

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

Ventrikeldilatation und Muskelfaserdehnung als früheste morphologische Befunde beim Herzinfarkt* ** ***

Von

WALDEMAR HORT

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. Dezember 1964)

Einführung und Aufgabenstellung

Mit den konventionellen Färbemethoden der Lichtmikroskopie läßt sich ein Herzinfarkt erst nach 6 Std nachweisen. Da der Myokardinfarkt nicht selten vor dem Ablauf dieser Frist zum Tode führt, wurde mit verschiedenen Methoden versucht, zu einer früheren Diagnose zu kommen.

Ferment-histochemisch ist eine Abschwächung der Bernsteinsäuredehydrogenase-Aktivität schon nach 2—4 Std zu erkennen (WACHSTEIN und MEISEL; JESTÄDT und SANDRITTER; CATIN und ASSMANN; KOLIN). Fluoreszenzmikroskopisch kommt es nach 2—3 Std langem schweren Sauerstoffmangel zu einem Farbumschlag der durch Acridinorange hervorgerufenen Sekundärfluoreszenz (s. KORB und KNORR). Eine Fuchsinophilie wurde jüngst beim experimentellen Infarkt schon nach $\frac{1}{2}$ Std beobachtet (POLEY, FOBES und HALL).

J. und M. LINZBACH beschrieben an frischen menschlichen Infarkten eine Dehnung und Überdehnung der nicht mehr kontraktionsfähigen Muskelfasern. Wann dieses Phänomen auftritt, konnten sie aus ihrem Beobachtungsgut nicht entnehmen. Bei der Beschäftigung mit dem experimentellen Herzinfarkt der Ratte fielen uns schon nach kurzen Unterbindungszeiten deutliche Erweiterungen des linken Ventrikels am totenstarken Herzen auf. Deshalb prüften wir, ob durch die Messung der Kammervolumina und des Dehnungszustandes der Muskelfasern die Infarktdiagnose früher als mit den bisherigen Methoden gestellt werden kann.

Untersuchungsgut und Methoden

Dieser Mitteilung liegen Beobachtungen an fast 400 Rattenherzen zugrunde. Meist stammen sie von männlichen Sprague-Dawley/Hag-Tieren im Gewicht von 150—230 g, selten von weiblichen Tieren desselben Stammes. Da sich an den Herzbefunden keine verwertbaren Differenzen ergeben, behandeln wir alle gemeinsam. Bei 353 Ratten wurde die linke Kranzarterie kurz hinter ihrem Ursprung nach der leicht modifizierten Methode von JOHNS und OLSON dauernd unterbunden. Bei 29 Tieren wurde die Ligatur nach verschiedenen Zeiten wieder gelöst (methodische Einzelheiten s. bei HORT und DA CANALIS) und bei einer weiteren Gruppe (14 Tiere) wurden Mikroinfarkte durch Injektion von Kartoffelstärke erzeugt. Nachdem die Tiere gestorben oder mit Äther getötet worden waren, wurde das Herz nach voller Ausbildung der Totenstarre entnommen (frühestens nach 1 Std), die Vorhöfe und großen Gefäße abgetrennt, der Kammerteil gewogen und die Volumina des linken Ventrikels mit Hilfe einer graduierten Mikropipette gemessen. Dabei wurden die linken Kammern bis zur Basis gestrichen voll mit physiologischer NaCl-Lösung angefüllt. Da wegen der vari-

* Unter operativer Mitarbeit von SP. DACANALIS.

** Mit dankenswerter Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

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

ierenden Herzgrößen die absoluten Kammervolumina nicht gut miteinander verglichen werden können, wurde berechnet, wieviel Prozent vom Gewicht der Kammermuskulatur das Volumen des linken Ventrikels ausmacht.

Nach mehrmonatigem Fixieren der Herzen in 1 Teil handelsüblichem, konzentrierten Formalin und 9 Teilen Wasser wurden 15 μ und 10 μ dicke ungefärbte Gefrierschnitte angefertigt, in Glyceringelatine eingedeckt und die Abstände der Z-Membranen bei Ölimmersion und gesenktem Kondensor mit Hilfe eines Zeichenapparates aufgezeichnet und vermessen. Aus einer Muskelfaser wurden jeweils die Höhen von zehn hintereinander liegenden Muskelfächern bestimmt. Im Durchschnitt wurden in einem Präparat 345 Messungen vorgenommen, insgesamt 17580.

Volumina des linken Ventrikels

1. Dauerligatur. Die Messungen wurden an insgesamt 353 Herzen durchgeführt, bei denen der Infarkt bis zu 3 Monaten bestand. Die wesentlichsten Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die nicht aufgeführten Meßwerte füllen in dichter Folge die zeitlichen Lücken zwischen den einzelnen Gruppen, angefangen von Gruppe 3 (14—16 min) bis zu Gruppe 7 (33—35 Tage). Sie fügen sich kontinuierlich zwischen die aufgeführten Schwerpunkts-Meßwerte ein.

Bei den Kontrolltieren (Gruppe 1 = 0 min), bei denen keine Kranzarterienunterbindung durchgeführt wurde, stimmen die Volumina des totenstarren linken Ventrikels in sehr engen Grenzen mit den Volumina derjenigen Herzen überein, bei denen die Ligatur 1—13 min überlebt wurde. Die Ventrikelweiten wurden durch den Zeitpunkt der Herzentnahme (nach 1 Std oder später bei bestehender Totenstarre) oder durch medikamentöse Behandlung der Tiere mit Antikoagulantien (Heparin), Fibrinolytica (Streptase), Penicillin oder Homocystein nicht merklich beeinflusst.

Von der 14. min ab kam es zu einer deutlichen, zunächst sehr rasch und dann langsam weiter zunehmenden Erweiterung des linken Ventrikels (s. Abb. 1). Bei einer Ligaturdauer von 14—16 min war er im Durchschnitt fast doppelt so weit wie bei kürzerer Unterbindungsdauer (Gruppe 1 und 2), nach 30—35 min Unterbindung hatte sich das in der Totenstarre in der linken Kammer verbleibende Restblut verdreifacht. Dann stieg es langsam auf ungefähr den 6—7fachen Wert nach 10 Std an. (Die Volumenzunahmen zwischen allen genannten Gruppen sind statistisch hoch signifikant, $P < 0,001$.) Danach nahm die Dilatation nur noch sehr langsam zu. Nach 1 Monat hatte das Restblut ungefähr den zehnfachen Ausgangswert erreicht. Bei 2 Tieren, die 3 Monate lang überlebten, war das Relativ-Volumen noch stärker angestiegen (auf durchschnittlich 47,5). Da diese beiden Tiere jedoch stark abgemagert waren, können wir nicht entscheiden, ob dieser relativen Erweiterung auch eine absolute Vergrößerung der Infarktnarbe zugrunde liegt.

Unsere statistisch gesicherte Aussage über die bereits nach $\frac{1}{4}$ stündiger Unterbindung auftretende Dilatation der linken Kammer bezieht sich auf die Mittel-

Tabelle 1. *Volumen des linken Ventrikels in Abhängigkeit von der Infarktdauer*

Ligaturdauer	Anzahl der Tiere	Volumen ¹ des linken Ventrikels (Mittelwert)
0 min	34	3,13 \pm 1,1
0—13 min	139	3,53 \pm 1,3
14—16 min	9	6,28 \pm 1,6
30—35 min	14	10,8 \pm 4,0
10 Std	21	22,2 \pm 5,6
2 Tage	42	23,6 \pm 5,8
33—35 Tage	8	32,8 \pm 7,2

¹ Angegeben ist das relative Volumen in % vom Gewicht der Kammermuskulatur.

werte der Ventrikelvolumina. Wegen der starken Streuung überlappen sich die Meßwerte der verschiedenen Gruppen, und es ist für das einzelne Herz innerhalb der ersten halben Stunde nach Ligaturbeginn aufgrund des makroskopischen Befundes der Ventrikelweite meist nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose des Infarktes möglich. In der zweiten halben Stunde liegen dagegen die meisten Ventrikelvolumina deutlich außerhalb der Schwankungsbreite der Kontrollgruppe.

2. Temporäre Unterbindung. Ausgewertet wurden Messungen an insgesamt 29 Herzen, bei denen die Unterbindung der linken Kranzarterie 2—31 min bestand (methodische Einzelheiten s. bei HORT und DA CANALIS). Die Tiere überlebten nach dem Lösen der Ligatur noch 2 Tage.

Es bildeten sich im Myokard keine Nekrosen aus, wenn die Unterbindung innerhalb von 13 min gelöst wurde (s. HORT und DA CANALIS). Bei diesen Herzen

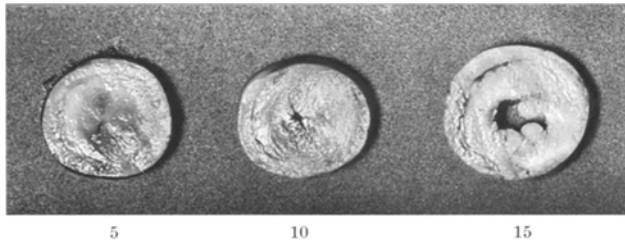


Abb. 1. Querscheiben aus totenstarren Herzen mit verschiedenen langen Unterbindungsdauern (knapp zweimal vergrößert). Bereits nach 15 min erkennt man eine geringe Dilatation der linken Herzkammer, die nach längerer Unterbindungsdauer wesentlich größer wird

waren die linken Kammern in der Totenstarre eng kontrahiert. Die Volumina (Mittelwert von 10 Messungen = 3,83) stimmen in engen Grenzen mit den Kontrollwerten und mit Messungen bei denjenigen Ratten überein, die eine Dauerligatur bis zu 13 min überlebten.

Wurde die Unterbindung nach 14 min oder später gelöst, so kam es in der linken Kammerwand zu Nekrosen, die mit zunehmender Unterbindungsdauer größer wurden und schließlich das Ausmaß einer Totalnekrose erreichten. Nach einer temporären Ligaturdauer von 14—16 min betrug das durchschnittliche relative Volumen des linken Ventrikels 8,5% (Mittelwert aus 6 Messungen), nach 17—31 min und anschließendem zweitägigen Überleben 12,3% (Mittelwert von 13 Herzen).

Diese Werte liegen nur etwas über den Ventrikelweiten derjenigen Tiere, bei denen eine Dauerligatur 14—16 bzw. 17—31 min lang bestand.

3. Mikroinfarkte. Die Mikroinfarkte im Myokard wurden durch Störkeinjektion in die aufsteigende Aorta dicht oberhalb der Klappen erzeugt. Die 14 Tiere überlebten im Durchschnitt 16 Std. In allen Anteilen der Kammermuskulatur war es zur Ausbildung kleiner Nekroseherde gekommen, die im Mittel schätzungsweise $\frac{1}{8}$ der Muskulatur zerstört hatten. Diese Ausfälle genügten, um eine mäßige Dilatation der Herzhöhlen hervorzurufen. Die linke Kammer war mit einem relativen Volumen von 8,5% gut $2\frac{1}{2}$ mal so weit wie bei den Kontrollen (Gruppe 1 der Tabelle 1, die Differenz ist statistisch hoch signifikant; $P < 0,001$). Die Dilatation war bei den Herzen mit den zahlreichsten Mikroinfarkten am größten.

Messung der Muskelfachhöhen

Die Meßergebnisse für das Infarktgebiet sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Bei den ersten 3 Tieren wurde keine Unterbindung gelegt, bei allen übrigen blieb die Ligatur bis zum Tode bestehen. Die Hälfte der Tiere starb nach der Unterbindung, die anderen wurden durch Nackenschlag getötet. Die Todesart beeinflusste die Meßergebnisse nicht. Ausschlaggebend war die Überlebenszeit.

Bei den ersten 12 Tieren, die innerhalb der ersten Viertelstunde nach der Unterbindung (oder ohne Ligatur) starben, bieten die Muskelfasern im freien Anteil der linken Kammerwand das in der Totenstarre übliche Bild: Die meisten sind eng kontrahiert, in einigen Abschnitten ist die Kontraktion weniger stark ausgeprägt. Der gemeinsame Mittelwert der Muskelfachhöhen liegt bei $1,59 \mu$. Die Mittelwerte der einzelnen Herzen weisen eine relativ große Streuung von durchschnittlich 14,3% auf.

Die restlichen 15 Tiere (Gruppe II) überlebten die Ligatur 15 min bis 19 Std.

Bei keinem von ihnen sind die Muskelfasern im Infarktgebiet engkontrahiert.

Schon bei den 3 Ratten, die die Unterbindung 15—17 min überlebten, liegen die Mittelwerte der Muskelfachhöhen über dem Höchstwert der ersten 12 Herzen (vgl. Abb. 2).

Bei den folgenden 10 Tieren, die 18 min bis $5\frac{1}{2}$ Std nach der Ligatur starben bzw. getötet wurden, sind die Muskelfasern noch stärker gedehnt. Die Muskelfachhöhen entsprechen etwa der diastolischen Faserlänge (s. HORT). Die Mittelwerte liegen bei den einzelnen Herzen äußerst dicht beisammen ($\pm 2\%$), der gemeinsame Mittelwert beträgt $1,99 \mu$. Bei jedem einzelnen Herzen dieser Gruppe sind die Muskelfasern statistisch hoch signifikant stärker gedehnt als bei dem Herzen Nr. 2 mit den größten Muskelfachhöhen in Gruppe I (stets ist $P < 0,001$).

Tabelle 2
Muskelfachhöhen in der Mitte der linken Kammerwand

	Nr.	Unterbindungsdauer	Vol. lks. ¹	Muskelfachhöhen	
				Anzahl	μ
Gruppe I	1	0 min	4,5	450	$1,62 \pm 0,19$
	2	0 min	1,6	420	$1,71 \pm 0,23$
	3	0 min	2,7	320	$1,62 \pm 0,19$
	4	4 min	2,4	390	$1,51 \pm 0,23$
	5	5 min	2,9	370	$1,43 \pm 0,32$
	6	7 min	2,9	390	$1,42 \pm 0,29$
	7	8 min	6,6	360	$1,68 \pm 0,18$
	8	9 min	3,6	390	$1,57 \pm 0,20$
	9	10 min	2,9	320	$1,57 \pm 0,33$
	10	11 min	5,2	380	$1,63 \pm 0,14$
	11	13 min	4,7	300	$1,67 \pm 0,18$
	12	15 min	5,6	350	$1,69 \pm 0,21$
Gruppe II	13	15 min	7,5	380	$1,87 \pm 0,20$
	14	16 min	5,8	260	$1,77 \pm 0,23$
	15	17 min	7,0	390	$1,82 \pm 0,20$
	16	18 min	7,8	290	$1,95 \pm 0,18$
	17	18 min	9,2	270	$2,02 \pm 0,32$
	18	20 min	6,2	310	$1,92 \pm 0,16$
	19	30 min	13,0	380	$2,01 \pm 0,14$
	20	37 min	8,5	330	$2,02 \pm 0,20$
	21	45 min	11,0	390	$1,98 \pm 0,25$
	22	1 Std	11,0	350	$2,06 \pm 0,13$
	23	2 Std	11,0	370	$1,98 \pm 0,20$
	24	$2\frac{1}{2}$ Std	11,0	400	$2,02 \pm 0,18$
	25	$5\frac{1}{2}$ Std	20,0	390	$1,97 \pm 0,22$
	26	7 Std	18,0	330	$2,18 \pm 0,14$
	27	19 Std	39,0	310	$2,12 \pm 0,23$

¹ Vol. lks. = Relatives Volumen der linken Kammer in % vom Gewicht des Herzkammerteiles.

Bei starker Vergrößerung unterscheiden sich diese Muskelfasern schon auf den ersten Blick von den in der Totenstarre eng kontrahierten: Bei den gedehnten Fasern liegt zwischen den schmalen Z-Membranen ein breites, bei tiefer Stellung des Kondensors (oder im Phasenkontrast) gut erkennbares dunkles A-Band, das bei stark kontrahierten Fasern vollständig fehlt.

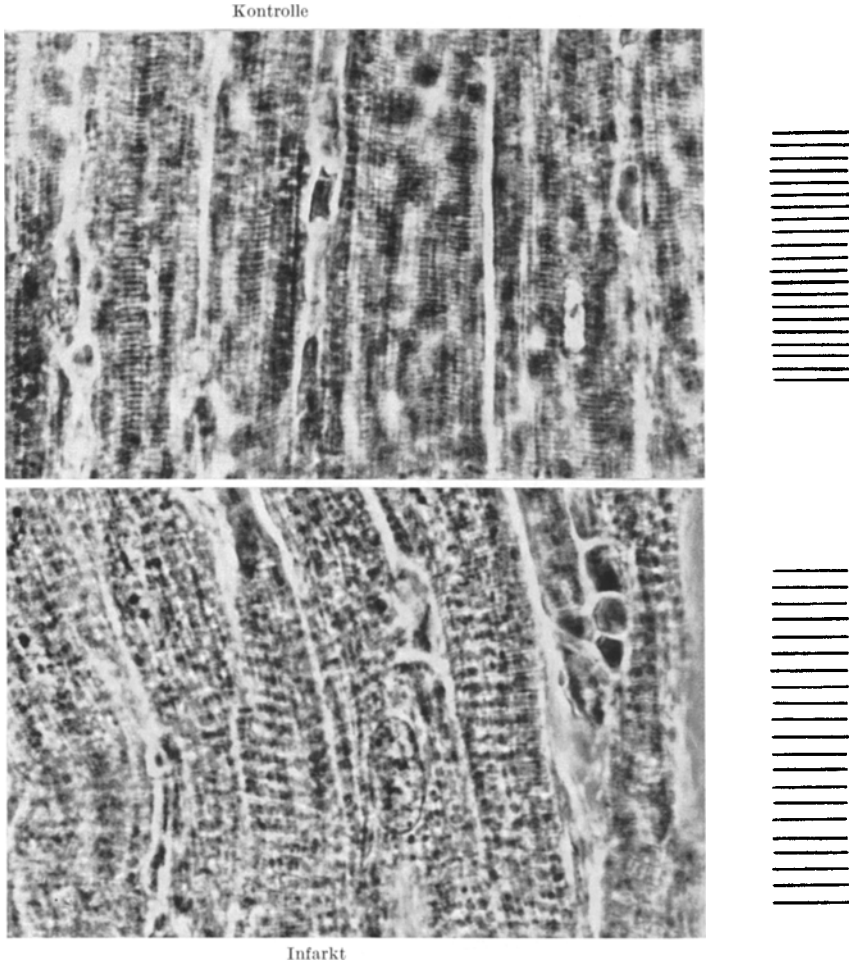


Abb. 2. Muskelfaserdehnung in der linken Kammerwand nach einer Ligaturdauer von 7 min (oben) und 15 min (unten). Die Muskelfachhöhen sind am rechten Bildrand skizziert. Sie entsprechen den Abständen der Z-Membranen in den Abbildungen. Zwischen ihnen sind im oberen Bild schmale, im unteren breite A-Streifen sichtbar. Die obere Abbildung entspricht dem Bild totenstarrer, kontrahierter Muskelfasern; in der unteren sind die Muskelfasern im Infarktgebiet unmittelbar nach dem Eintreten der irreversiblen Schädigung gedehnt. Gefrierschnitte, eingedeckt in Glycerin-Gelatine. 1120 \times vergrößert

Bei den beiden letzten Tieren mit den längsten Überlebenszeiten sind die Herzmuskelfasern noch stärker gedehnt. Ihre Muskelfachhöhen kommen mit 2,18 μ bzw. 2,12 μ jenen Höchstwerten von 2,26 μ bzw. 2,28 μ sehr nahe, die wir bei zwei Herzen gemessen haben, die in lebensfrischem Zustand unter einem Druck von 30 cm H₂O mit Formalin fixiert wurden (Volumen des linken Ventrikels beider Herzen: 41 % vom Gewicht der Kammermuskulatur). Bei Hunden

und Meerschweinchen haben wir früher maximale Muskelfachhöhen um $2,5\mu$ gemessen.

In der zweiten Gruppe betragen die Schwankungen der Muskelfachhöhen in den einzelnen Herzen im Durchschnitt nur 9,4% und sind damit statistisch gesichert geringer als in der ersten Gruppe ($P < 0,0027$).

Aus den Meßergebnissen geht hervor, daß bereits $\frac{1}{4}$ Std nach Einsetzen des Infarktes die Muskelfasern im Infarktgebiet die Fähigkeit zur postmortalen Kontraktion verlieren. Sie unterscheiden sich durch ihre Dehnung deutlich von den Muskelfasern in Kontrollherzen oder in Herzen, bei denen die Unterbindung weniger als $\frac{1}{4}$ Std bestand.

Die Muskelfaserdehnung in den Infarktherzen beschränkt sich auf das Infarktgebiet. In den erhaltenen Partien sind die Muskelfasern eng kontrahiert, wie man z.B. bei färberisch bzw. fermenthistochemisch bereits abgrenzbaren, mehreren Stunden alten Infarkten erkennen kann.

Darüber hinaus haben wir bei frischen Infarkten an 4 Herzen der Gruppe 2 (Ligaturdauer 15—45 min) auch die Muskelfachhöhen in der mittleren Schicht des Septums gemessen. In jedem einzelnen Herzen waren sie hoch signifikant stärker kontrahiert als im Infarktgebiet (P stets $< 0,001$; mittlere Muskelfachhöhe $1,54\mu$ gegenüber $1,94\mu$ im freien Anteil der linken Kammerwand). Selbst in den äußersten Schichten der linken Kammerwand, deren Muskelfasern beim Infarkt länger überleben als inmitten der Compacta (s. HORT und DA CANALIS), waren die Muskelfächer stärker kontrahiert als im Infarktgebiet [Messungen an zwei Herzen; Mittelwerte $1,63\mu \pm 0,25\mu$ bzw. $1,52\mu \pm 0,26\mu$ gegenüber $1,87\mu$ bzw. $1,92\mu$ im Infarkt ($P < 0,001$)].

Drei andere Kontrollherzen fallen wegen einer nicht voll ausgeprägten postmortalen Kontraktion ihrer Muskelfasern in der linken Kammerwand etwas aus dem Rahmen. Bei einem Tier bestand vor dem Tode eine schwere Asphyxie. Es sollte durch einen Nackenschlag getötet werden, begann aber nach einiger Zeit wieder in großen Abständen kümmerlich und sehr flach zu atmen. 15 min danach wurde es endgültig getötet (Muskelfachhöhe in der linken Kammerwand $1,73\mu$, im Septum $1,67\mu$; relatives Volumen des linken Ventrikels 11%). Zwei andere Tiere hatten bei einer Thorakotomie in die linke Pleurahöhle 3—4 ml Paraffinöl instilliert bekommen. Unter Heparinbehandlung war außerdem eine schwere Blutung aufgetreten und es bestand eine erhebliche Anämie. Bei der einen Ratte wurden folgende Werte ermittelt: Durchschnittliche Muskelfachhöhe in der linken Kammerwand $1,75\mu$, im Septum $1,66\mu$, relatives Volumen des linken Ventrikels 3,7%. Bei dem anderen Herzen war die postmortale Kontraktion der Muskelfasern in der linken Kammerwand noch weniger ausgebildet, im Septum dagegen sehr ausgesprochen (Mittelwerte: linke Kammerwand $1,85\mu$, Septum $1,34\mu$, relatives Volumen des linken Ventrikels 2%).

Besprechung der Befunde

Unsere Untersuchungen zeigen, daß nach dem Unterbinden der linken Kranzarterie am Rattenherzen die Infarktdiagnose bereits nach $\frac{1}{4}$ Std aus der Dilatation der linken Kammer und vor allem aus der Dehnung der Muskelfasern im Infarktgebiet gestellt werden kann. Die postmortal meßbare Erweiterung

des linken Ventrikels begann 14 min nach der Ligatur (Abb. 3). Mindestens genauso lange muß bei temporärer Unterbindung die Kranzarterie verschlossen bleiben, damit sich deutliche Nekrosen in ihrem Versorgungsgebiet entwickeln (s. HORT und DA CANALIS). Die Dilatation der linken Kammer beginnt also in dem Augenblick, in dem die Schädigung der Muskulatur durch die Ischämie irreversibel wird.

Zu diesem Zeitpunkt verlieren die Muskelfasern die Fähigkeit, eine Totenstarre mit Verkürzung der Muskelfächer zu entwickeln. Dadurch nimmt das Volumen der linken Kammer zu. Die Ventrikeldilatation ist die makroskopisch sichtbare Folge des Unvermögens der Muskelfasern im Ischämiegebiet, eine post-

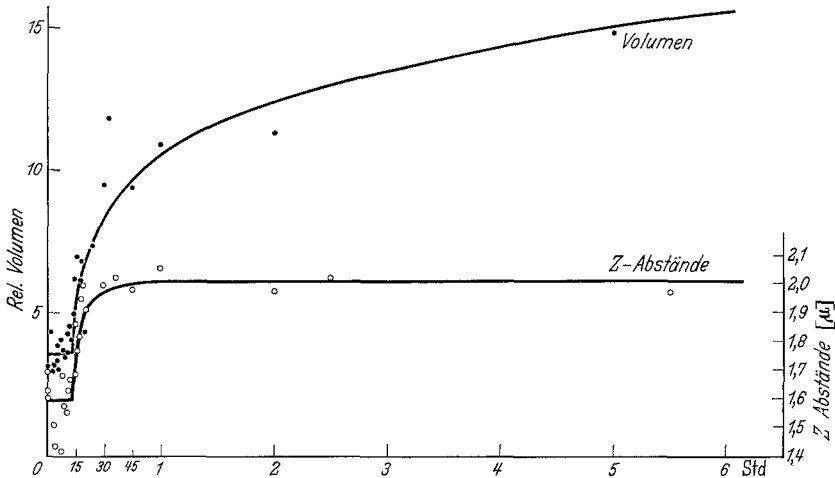


Abb. 3. Graphische Darstellung der Weite des linken Ventrikels und der Muskelfaserdehnung in Abhängigkeit von der Unterbindungsdauer. Die Ventrikelweite ist in Prozent vom Gewicht der Kammermuskulatur angegeben, die Muskelfaserdehnung wurde am Abstand der Z-Membranen gemessen. ● Volumen; ○ Z-Abstände

mortale Kontraktion auszuführen. Diese gestörte Funktion wird morphologisch durch den Dehnungszustand der Muskelfasern sichtbar. Damit ist zum erstenmal die Möglichkeit gegeben, eine irreversible Zellschädigung mit einfachen Methoden sofort zu erkennen. Sonst verstreicht zwischen dem Eintritt des Zelltodes und seiner Nachweisbarkeit im histologischen Präparat die in der Regel stundenlange Manifestationszeit.

Nach 14 min langer Unterbindung ist noch ein ziemlich breiter Muskelmantel unter dem Epi- und Endokard erhalten, der mit zunehmender Unterbindungsdauer kleiner wird und schließlich (bis auf eine sehr schmale subendokardiale Zone) ganz verschwindet. Deshalb ist es verständlich, daß die Dilatation der linken Kammer 14 min nach Infarktbeginn noch nicht gleich maximal ist, sondern anfangs rasch zunimmt. Sie steigt in dem Maße an, wie die erhaltenen (und postmortal noch kontraktionsfähigen) Muskelfasern abnehmen.

Dasselbe gilt für die temporäre Unterbindung. Die Ventrikelweiten stimmen in beiden Versuchsreihen bei gleicher Unterbindungsdauer annähernd überein, obwohl bei der Dauerligatur die Muskelfasern bei kurzer Versuchsdauer gerade erst abgestorben, bei gleich langer temporärer Unterbindung wegen der nachfolgenden zweitägigen Überlebenszeit aber schon vollständig nekrotisch und teil-

weise abgebaut sind. Die etwas größeren Ventrikelweiten bei der temporären Unterbindung erklären sich wahrscheinlich dadurch, daß die nekrotisch gewordenen Muskelfasern überdehnt sind im Gegensatz zu den postmortal weniger stark gedehnten nach Dauerligatur (s. unten).

Die Mikroinfarkte bieten ein gutes Beispiel dafür, daß die Ventrikelweite vom Ausmaß der Muskelfaserzerstörung abhängt. Die Dilatation in dieser Versuchsreihe war recht bescheiden, weil die kleinfleckigen Nekroseherde nur einen Bruchteil der gesamten Kammermuskulatur einnehmen. Diese Beobachtungen zeigen aber auch, daß nicht ein transmuraler Infarkt die Voraussetzung für eine Ventrikelerweiterung darstellt.

Wenn während des Lebens im irreversibel ischämisch geschädigten Myokard die ATP unter einen kritischen Wert absinkt, kann sie ihre Weichmacherwirkung (s. WEBER und PORTZEHL) nicht mehr ausüben und es sollte eigentlich zur Starre der Muskelfasern kommen. Deshalb überlegten wir, ob im Infarktgebiet, auf das ja während jeder Systole der hohe Kammerinnendruck einwirkt, eine Totenstarre (auch schon intravital) ohne Verkürzung der Muskelfasern eintritt. Gegen diesen Mechanismus sprechen jedoch zwei Beobachtungen: Beim frischen Infarkt ist intravital nach dem Versiegen der Contractilität eine systolische Dehnung und Vorbuckelung des ischämischen Myokards zu erkennen (TENNANT und WIGGERS; s. auch TATOLES und RANDALL). Ferner konnten wir diese Dehnung unter der Belastung auch am Streifenpräparat beobachten: Nach einer Unterbindungsdauer von 25 min verlängerte sich ein in Richtung der mittleren, ringförmig angeordneten Compactamuskulatur aus dem gesamten Infarktgebiet herausgeschnittener Streifen schon unter geringer Belastung deutlich, und die Dehnbarkeit änderte sich bei Wiederholungsmessungen nach $1\frac{1}{4}$ bzw. 8 Std nicht. Bei sechs anderen Messungen an Kontrollherzen bzw. an Herzen nach Unterbindungsdauern von wenigen Minuten war dagegen eine mehr oder weniger ausgeprägte Totenstarre nachweisbar. Die aufgeführten Beobachtungen weisen darauf hin, daß die irreversibel geschädigten Muskelfasern in den ersten Stunden nach Infarktbeginn intravital und postmortal noch recht gut dehnbar sind. Mit zunehmender Ischämiedauer werden die Muskelfächer weiter (s. S. 76) und damit muß die Dehnbarkeit des Infarktgebietes geringer werden.

Die mikrometrische Untersuchung ergab, daß die Muskelfasern im Infarktgebiet $\frac{1}{4}$ Std nach Beginn der Ligatur die Fähigkeit zur Ausbildung einer Totenstarre mit Faserverkürzung verloren haben. In unserem Untersuchungsgut deckten sich nach Unterbindungsdauern zwischen 18 min bis $5\frac{1}{2}$ Std die durchschnittlichen Muskelfachhöhen fast vollständig und lagen mit 2μ in einem Bereich, der nach früheren Messungen der diastolischen Faserlänge entspricht (s. HORT).

Bei den Kontrollherzen und den Infarktherzen mit Ligaturdauer unter $\frac{1}{4}$ Std lagen die mittleren Z-Abstände in der linken Kammerwand mit $1,59\mu$ etwas höher als die für den Menschen und einige andere Tierarten angegebenen Mittelwerte von durchschnittlich $1,4\mu$ in der linken Kammerwand (LINZBACH; HORT). Der Grund für diese Abweichung dürfte zum Teil in der Kleinheit der untersuchten Herzen liegen. Da der Kontraktionszustand der Muskelfasern in der Totenstarre abhängig von ihrer Lage im Myokard ist (HORT), bedingen bei kleinen Herzen mit enger Kammerlichtung schon kleine Abweichungen in der

Schnittführung von der Mitte der Compacta merkliche Vergrößerungen der Muskelfachhöhen.

Bei drei Herzen unseres Beobachtungsgutes waren trotz fehlender Unterbindung die Muskelfasern der linken Kammerwand in der Totenstarre nicht so eng kontrahiert wie bei den übrigen Vergleichsherzen (s. S. 77). Dafür dürften wahrscheinlich abnorme Umstände verantwortlich sein, die bei allen 3 Tieren vorlagen. Bei der einen Ratte bestand vor dem Tode eine schwere Asphyxie, bei den beiden anderen eine Atelektase einer Lunge und obendrein eine schwere Anämie. Eine detaillierte Vorstellung über den Wirkungsmechanismus dieser Faktoren können wir uns nach den heutigen Kenntnissen über die Totenstarre des Herzens noch nicht machen.

Frühdiagnose eines menschlichen Herzinfarktes

Nach den Tierexperimenten interessierte vor allem, ob die bei der Ratte erhobenen Befunde auch eine sehr frühe postmortale Diagnose des menschlichen Herzinfarktes erlauben. Dies erschien so gut wie sicher, weil LINZBACH das wesentliche mikroskopische Kriterium der Frühdiagnose — gedehnte Muskelfasern im Infarktgebiet infolge unvollkommener Totenstarre — in frischen menschlichen Infarkten bereits beobachtet hat. Er konnte nur keine Angaben darüber machen, zu welchem Zeitpunkt diese Veränderung an den Muskelfasern auftritt.

Die Basis für die mikrometrische Untersuchung menschlicher Infarktherzen war ebenfalls vorhanden: Aus früheren Untersuchungen von LINZBACH sind für das menschliche Herz die Normwerte der Muskelfachhöhen im Myokard bekannt, und aus eigenen Messungen kennen wir die Abhängigkeit der Muskelfachhöhen von der Entnahmestelle in der Kammerwand (HORT).

Kürzlich beobachteten wir einen ganz frischen Herzinfarkt, bei dem sich dieselben Veränderungen wie in den Tierversuchen fanden.

Ein 53jähriger Mann bekam beim Autofahren um 23¹⁵ Uhr plötzlich heftige, anhaltende Schmerzen hinter dem Sternum, die in den linken Arm ausstrahlten. Er kam etwa eine Viertelstunde später zu Haus an, kollabierte und wurde kurz darauf in die Medizinische Universitätsklinik Göttingen eingeliefert¹. Der Blutdruck betrug 125/90, die Pulsfrequenz 68/min. Im EKG bestanden die Zeichen eines ganz frischen Hinterwandinfarktes mit ausgeprägter ST-Hebung in Ableitung II, III und V₅ sowie V₆. Der Patient verstarb plötzlich um 1⁰⁵ Uhr am folgenden Tag, also knapp 2 Std nach dem Beginn der pektanginösen Beschwerden.

Die *Obduktion* ergab eine deutlich einengende Sklerose im Anfangsteil des absteigenden Astes der linken Kranzarterie sowie im linken umschlingenden Ast. In der rechten Kranzarterie war die Sklerose besonders ausgeprägt. Es bestand 3 cm vom Ursprung entfernt ein alter, nur durch winzige Kanäle unterbrochener Verschuß und 7 cm hinter dem Ostium war die Lichtung vollständig verlegt durch ein großes, aufgebrochenes arteriosklerotisches Polster mit frischem Bluteinbruch. Die linke Kammer war gut doppelt so weit wie in der Norm, ihr Volumen betrug im frischen Zustand 68 ml. Die linke Kammerwand war gering verdickt (Herzgewicht 400 g, Körpergewicht 78 kg, Größe 176 cm). Ein etwa pfirsichkern-großer Bezirk in der Innenschicht der linken Seitenwand war von zahlreichen kleinfleckigen alten Narben durchsetzt, die von einem vor 3 Jahren durchgemachten Herzinfarkt herrühren. Makroskopisch waren auf Schnitten durch die linke Hinterwand und das Septum keine auffälligen Veränderungen zu sehen, und an HE-gefärbten Großschnitten waren alle Muskelfasern gleichmäßig gefärbt, alle Kerne und die Querstreifung sehr gut erhalten. Bei starker Vergrößerung fielen jedoch, besonders eindringlich an ungefärbten, mit Glycerin-Gelatine

¹ Für die Überlassung der klinischen Befunde danke ich Herrn Prof. Dr. CREUTZFELDT, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik, und Herrn Dr. med. KUHLMANN.

eingedeckten Gefrierschnitten, deutliche Unterschiede in der Querstreifung der Herzmuskelfasern auf. In einem knapp kinderhandtellergroßen, auf das Septum übergreifenden Bezirk im Spitzengebiet der linken Hinterwand waren alle Muskelfasern überdehnt. Ihre durchschnittliche Höhe betrug $2,38 \mu \pm 0,19 \mu$ (s. Abb. 4). In den übrigen Anteilen der Kammermuskulatur waren die Muskelfasern dagegen überwiegend stark und zum Teil weniger stark kontrahiert, wie es in der Totenstarre gewöhnlich zu beobachten ist. Die mittlere Muskelfachhöhe betrug hier $1,68 \mu \pm 0,36 \mu$. Die Differenzen der Muskelfachhöhen sind statistisch hoch signifikant ($P < 0,001$); es wurden jeweils 500 Z-Abstände vermessen. Die totenstarren Muskelfasern waren ausgedehnt fragmentiert, die gedehnten dagegen nicht.

Es besteht kein Zweifel, daß die überdehnten Muskelfasern in der linken Hinterwand einen ganz frischen Infarkt anzeigen. Setzt man die Wiederbelebungszeit des menschlichen Herzens (wie beim Hundeherzen) mit 20 min an, so hätte die irreversible Schädigung des Myokards 20 min nach dem Beginn der pektanginösen Schmerzen eingesetzt, und der Infarkt wäre $1\frac{1}{2}$ Std alt. Ein derart frischer Infarkt ist meines Wissens im Obduktionsgut bisher noch nicht mit Sicherheit diagnostiziert worden. Ich möchte es für sicher halten, daß darüber hinaus mit den geschilderten Kriterien die morphologische Diagnose des menschlichen Herzinfarktes genau wie im Tierversuch augenblicklich, d.h. unmittelbar nach dem Einsetzen der irreversiblen Veränderungen, gestellt werden kann.

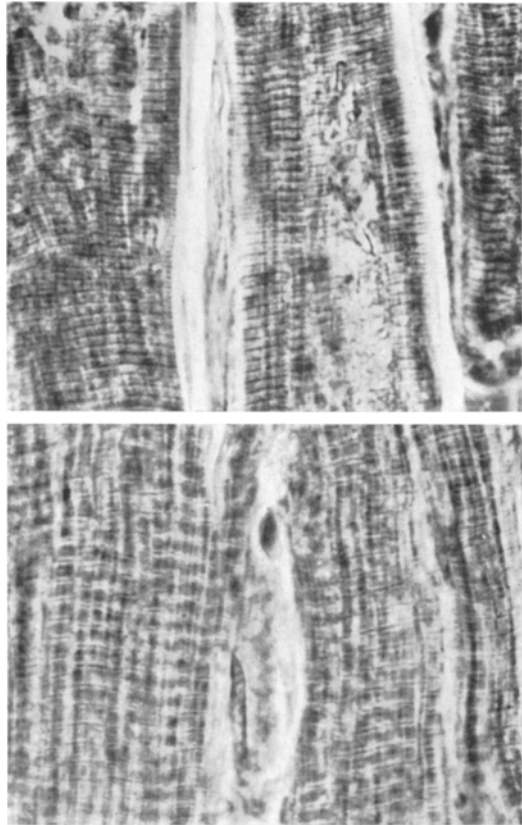


Abb. 4. Menschliches Herz. Oben: Linke Vorderwand. Totenstarre, eng kontrahierte Muskelfasern mit einer durchschnittlichen Muskelfachhöhe von $1,3 \mu$. Unten: Linke Hinterwand. $1\frac{1}{2}$ Std alter Infarkt. Gedehte Muskelfasern mit einer durchschnittlichen Muskelfachhöhe von $2,25 \mu$. Gefrierschnitte. Phasenkontrast. Ölimmersion. $1120\times$ vergrößert

Zusammenfassung

An fast 400 Rattenherzen mit unterbundener linker Kranzarterie wurden postmortal die Ventrikelvolumina und an 27 Herzen der Dehnungszustand der Muskelfasern gemessen: Nach 15 min bzw. unmittelbar nach dem Eintreten der irreversiblen Schädigung verlieren die Muskelfasern im Infarktgebiet die Fähigkeit zur postmortalen Kontraktion in der Totenstarre. Die linke Herzkammer war postmortal deutlich erweitert. Die Dilatation nahm zunächst rasch, später langsam zu. Die Muskelfasern im Infarkt waren bereits nach viertelstündiger Unterbindung gedehnt und dadurch deutlich von den ungeschädigten Muskel-

fasern im erhaltenen Myokard oder in Kontrollherzen zu unterscheiden. Dadurch war die morphologische Infarktdiagnose sofort nach dem Eintreten der irreversiblen Schädigung möglich. Mit denselben Kriterien ließ sich auch ein ganz frischer Myokardinfarkt in einem menschlichen Herzen diagnostizieren.

Ventricular Dilatation and Muscle Fiber Stretching as the Earliest Morphologic Changes in Cardiac Infarcts

Summary

The ventricular volume of almost 400 rat hearts with ligated left coronary artery was measured postmortem; in 27 hearts the stretched state of the muscle fibers was determined. Immediately after the appearance of the irreversible damage (that is, after 15 minutes), the muscle fibers in the infarcted region lose the ability to contract postmortem in rigor mortis. The left ventricle postmortem was definitely enlarged. The dilatation occurred at first quickly, later slowly. The muscle fibers in the infarct were already stretched after 15 minutes of ligation, thus they could be readily differentiated from the undamaged muscle fibers in the preserved myocardium or in the control hearts. Consequently, the morphologic diagnosis of an infarct was possible directly after the appearance of the irreversible damage.

A fresh myocardial infarct in the human heart may be diagnosed using the same criteria.

Literatur

- CAIN, H., u. W. ASSMANN: Fermentgeschehen bei koronariellen Durchblutungsstörungen. Verh. dtsch. Ges. Path. **43**, 196 (1959).
- HORT, W.: (1) Quantitative histologische Untersuchungen an wachsenden Herzen. Virchows Arch. path. Anat. **323**, 223 (1953).
- (2) Makroskopische und mikrometrische Untersuchungen am Myokard verschieden stark gefüllter linker Kammern. Virchows Arch. path. Anat. **333**, 523 (1960).
- , u. S. DACANALIS: Untersuchungen an Rattenherzen nach temporärer Unterbindung der linken Kranzarten Virchows Arch. path. Anat. **339**, 61—71 (1965).
- JESTÄDT, R., u. W. SANDRITTER: Erfahrungen mit der TTC-Reaktion für die pathologisch-anatomische Diagnose des frischen Herzinfarktes. Z. Kreisl.-Forsch. **48**, 802 (1959).
- JOHNS, T. N. P., and B. J. OLSON: Experimental myocardial infarction. Ann. Surg. **140**, 675 (1954).
- KOLIN, A.: Über die Beziehungen zwischen der Entstehung der hypoxischen Steatose und den Veränderungen der Aktivität der Succinodehydrogenase (SDH) im Myokard. Beitr. path. Anat. **126**, 194 (1962).
- KORB, G., u. G. KNORR: Vergleichende licht- und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen frischer Herzmuskelschäden beim Menschen. Virchows Arch. path. Anat. **335**, 159 (1962).
- LINZBACH, A. J.: Die pathologische Anatomie der Herzinsuffizienz. In: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IX/1, S. 706 ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
- , u. M. LINZBACH: Die Herzdilatation. Klin. Wschr. **1951**, 621.
- POLEY, R. W., C. D. FOBES, and M. J. HALL: Fuchsinophilia in early myocardial infarction. Arch. Path. **77**, 325 (1964).
- TATOOLES, C. J., and W. C. RANDALL: Local ventricular bulging after acute coronary occlusion. Amer. J. Physiol. **201**, 451 (1961).
- TENNANT, E., and C. J. WIGGERS: Effect of coronary occlusion on myocardial contraction. Amer. J. Physiol. **112**, 351 (1935).
- WACHSTEIN, M., and E. MEISEL: Succinic-dehydrogenase activity in myocardial infarction and in included myocardial necrosis. Amer. J. Path. **31**, 353 (1955).
- WEBER, H. H., u. H. PORTZEHL: Kontraktion, ATP-Cyclus und fibrilläre Proteine des Muskels. Ergebn. Physiol. **47**, 369 (1952).

Priv.-Doz. Dr. WALDEMAR HORT
Pathologisches Institut der Universität
Göttingen, Goßlerstr. 10