BÜCHNER (2) und MEESSEN; sie werden auch bei Versuchen mit Isuprel erwähnt (RONA, KAHN und CHAPPEL).

Die bevorzugte Schädigung der inneren Muskelfaserlagen nach einer relativen Störung der Coronardurchblutung wird von BÜCHNER (3) mit einer erhöhten Spannung der inneren Wandschichten erklärt. Außerdem weist BÜCHNER darauf hin, daß die Blutgefäße vom Epikard zu den inneren Schichten verlaufen; aus diesem Grunde muß sich hier ein Sauerstoffmangel zuerst bemerkbar machen. Demgegenüber bleiben beim experimentellen Infarkt die subendokardialen Anteile lange Zeit erhalten.

### Zusammenfassung

Mit Aludrin (Isoproterenolsulfat = 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylamino-äthansulfat) gelingt es im Experiment auf medikamentösem Wege eine akute kurzdauernde Coronarinsuffizienz zu erzeugen. Diese dabei auftretenden



Muskelfasernekrosen zeigen Unterschiede zu den bei experimentellen Herzinfarkten auftretenden Veränderungen. In größeren Gebieten kommt es als Folge einer leichten Schädigung zu einer reversiblen Verfettung der Herzmuskelfasern. Außerdem zeigt sich in einem Teil der verfetteten Muskelfasergruppen eine Änderung der Färbbarkeit mit nachfolgendem Zerfall der Myofibrillen, scholliger Umwandlung des Cytoplasmas und schließlich völligem Untergang der Fasern.

Kleine Nekrosen schwinden ohne wesentliche Zellreaktion, größere werden schon nach 5—6 Std von Histiocyten infiltriert und sind nach 3 Tagen vollständig durch Fibroblasten und Fibrocyten ersetzt.

### Light and Fluorescent Microscopic Studies of Cardiac Muscle after an Acute, Brief Coronary Insufficiency

#### Summary

It is possible experimentally to produce an acute, brief coronary insufficiency with the medicament aludrin (isoproterenol sulfate = 1-3,4-dihydroxyphenyl-2-isopropyl-amino-ethanol sulfate). The necroses of the muscle fibers thus induced reveal differences from those changes seen in other types of experimental cardiac infarcts. In large regions a reversible fatty metamorphosis of the muscle fibers occurs; this apparently represents mild injury. In addition, in a part of the groups of muscle fibers showing fatty metamorphosis, there is a change of the stainability with subsequent dissolution of the myofibrils, a clumpy alteration of the cytoplasm, and finally complete destruction of the fibers.

Small necroses disappear without much cellular reaction; larger necroses become infiltrated by histiocytes after 5—6 hours, and after 3 days they are completely replaced by fibroblasts and fibrocytes.

#### Literatur

- BEZNAK, M.: Haemodynamics during the acute phase of myocardial damage by Isoproterenol. *Canad. J. Biochem.* **40**, 25—30 (1962).
- BÜCHNER, F.: (1) Über Angina pectoris. *Klin. Wschr.* **1932**, 1737—1739.
- (2) Das morphologische Substrat der Angina pectoris im Tierexperiment. *Beitr. path. Anat.* **92**, 311—328 (1933/34).
- (3) Relative Durchblutungsnot des Herzmuskels. *Dtsch. med. Wschr.* **1957**, 1037—1042.
- CHAPPEL, C. I., G. RONA, T. BALAZS and R. GAUDRY: Severe myocardial necrosis produced by Isoproterenol in the rat. *Arch. int. Pharmacodyn. (Belg.)* **122**, 123—128 (1959).
- DEERTINGER, B. L., D. C. BEARER and A. M. LANDS: Toxicity of 1-(3,4-Dioxyphenylamino)-ethanol Hydrochloride (Isuprel). *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **68**, 501—505 (1948).
- GEBHARDT, H.: *Grundriß der Pharmakologie, Toxikologie und Arzneiverordnungslehre.* München 1961.
- HECHT, A., G. KORB u. H. DAVID: Vergleichende histochemische, fluoreszenzmikroskopische und elektronenoptische Untersuchungen zur Frühdiagnose des Herzinfarktes bei der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 267—284 (1961).
- KAUFMANN, N., T. L. GAVAN and R. W. HILL: Experimental myocardial infarction in the rat. *Arch. Path.* **67**, 482—488 (1959).
- KORB, G.: Licht- und fluoreszenzmikroskopische Befunde am Herzmuskel bei der akuten Leuchtgasvergiftung. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **52**, 357—368 (1962).
- , u. H. DAVID: Fluoreszenzmikroskopische und elektronenoptische Untersuchungen am Herzmuskel der Ratte nach Leuchtgasvergiftungen. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **52**, 549—557 (1962).
- , u. A. HECHT: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen am normalen Herzmuskel. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **68**, 221—228 (1962).

- KORB, G., u. G. KNORR: Vergleichende licht- und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen frischer Herzmuskelschäden beim Menschen. *Virchows Arch. path. Anat.* **335**, 159—164 (1962).
- LANDS, A. M., V. L. NASH, H. M. MCCARTHY and H. R. GRANGER: The pharmacology of N-alkyl homologues of Epinephrine. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* **90**, 110—119 (1947).
- MALLORY, C. K., P. D. WHITE and J. SALCEDO-SALGAR: The speed of healing of myocardial infarction. *Amer. Heart J.* **18**, 647—671 (1939).
- MEESSEN, H.: Über Coronarinsuffizienz nach Histamincollaps und orthostatischem Collaps. *Beitr. path. Anat.* **99**, 329—250 (1937).
- MERZ, K. W.: Grundlagen der Pharmakologie. Stuttgart 1962.
- MØLLER, K. O.: Pharmakologie. Basel-Stuttgart 1961.
- RONA, G., C. I. CHAPPEL, T. BALAZS and R. GAUDRY: An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by Isoproterenol in the rat. *Arch. Path.* **67**, 443—455 (1959).
- D. S. KAHN and C. I. CHAPPEL: Study on the healing of cardiac necrosis in the rat. *Amer. J. Path.* **39**, 473—498 (1961).

Dr. G. KORB,

Pathologisches Institut der Universität, 355 Marburg a. d. Lahn, Robert-Koch-Str. 5