

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. A. J. LINZBACH)

**Untersuchungen an Rattenherzen
nach temporärer Unterbindung der linken Kranzarterie* ****

Von

WALDEMAR HORT und SPYROS DA CANALIS

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. Dezember 1964)

Einführung und Aufgabenstellung

In der vorhergehenden Arbeit wurden Befunde nach Dauerunterbindung der linken Kranzarterie geschildert. Nun interessierte die Frage, wie lange das Myokard bei der Ratte eine Unterbindung ohne irreversiblen Schaden vertragen kann. Ferner wollten wir wissen, ob nach dem Überschreiten der Wiederbelebungszeit der Infarkt sofort genau so groß ist wie bei permanenter Absperrung der Blutzufuhr und ob sich gegenüber der Dauerligatur Unterschiede im mikroskopischen Bild ergeben.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 90 Ratten, überwiegend Sprague-Dawley/Hag-Ratten, mit Gewichten zwischen 150—300 g durchgeführt. An 16 Tieren wurden verschiedene Methoden zur temporären Unterbindung erprobt. Im Hauptversuch wurden bei 26 Dauerligaturen und 48 temporären Unterbindungen Leukoplaströlle (s.u.) verwendet. Eröffnung des Thorax, Narkose und künstliche Beatmung erfolgten wie in der vorhergehenden Arbeit. Für die temporäre Unterbindung wurden verschiedene Methoden ausprobiert. Da die Kranzarterien bei der Ratte sehr klein sind, wäre eine Verletzung beim Durchtrennen des sehr dünnen und eng geknüpften Unterbindungsfadens kaum zu vermeiden gewesen. Wir haben deshalb nach einem geeigneten Polster gesucht, das sich auf das Epikard an der Unterbindungsstelle legen und über dem der Faden sich knoten lässt. Dünner Polyäthylenschlauch und auch Badeschwamm waren zu weich, Catgut oder Bindfaden dagegen etwas zu starr, so daß die Gefahr einer Perforation der unmittelbar benachbarten Vorhöfe bestand. Als geeignet erwiesen sich etwa 1 mm dicke, aus Leukoplast zusammengedrehte Röllchen. Zur besseren Handhabung wurden sie mit einem weiteren Leukoplaststreifen an einem dünnen Holzstab befestigt. Der Unterbindungsfaden wurde in üblicher Weise unter der Arterie hindurchgezogen, auf dem darübergehaltenen Leukoplaströlle geknotet und davon ein etwa 4 mm langes Stück abgeschnitten, das für die Dauer der temporären Ligatur *in situ* verblieb. Anschließend wurde lediglich die Haut vernäht, nach der gewünschten Zeit wieder eröffnet, das Herz herausgehobelt und der Unterbindungsfaden über dem Leukoplaströlle durch einen ziehenden Schnitt mit einem Teilstück einer Rasierklinge durchtrennt. Anschließend erfolgte die übliche Thorax- und Hautnaht. Die Mortalität bei der Rethorakotomie war gering. Nach kurzen Unterbindungszeiten trat nach dem Lösen der Ligatur oft eine deutliche Besserung im Befinden der Tiere ein. Bei den 48 temporären Unterbindungen wurden die Tiere 2 Tage nach der Rethorakotomie getötet. Die folgende Aufstellung gibt die Unterbindungsduer und die Anzahl der Tiere in den einzelnen Gruppen an:

| | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 2 min : 1; | 10 min : 4; | 11 min : 1; | 12 min : 3; |
| 13 min : 1; | 14 min : 3; | 15 min : 3; | 16 min : 2; |
| 17 min : 3; | 18 min : 1; | 19 min : 3; | 20 min : 5; |
| 21 min : 2; | 22 min : 2; | 23 min : 3; | 24 min : 1; |
| 25 min : 1; | 26 min : 1; | 27 min : 1; | 28 min : 2; |
| 31 min : 1; | 60 min : 4; | | |

* Mit dankenswerter Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Einige Befunde wurden auf der 48. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie erwähnt.

Ergebnisse

1. Lichtmikroskopische Befunde am Herzen. Bei den 10 Herzen mit Ligaturdauern zwischen 2—13 min wurden niemals Infarkte in der linken Kammerwand nachgewiesen. Entweder fanden sich keinerlei Anhaltspunkte für Muskelfaseruntergänge oder (bei 6 Herzen mit Unterbindungsduern zwischen 10—12 min) nur einige winzige, etwa 1—2 Muskelfasern breite Abraumherde oder frische Nekrosen in der linken Kammerwand. Es ist schwer zu entscheiden, wie weit das Operationstrauma zu deren Entstehung beitrug.

Nach Ligaturdauern zwischen 14 min bis $\frac{1}{2}$ Std bildeten sich subtotalne Nekrosen in der linken Kammerwand aus. Sie waren nach 2tägigem Überleben deutlich kleiner als nach Dauerunterbindung, weil breite subepikardiale und schmalere subendokardiale Randzonen überlebten (s. Abb. 1). Die erhaltene subepikardiale Randzone war (an den Paraffinschnitten bei H.-E.-Färbung) nach Ligaturdauern zwischen 14—22 min im Durchschnitt 0,6 mm breit und nahm damit knapp ein Drittel der Wanddicke (ohne Trabekelwerk gemessen) ein. Unter dem Endokard überlebte ein im Durchschnitt etwa 0,2 mm breiter Muskelmantel.

Nach temporären Unterbindungsduern zwischen 23—31 min waren die erhaltenen Randstreifen im Mittel nur unwesentlich kleiner.

Selbst nach 1 Std war bei 3 von 4 Herzen noch eine äußere (subepikardiale) Muskelschale mit einer Dicke von etwa 0,3 mm erhalten, nur bei einem Herzen lag ein Totalinfarkt vor. Die überlebende subendokardiale Zone war durchschnittlich ungefähr noch 0,1 mm breit.

Wir haben nicht geprüft, wie lange die Kranzarterienunterbindung am Rattenherzen bestehen muß, damit der Infarkt so groß wie nach einer Dauerunterbindung ist. Da nach 6 Std (s. die vorhergehende Arbeit) die endgültige Größe sicher erreicht war, können wir nur sagen, daß dieser Zeitpunkt zwischen 1—6 Std liegen wird. Vermutlich liegt er näher bei 1 als bei 6 Std. In umfangreichen Kontrolluntersuchungen haben wir uns davon überzeugt, daß das Überleben der Randzone nicht einer ungenügenden Unterbindung zuzuschreiben ist: Nach Dauerunterbindung mit dem Leukoplaströlchen entstand derselbe totale Infarkt wie bei einer einfachen Ligatur (ohne Leukoplastpolster). Bei 15% der Tiere mit Leukoplast-Dauerunterbindung hatte sich kein Infarkt entwickelt, weil die unter einem dünnen Muskelmantel gelegene Arterie verfehlt worden war. Denselben Prozentsatz an Mißerfolgen hatten wir bei den Tieren mit temporärer Unterbindung von mehr als 14 min Dauer.

Die Abraum- und Proliferationszonen am Nekroserand waren bei den Tieren mit temporärer Ligatur nach 2tägigem Überleben ebenfalls deutlich breiter als nach Dauerunterbindung. In den äußeren Schichten der Compacta war nach temporärer Unterbindung im Durchschnitt bereits ein 0,1—0,2 mm breiter Randsaum der Nekrosezone von den Makrophagen abgeräumt, bei den Herzen mit Dauerligatur nur etwa die Hälfte davon, und nicht selten hatte die Phagocytose dort noch gar nicht begonnen. Noch deutlicher waren die Unterschiede in den inneren Wandschichten. Die entweder kontinuierliche oder nur herdförmige Abraumzone war nach vorübergehender Unterbindung im Durchschnitt knapp 0,1 mm breit, während sich nach fortbestehender Ligatur gewöhnlich erst wenige sehr kleine, verstreute Abraumherde entwickelt hatten. Außerdem fanden sich im

Granulationsgewebe nach temporärer Unterbindung mehr Fibroblasten als nach Dauerligatur. Zu den Maßangaben ist kritisch zu bemerken, daß nach Dauerunterbindung wegen der größeren Ventrikelvolumina (s. die nachfolgende Arbeit) die Wand der linken Kammer etwa um die Hälfte dünner als bei den Tieren mit temporärer Unterbindung war (s. Abb. 1). Diese Differenz ist aber deutlich geringer als die Unterschiede in der Breite der Abraumzonen in beiden Reihen.

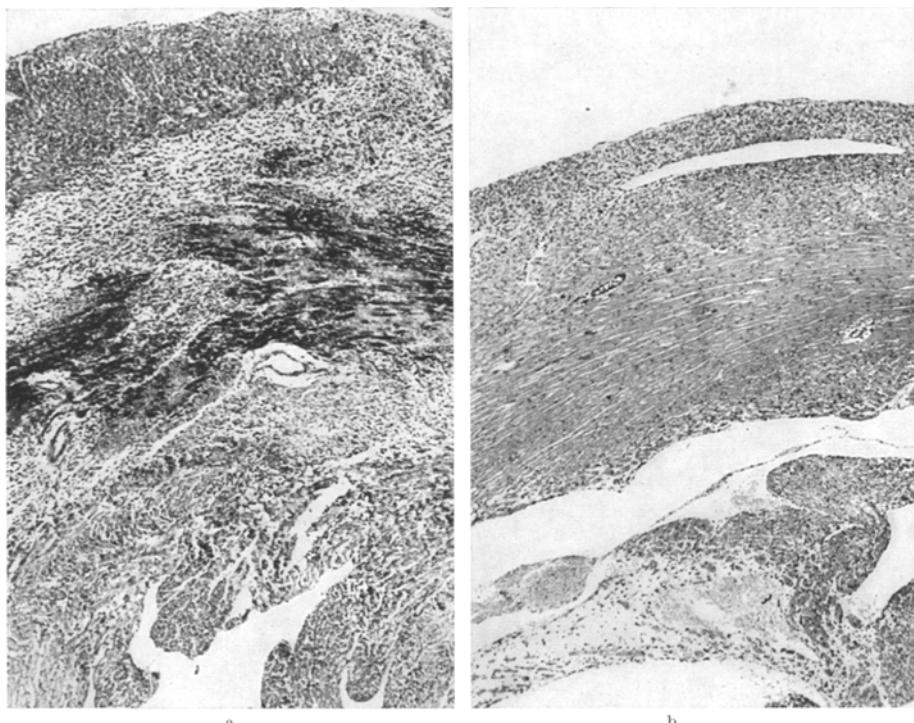


Abb. 1. a Querschnitt durch den freien Anteil der linken Kammerwand eines Rattenherzens nach 22 min langer Ligatur der linken Kranzarterie und anschließendem 2 Tage langem Überleben. Subepikardial und subendokardial sind breite Muskelmäntel erhalten, denen zur Mitte hin Abraumzonen folgen. Die nekrotischen Muskelfasern im Zentrum sind weitgehend verkalkt (Paraffinschnitt, H.-E.-Färbung, 40× vergrößert). b Querschnitt durch den freien Anteil der linken Kammerwand eines Rattenherzens nach zweitägiger Dauerligatur. Die Kammerwand ist mit Ausnahme einer sehr schmalen subendokardialen Zone nekrotisch und wegen der beträchtlichen Erweiterung der Kammer wesentlich dünner als bei temporärer Unterbindung (Paraffinschnitt, H.-E.-Färbung, 40× vergrößert)

Auch noch in 2 weiteren Punkten wich der mikroskopische Befund deutlich von dem Bild bei Dauerunterbindung ab. Die Nekrose war stets blutreich. Sie stach schon makroskopisch durch die blutig-rote Farbe ihrer Schnittfläche deutlich von dem blaßgelblichen anämischen Infarkt nach Dauerligatur ab. Die Räume zwischen den Muskelfasern waren prall mit reihenweise angeordneten Erythrocyten gefüllt, deren regelmäßige Lagerung dafür spricht, daß sie noch innerhalb der Basalmembranen der Capillaren lagen. Daneben kamen stellenweise aber auch kleinere Blutungen vor. Im Gegensatz dazu waren die Nekroseherde nach Dauerunterbindung bis auf die Randpartien ausgesprochen blutarm.

Ferner wurden nach temporärer Unterbindung fast immer ausgedehnte Kalkablagerungen in nekrotischen Muskelfasern beobachtet, die nach Dauerligatur

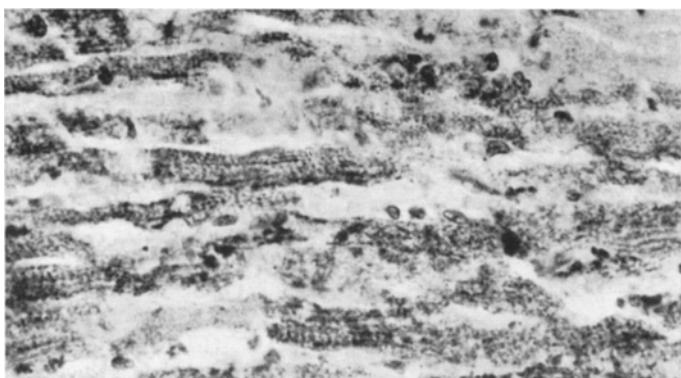


Abb. 2. Feinkörnige Verkalkung in nekrotischen Herzmuskelfasern nach 22 min langer Unterbindung der linken Kranzarterie und zweitägigem Überleben (Paraffineinbettung, H.-E.-Färbung, 460 \times vergrößert)

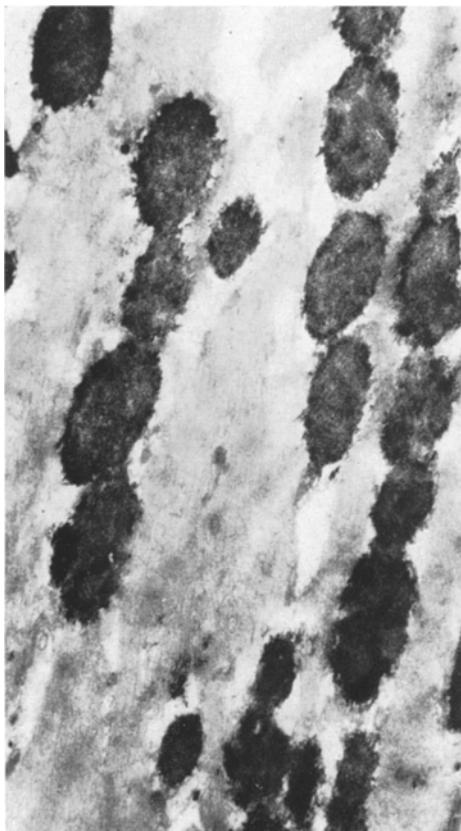


Abb. 3

Abb. 3. Ausschnitt aus einer nekrotischen Herzmuskelfaser nach 20 min andauernder temporärer Unterbindung und zweitägigem Überleben. Die Mitochondrien sind mit elektronendichten Massen angefüllt. Dazwischen sind noch Myofibrillenreste zu erkennen (mit Osmiumsäure fixiert, nachkontrastiert mit Uranylacetat. Elektronenmikroskopische Originalvergrößerung 6000 \times , nachvergrößert auf 15000 \times)

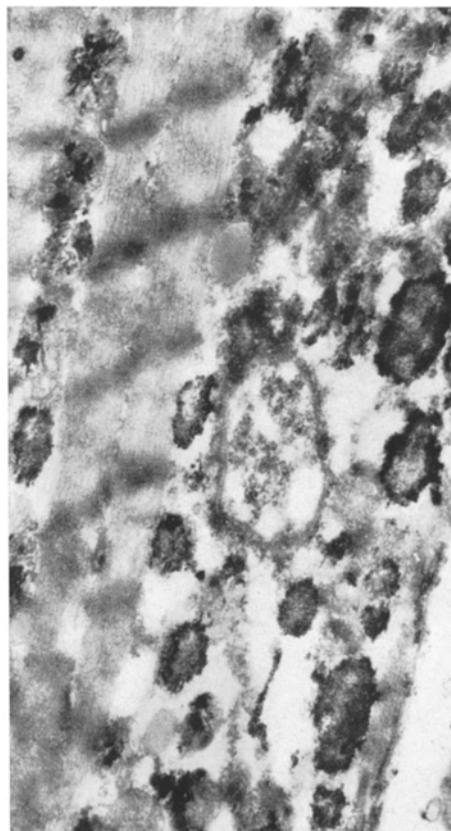


Abb. 4

Abb. 4. Kleinfleckige und ausgedehnte Ablagerung von elektronendichten Massen in den Mitochondrien, deren Leisten stellenweise noch zu erkennen sind. (Herkunft des Präparates, Technik und Vergrößerung wie in Abb. 3)

nur sehr spärlich oder gar nicht auftraten. Sie waren mit Vorliebe in den Randpartien lokalisiert, manchmal bevorzugt unter dem Epikard, manchmal unter dem Endokard oder an der Grenze gegen die erhaltene Septummuskulatur. An einigen Präparaten umgaben sie (auf dem Querschnitt) zirkulär die ganze Nekrose. Seltener kamen auch meist disseminierte Faserverkalkungen im Zentrum vor, und vereinzelt waren etwas schmalere Nekrosen fast vollständig verkalkt.

Die Kalkablagerung erstreckte sich über längere oder kürzere Muskelfaserabschnitte und hatte oft kleine Gruppen benachbarter Muskelfasern ergriffen. Sie bestand aus dichtgelagerten, $1-2\mu$ großen, in der H.-E.-Färbung intensiv blau und bei der Kossa-Färbung schwarz gefärbten Körnchen. Sie waren reihenweise (perlschnurartig) angeordnet und auch oft in Richtung der Querstreifung nebeneinander orientiert (s. Abb. 2). Diese Anordnung spricht dafür, daß es sich um verkalkte Mitochondrien handelt. Zur weiteren Klärung wurden elektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt.

2. Elektronenmikroskopische Untersuchungen. Bei sechs 210—240 g schweren BR 46-Wistar-II-Ratten wurde die linke Kranzarterie für 20—25 min unterbunden. Nach dem Lösen der Ligatur überlebten die Tiere noch 2 Tage und wurden dann mit Äther getötet. Gleich darauf wurden aus dem infarzierten Gebiet der linken Kammerwand winzige Gewebsstückchen herausgeschnitten, in 1% gepufferter Osmiumsäure fixiert und in Methacrylat eingebettet. Die Schnitte wurden mit einem Elektronenmikroskop vom Typ Zeiss EM 9 untersucht.

Weitere Gewebsstückchen aus dem Infarktgebiet wurden erst 3 Tage lang in Formalin (1 Teil handelsübliches, konzentriertes Formalin + 9 Teile Wasser) fixiert und anschließend teils mit, teils ohne Nachfixieren in Osmiumsäure in Methacrylat eingebettet. Einige Gewebsstückchen waren nach dem Fixieren in Formalin noch 15 min in 2% Salzsäure eingelegt worden.

In Präparaten von allen untersuchten Herzen fanden sich in unterschiedlicher Menge Mitochondrien, die fleckförmig elektronendichte Abschnitte enthielten oder ganz damit ausgefüllt waren (s. Abb. 3, 4). In den kleinen z.T. spritzerartig ausschenden Flecken ließ sich sehr häufig eine Zusammensetzung aus sehr schmalen, feinfädigen, manchmal eisblumenähnlichen Gebilden erkennen, die oft den noch mehr oder weniger gut erkennbaren Leisten der Mitochondrien wie einer Leitschiene folgten. Mit zunehmender Größe wurden die elektronendichten Bezirke kompakter. Aber selbst wenn sie das ganze Mitochondrium einnahmen, ließ sich ihre Zusammensetzung aus feinfädigen, dichtgelagerten Anteilen oft noch erkennen, und meist waren an der Oberfläche nadelförmige oder zackige Auswüchse zu beobachten.

An den nur mit Formalin fixierten Präparaten wurden dieselben elektronendichten Gebilde beobachtet, trotz fehlender Nachfixierung mit Osmiumsäure und trotz fehlender Nachkontrastierung der Schnitte mit Uranylacetat (s. Abb. 5). Aus dieser Beobachtung geht hervor, daß die beschriebenen elektronendichten Einlagerungen nicht erst nach Behandlung mit Schwermetallen (Osmium, Uran) sichtbar werden. Es sind also keine osmophilen Degenerationsprodukte. Eine Reihe weiterer Argumente spricht dafür, daß es sich bei diesen elektronendichten Gebilden um Kalkablagerungen handelt: Die Gewebsstückchen wurden aus Teilen der infarzierten Kammerwand entnommen, die makroskopisch wegen ihrer graugelblichen Farbe auf Verkalkungen verdächtig waren. In lichtmikroskopischen Kontrollabschnitten wurde färberisch Kalk nachgewiesen. Die Mitochondrien

mit den elektronendichten Einlagerungen entsprachen nach Form, Größe und Anordnung den lichtmikroskopisch nachgewiesenen Kalkkörnchen. Elektronenmikroskopisch wurden ferner die dunklen Flecken in den Mitochondrien vermißt, wenn die Gewebsstücke vor dem Einbetten mit HCl behandelt worden waren. Nur in einem Präparat sahen wir etwas dichtere Abschnitte in Mitochondrien, die vermutlich weitgehend aufgelöste Kalkablagerungen darstellten. Weiterhin haben

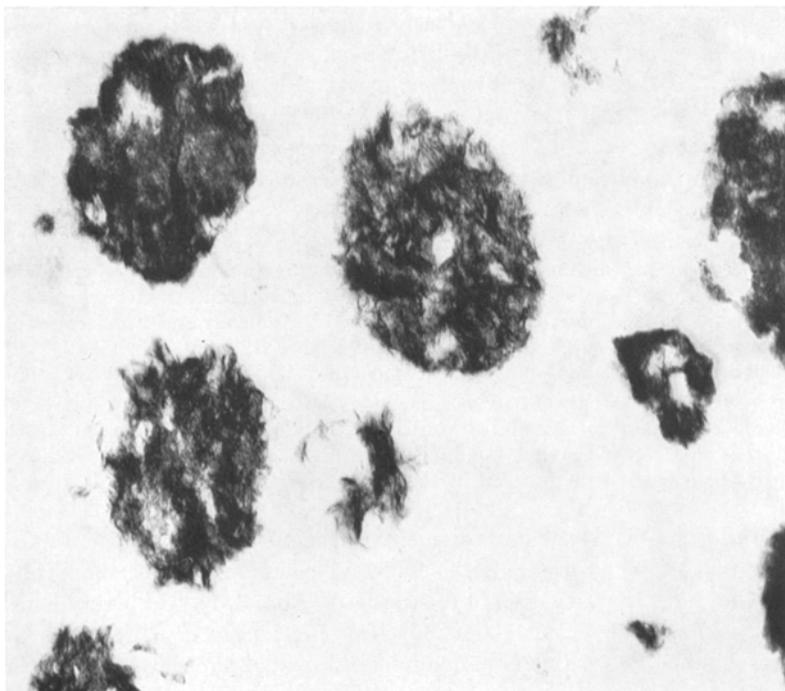


Abb. 5. Mitochondrien mit umfangreichen, feinfädigen elektronendichten Ablagerungen (20 min lange temporäre Unterbindung, zweitägige Überlebenszeit). Das Präparat wurde 3 Tage lang in Formalin fixiert. Keine Nachfixierung mit Osmiumsäure. Keine Nachkontrastierung des Schnittes. Elektronenmikroskopische Originalvergrößerung 20 000 \times , nachvergrößert auf 50 000 \times)

wir aus Schnittserien von formalinfixierten Präparaten ein Teil der Methacrylat-schnitte 15 min lang in 2 % HCl eingelegt. In insgesamt vier derartig behandelten Präparaten fanden wir keine Mitochondrien mit elektronendichten Abschnitten, dagegen wurden sie stets bei den unbehandelten Kontrollschnitten nachgewiesen.

Nach diesen Ergebnissen zweifeln wir nicht daran, daß die beschriebenen elektronendichten Abschnitte in den Mitochondrien Kalkablagerungen enthalten. Ähnliche Veränderungen in den zerfallenden oder zerfallenen Myofibrillen haben wir nicht beobachtet. Mitochondrien mit gleichen elektronendichten Abschnitten kamen in Makrophagen des Granulationsgewebes vor. Es dürfte sich dabei um phagocytierte verkalkte Mitochondrien aus zerstörten Muskelfasern handeln (s. Abb. 6).

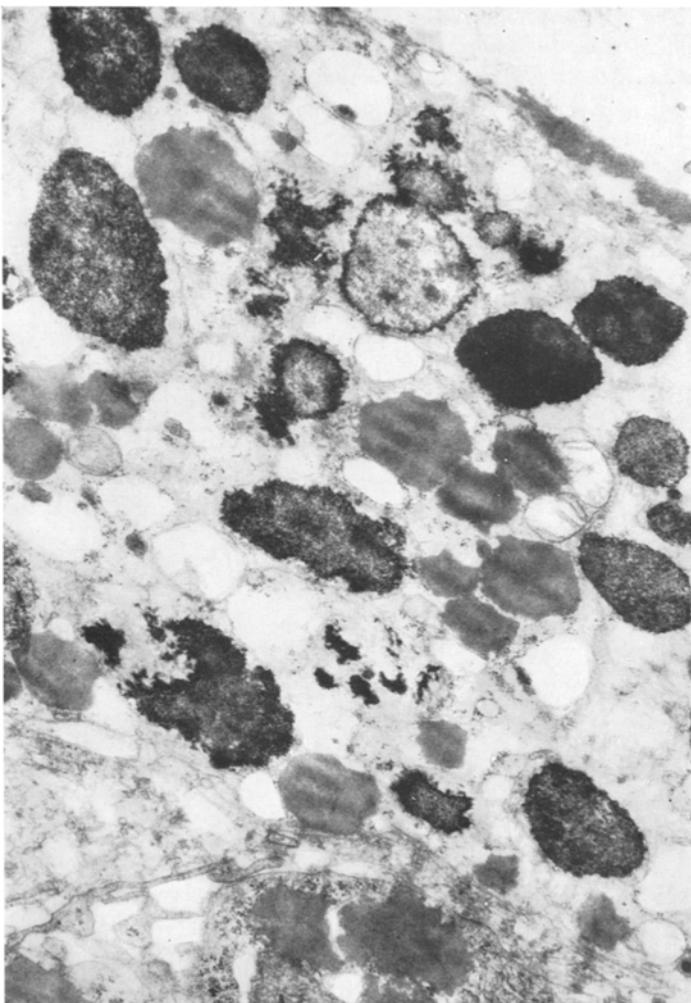


Abb. 6. Makrophage aus der Abraumzone des Infarktgebietes 2 Tage nach 20 min langer Unterbindung. Die dunkelsten Partikel sind sehr wahrscheinlich phagocytierte verkalkte Mitochondrien. Daneben kommen (etwas blassere) Fetttröpfchen vor. (Elektronenmikroskopische Originalvergrößerung 6000 \times , nachvergrößert auf 15000 \times)

Besprechung der Befunde

Die Wiederbelebungszeit des Herzens, d.h. jene Zeitspanne, die von Beginn der plötzlichen Sperrung der Sauerstoffzufuhr bis zum Eintritt irreversibler Schäden vergeht (s. BRETSCHNEIDER), ist bisher im Experiment fast ausschließlich am Hundeherzen untersucht worden, bei dem sie unter normothermen Bedingungen bei 20 min oder etwas darüber liegt (s. TENNANT und WIGGERS; BLUMGART, GILLIGAN und SCHLESINGER; JENNINGS u. Mitarb.). Andere Autoren beschrieben längere Wiederbelebungszeiten. Sowohl TENNANT u. Mitarb. als auch YABUKI u. Mitarb. vermißten am Hundeherzen nach 30 min langer temporärer Ligatur noch mikroskopische Veränderungen im Myokard, BRONSON fand sie dagegen zu dieser Zeit.

Bei kleinen Laboratoriumstieren sind unseres Wissens die Wiederbelebungszeiten bisher nicht untersucht worden. Wir fanden sie bei der Ratte mit 13 min erheblich kürzer als beim Hund. Die Dauer der Wiederbelebungszeit hängt davon ab, wie lange die anaerobe Glykolyse ausreicht, um die Strukturen der ischämischen Herzmuskelzellen aufrechtzuerhalten. Kurze Zeiten sind bei geringer Glykogenreserve oder bei hohem Strukturumsatz zu erwarten. Die Ratte hat eine hohe Pulsfrequenz von 320—420/min [s. HORT(1); DUKES(1)]. Ihr Myokard ist sehr reich an Mitochondrien. Sie nehmen nach SCHULZ 53% der Herzmuskelzellen ein im Gegensatz zu nur 29—36% beim Schwein. Auch im normalen Hundeherzen kommen nur knapp halb so viel Mitochondrien vor wie Myofibrillen (s. WOLLENBERGER und SCHULZE). Ihre Anhäufung im Rattenherzen dürfte einen hohen Strukturumsatz bedingen und wesentlich für die kurze Wiederbelebungszeit verantwortlich sein. Daraus dürfte sich auch erklären, daß die überlebende subendokardiale Randzone beim Rattenherzen so schmal ist. Es bleiben im Durchschnitt nach Dauerligatur nur 2 Muskelfaserlagen erhalten, beim Menschen dagegen etwa 6—8 [Literaturangaben s. bei HORT(2)]. Wegen der unterschiedlichen Wiederbelebungszeit des Herzens bei verschiedenen Tierarten darf man nicht die am Hund erhaltenen Ergebnisse verallgemeinern oder Befunde aus Tierversuchen kritiklos auf das menschliche Herz übertragen.

Mit dem Überschreiten der Wiederbelebungszeit stirbt nicht sofort das ganze Versorgungsgebiet der verschlossenen Kranzarterie ab. Selbst nach 1 Std fanden wir meist noch erhaltene Randstreifen. Für das Überleben des Myokards gilt also nicht das Alles- oder Nichts-Gesetz. Es geht zunächst das Zentrum des Versorgungsgebietes zugrunde, und allmählich wird die Nekrose immer umfangreicher, bis sie ihre endgültige, nach Dauerligatur zu beobachtende Größe erreicht hat. Diese Absterbeordnung im Myokard ist für die Therapie des Infarktes von Bedeutung. Nur in seltensten Fällen wird es gelingen, einen durch einen Thrombus bedingten Verschluß oder eine überkritische Einengung der Kranzarterienlichtung innerhalb der Wiederbelebungszeit des Myokards rückgängig zu machen. Gelingt eine Verkleinerung des Thrombus etwas später, so können inzwischen noch nicht abgestorbene Randpartien am Leben erhalten werden.

Es gilt nicht nur für das Rattenherz, daß der Infarkt nach dem Überschreiten der Wiederbelebungszeit noch nicht sofort seine endgültige Größe erreicht. Für das Hundeherz liegen entsprechende Beobachtungen vor. Nach kürzerer temporärer Unterbindung treten feinfleckige Nekrosen im Myokard des Hundeherzens auf, die mit zunehmender Ligaturdauer umfangreicher werden (s. BLUMGART, GILLIGAN und SCHLESINGER; YABUKI u. Mitarb.) und erst allmählich in den kompakten, großen Infarkt übergehen. Fleckförmige Nekrosen beobachteten wir am Rattenherzen nur äußerst selten. Dieser Unterschied erklärt sich wohl daraus, daß beim Hund im Gegensatz zur Ratte Anastomosen zwischen den Kranzarterien häufig vorkommen. Bei der Ratte werden die überlebenden Randpartien in erster Linie durch Diffusion von der Kammerlichtung, der erhaltenen Septummuskulatur und von der äußeren Oberfläche her ernährt. In den äußeren Wandschichten kann auch einer Durchströmung größerer Venen eine Bedeutung zukommen, wie überlebende Muskelmäntel nach temporärer Unterbindung zeigen.

Die Unterschiede in den mikroskopischen Befunden zwischen temporärer und Dauerunterbindung erklären sich zwanglos aus den unterschiedlichen Durch-

blutungsverhältnissen. Im Gegensatz zur Dauerligatur strömt nach dem Öffnen der Unterbindung das Blut wieder in die Infarktrandzonen und auch in das Infarktzentrum (s. auch BRONSONS Beobachtungen am Hund). Es entsteht ein hämorragischer Infarkt. Anhaltspunkte für eine Thrombose im gedrosselten Gefäß fehlten auch in den Hundeversuchen von BLUMGART, GILLIGAN und SCHLESINGER sowie YABUKI u. Mitarb. Die bessere Blutversorgung führt zur rascheren und ausgedehneteren Proliferation und Abräumtätigkeit in den Randpartien und dürfte auch für die umfangreichen Verkalkungen verantwortlich sein.

In menschlichen Herzen sind Kalkablagerungen ausgesprochen selten. Auch sie entstehen in Nekrosen und können durch gleichzeitig bestehende Kalkstoffwechselstörungen (besonders bei chronischen Nierenerkrankungen) begünstigt werden.

Größere Kalkherde können in Infarktnarben vorkommen (s. STAEMMLER) und sind auch röntgenologisch nachweisbar (s. SCHIMMERT, SCHIMMLER, SCHWAB und EBERL). Daneben sind auch feinfleckige Kalkablagerungen beschrieben worden (z.B. HEDINGER). Auch mit chemischen Methoden wurde im Infarktgebiet menschlicher Herzen eine signifikante Erhöhung des Ca-Gehaltes gefunden (MEISTER und SCHUMANN). Sie spielt auch beim fluoreszenzmikroskopischen Infarktnachweis mit Tetracyclin eine Rolle (s. MALEK u. Mitarb.). Nach GORE und ARONS ist besonders bei kleinen Versuchstieren mit aktivem Stoffwechsel eine Kalkablagerung im Herzmuskel nicht ungewöhnlich, und BLUMGART, GILLIGAN und SCHLESINGER beobachteten im Hundeherzen nach 40–45 min langer temporärer Unterbindung Ca-Ablagerungen in Muskelfasern.

Unser Befund, daß Verkalkungen in Herzmuskelnekrosen nach Dauerunterbindung selten, nach temporärer Ligatur dagegen sehr häufig und umfangreich sind, stimmt sehr gut mit Beobachtungen überein, die LITTEN schon 1881 an experimentellen Niereninfarkten machte.

Die Ursache der Verkalkung abgestorbener Zellmassen ist bis heute noch nicht vollständig geklärt (s. MÜLLER). GOEBEL maß der alkalischen Reaktion im Nekrosegebiet eine wesentliche Bedeutung bei. LITTEN stellte sich vor, daß das abgestorbene Zelleiweiß eine hohe chemische Verwandtschaft zum Kalk habe.

Die Voraussetzung für die dystrophische Verkalkung ist die Nekrose der Herzmuskelzellen. Es liegt nahe, anzunehmen, daß ein wesentlicher Faktor für die ausgeprägte Verkalkung nach temporärer Ligatur in dem vermehrten Kalkangebot infolge der wieder freigegebenen Zirkulation zu suchen ist.

Sehr wahrscheinlich sind die nekrotischen Muskelzellen nur zu bestimmten Zeiten (nämlich in frühen Nekrosestadien) besonders gute Kalkfänger. Sonst wäre es schwer zu verstehen, warum nach Dauerunterbindung in späteren Stadien eine Verkalkung der Randzone ausbleibt, obwohl durch die neugebildeten Capillaren im Granulationsgewebe die Voraussetzungen für eine Diffusion in die Randzone der Nekrose erfüllt sind. Es ist gut denkbar, daß dem im Nekroseablauf wechselnden pH eine Bedeutung für die Kalkablagerung zukommt.

Beginnende Verkalkungen in Herzmuskelmitochondrien wurden bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen von MISHRA und HERMAN nach Kältestress und Magnesiummangel vermutet. Sie beschrieben innerhalb der Cristae und dazwischen dicht gelagerte Partikel mit hellem Zentrum. Ganz ähnliche Befunde wurden von d'AGOSTINO nach chemisch erzeugten Herzmuskelnekrosen mitge-

teilt. Auch er glaubt, daß es sich bei den kleinen kugeligen oder kugelschalenartigen elektronendichten Einschlüssen in seiner Versuchsreihe um Kalkablagerungen handelt, erbrachte dafür aber keine Beweise. Die von uns beobachteten Kalkablagerungen in den Mitochondrien ließen so gut wie alle eine kugelige oder kugelschalenartige Anordnung vermissen. Vermutlich fallen verschiedene Kalkarten mit unterschiedlichen Niederschlägen aus. Nach Dauerligatur sind elektronenmikroskopisch kleine, stark osmiophile Mitochondrien beschrieben worden (DAVID und HECHT). Es ist ungeklärt, woraus deren osmiophile Einlagerungen bestehen (s. auch DAVID).

Kalkablagerungen im Myokard brauchen nicht (ausschließlich) in den Mitochondrien lokalisiert zu sein. Sie können auch in größeren Streifen ganze Muskelfasern inkrustieren, wie wir kürzlich bei einem Patienten mit subakuter Glomerulonephritis und kleinen Herzmuskelnekrosen beobachteten.

Unsere experimentellen Untersuchungen an Ratten wurden unter extremen Bedingungen durchgeführt, wie sie beim menschlichen Infarkt nicht die Regel sind. Entweder wurde die linke Kranzarterie ganz verschlossen oder nach temporärer Ligatur die Durchblutung wieder vollständig freigegeben. Die beschriebenen Beobachtungen werden vielleicht auch zum besseren Verständnis mancher Einzelheiten im bunten Mosaik des menschlichen Herzinfarktbildes beitragen können.

Zusammenfassung

Bei 48 Ratten wurde die linke Kranzarterie zwischen 2—60 min lang unterbunden; die Tiere lebten nach dem Lösen der Unterbindung noch 2 Tage lang weiter. Die Wiederbelebungszeit des Myokards der Ratte betrug unter diesen Versuchsbedingungen nur 13 min. Nach dem Überschreiten dieser Zeitspanne starb nicht sofort das ganze Versorgungsgebiet der linken Kranzarterie ab. Selbst nach 1stündiger Ligatur überlebte in der Regel noch eine breitere subepikardiale und eine schmalere subendokardiale Randzone. Das Abräumen der Nekrosezone erfolgte nach temporärer Unterbindung rascher als nach Dauerligatur, die Infarkte waren hämorrhagisch und enthielten oft ausgedehnte Verkalkungen der nekrotischen Muskelfasern. Die Kalkablagerungen waren in den Mitochondrien lokalisiert. Sie wurden elektronenmikroskopisch genauer untersucht.

Studies in the Rat Heart after Temporary Ligation of the Left Coronary Artery

Summary

In rats the left coronary artery was ligated for from 2 to 60 minutes; after the ligature was released the animals survived 2 days longer. Under these experimental conditions the survival time of the myocardium was only 13 minutes. When this period was exceeded, however, the entire region supplied by the left coronary artery did not die immediately. Even after one hour of ligation usually both broad subepicardial and narrow subendocardial peripheral zones survived. The necrotic zone was cleared away faster after temporary ligation than after permanent ligation. The infarcts were hemorrhagic and often contained extensive calcifications of the necrotic muscle fibers. The calcium deposits were localized in the mitochondria. They were studied electronmicroscopically more exactly.

Literatur

- D'AGOSTINO, A.N.: An electron microscopic study of cardiac necrosis produced by 9- α -fluorocortisol and sodiumphosphate. Amer. J. Path. **45**, 633—644 (1964).
- BLUMGART, H.L., D.R. GILLIGAN, and M.D. SCHLESINGER: Experimental studies on effect of temporary occlusion of coronary arteries, production of myocardial infarction. Amer. Heart J. **22**, 374 (1941).
- BRETSCHNEIDER, H.J.: Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. (im Druck).
- BRONSON, L.H.: Anatomical and chemical changes in the myocardium following short-term coronary artery occlusion in dogs. Yale J. Biol. Med. **10**, 405—410 (1937/38).
- DAVID, H.: Ergebnisse und Prinzipien der submikroskopischen Pathomorphologie der Herz-muskulatur. Z. ges. inn. Med. **18**, 481 (1963).
- , u. A. HECHT: Elektronenmikroskopische Befunde an den Herzmuskelzellen der Ratte in späteren Stadien des experimentellen Herzinfarktes. Z. ges. inn. Med. **18**, 351—357 (1963).
- DUKES, H.H.: The physiology of domestic animals, 6. Aufl. New York: Ithaka 1947.
- GOEBEL, A.: Die Pathologie des Mineralstoffwechsels (Schwermetall- und Ionenstoffwechsel) der Zelle. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1, S. 389—418. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- GORE, J., and W. ARONS: Calcification of the myocardium. Arch. Path. **48**, 1—12 (1949).
- HEDINGER, E.: Über Herzverkalkung. Verh. dtsch. Ges. Path. **11**, 295—303 (1907).
- HORT, W.: (1) Morphologische und physiologische Untersuchungen an Ratten während eines Lauftrennings und nach dem Training. Virchows Arch. path. Anat. **320**, 197—237 (1951). (2) Pathologische Anatomie des Herzinfarktes. Med. Welt Nr 34, 1641—1645 (1961).
- JENNINGS, R.B., H.M. SOMMERS, G.A. SMYTH, H.A. FLACK, and H. LINN: Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. Arch. Path. **70**, 68—78 (1960).
- LITTEIN, M.: Über pathologische Verkalkungen und Kalkmetastasen in den Nieren. Virchows Arch. path. Anat. **88**, 508—547 (1881).
- MEISTER, H., u. H.J. SCHUMANN: Untersuchungen über den Calcium- und Magnesiumgehalt an Leichenherzen bei Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt. Beitr. path. Anat. **126**, 468—477 (1962).
- MALEK, P., J. KOLC, V. ZASTAVA, F. ZAK, and B. PELESKA: Fluorescence of tetracycline analogues (=TA) fixed in myocardial infarction. Cardiologia (Basel) **42**, 303—318 (1963).
- MISHRA, R.K., and L. HERMANN: Proc. Europ. Conf. of Electron Microscopy, Delft 1960, vol. II.
- MÜLLER, E.: Der Zelltod. In: Handbuch der allg. Pathologie, Bd. II/1, S. 613—679. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- SCHIMMERT, G., W. SCHIMMELER, H. SCHWALB u. J. EBERL: Die Coronarerkrankungen. In: Handbuch der inn. Medizin, 4. Aufl., Bd. 9/3, S. 653ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
- SCHULZ, L.Cl.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Herzmuskulatur des Schweines unter besonderer Berücksichtigung der sogenannten Kernreihenbildung. Dtsch. tierärztl. Wschr. **65**, 117—122 (1958).
- STAEMMLER, M.: Die Kreislauforgane. In: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 11. u. 12. Aufl., Bd. I/1, S. 93ff. Berlin: W. de Gruyter 1955.
- TENNANT, R., D.M. GRAYZEL, A. SOUTHERLAND, and S.W. STRINGER: Studies on experimental coronary occlusion. Chemical and anatomical changes in the myocardium after coronary ligation. Amer. Heart J. **12**, 168—173 (1936).
- TENNANT, E., and C.J. WIGGERS: Effect of coronary occlusion on myocardial contraction. Amer. J. Physiol. (Lond.) **112**, 351—361 (1935).
- WOLLENBERGER, A., u. W. SCHULZE: Über das Volumenverhältnis von Mitochondrien zu Myofibrillen im chronisch überlasteten, hypertrophierten Herzen. Naturwissenschaften **49**, 161—162 (1962).
- YABUKI, S., G. BLANCO, I.E. IMBRIGLIA, L. BENTIVOGLIO, and C.P. BAILAY: Time studies of acute, reversible coronary occlusions in dogs. J. thorac. cardiovasc. Surg. **38**, 40—45 (1959).