

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

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Aludrin (Isoproterenolsulfat)-Schädigung des Herzmuskels

Von

G. KORB*

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. September 1964)

Wie wir in vorangegangenen Veröffentlichungen zeigen konnten, entstehen nach einer subcutanen Injektion von Aludrin — ähnlich wie nach Isuprel-Gaben (RONA u. Mitarb.) — mit großer Regelmäßigkeit in den endokardnahen Schichten beider Herzventrikel zahlreiche herdförmige Muskelzelluntergänge, die lichtoptisch weitgehend den Folgezuständen einer Coronarinsuffizienz entsprechen (KORB u. TOTIVIĆ). In der Zwischenzeit haben wir zur weiteren Klärung dieser Befunde ausgedehnte elektronenmikroskopische Untersuchungen vorgenommen. Dabei interessierte uns die Frage, ob sich elektronenmikroskopisch bei der Aludrin-Schädigung Übereinstimmungen oder Besonderheiten im Vergleich zu den bekannten Befunden an regressiv veränderten bzw. nekrobiotischen Herzmuskelzellen erheben lassen.

Material und Methodik

25 Ratten eines Inzuchtstammes erhielten eine einmalige subcutane Injektion von 75 mg Aludrin pro Kilogramm Körpergewicht, gelöst in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung. Die Tiere wurden 15 min bis 48 Std nach der Injektion durch Nackenschlag getötet. Von jedem Herzen wurden sofort acht Gewebstückchen aus der inneren Schicht des linken Ventrikels entnommen und in üblicher Weise in 1%iger Osmiumsäure oder in einer Osmiumsäure-Kaliumbichromat-Lösung fixiert, in 8,5%iger Saccharose-Lösung gewaschen, in einer aufsteigenden Aceton-Reihe entwässert und in Vestopal-W eingebettet. Die Schnitte wurden mit einem Mikrotom nach PORTER-BLUM hergestellt. Die Kontrastierung erfolgte entweder mit 1%igem Uranylacetat oder mit Bleihydroxyd nach KARNOVSKY. Die Aufnahmen wurden mit einem Elmiskop I der Firma Siemens gemacht.

Zur Kontrolle wurden von den Herzen unmittelbar unter- und oberhalb der Entnahmestelle unfixierte Schnitte nach der Messertiefkühlmethode angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin sowie für fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen mit Phosphin-3-R und Acridinorange gefärbt.

Ergebnisse

Licht- und fluoreszenzmikroskopisch findet man vornehmlich in den endokardnahen Schichten beider Herzventrikel neben einem interstitiellen Ödem und feintropfigen Fettablagerungen zahlreiche unterschiedlich große Herzmuskelzelluntergänge. Die Zellen des Interstitiums bleiben erhalten. Sie beginnen besonders im Bereich größerer Nekrosen verhältnismäßig frühzeitig zu wuchern (KORB u. TOTIVIĆ, dort auch weitere Einzelheiten).

* Herrn Prof. Dr. H. HAMPERL zum 12. 9. 1964 gewidmet.

Elektronenmikroskopische Befunde

Nach 15 Min. In einzelnen Muskelzellen ist das Sarkoplasma, besonders unter dem Sarkolemm (Abb. 1), aber auch in der unmittelbaren Umgebung der Zellkerne, deutlich aufgelockert. Das Sarkoplasmareticulum ist im Bereich des longitudinalen Systems vielfach erweitert. Die Mitochondrien sind größtenteils intakt; nur gelegentlich findet man umschriebene Aufhellungen der Matrix und

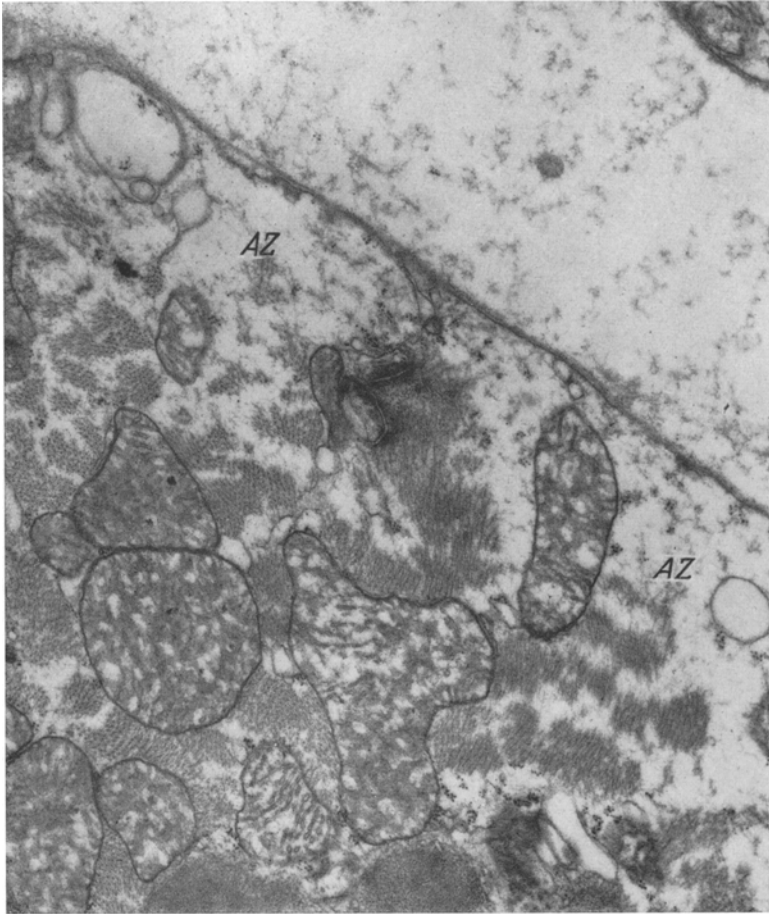


Abb. 1. Auflockerungszone (AZ) unter dem Sarkolemm einer Herzmuskelzelle, 15 min nach einer s.c. Injektion von 75 mg Aludrin/kg. Orig.-Vergr.: 10000:1, Ges.-Vergr.: 22000:1

eine verwaschene Zeichnung der Cristae mitochondriales. Die Glykogengranula sind in diesen Zellen deutlich vermindert.

Nach 30 Min. In zahlreichen Muskelzellen ist das Sarkoplasma in unscharf begrenzten Zonen deutlich aufgelockert. Teile des longitudinalen und transversalen Systems sind erheblich erweitert (Abb. 2). In einzelnen Mitochondrien sind nur noch wenige Cristae vorhanden. Ab und zu haben sich Mitochondrien zu länglichen Gebilden vereinigt, die sich über mehrere Sarkomere erstrecken. Die meisten Mitochondrien sind jedoch nicht verändert. Glykogengranula sind

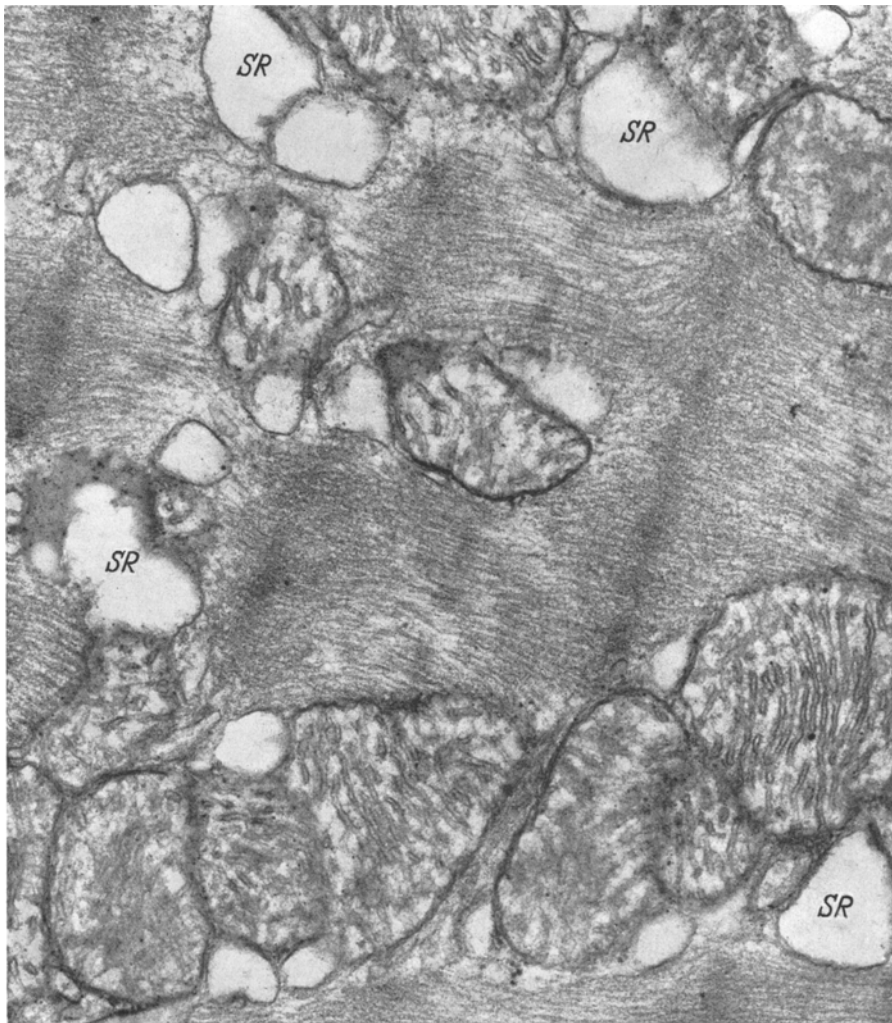


Abb. 2. Deutlich erweiterte Anteile des Sarkoplasma-Endotheliums (SR). 30 min nach einer s.c. Injektion von 75 mg Aludrin/kg. Orig.-Vergr.: 18000:1, Ges.-Vergr.: 39600:1

nur noch selten zu erkennen. Vereinzelt trifft man in Herzmuskelzellen, besonders in der Nähe des Sarkolemm, auf Myelinfiguren. In engem Kontakt zu den Mitochondrien und dem Sarkoplasma-Endothelium sind vermehrt Fetttröpfchen nachweisbar. Im Bereich der Capillarendothelien und des Sarkolemm stellt sich eine deutlich gesteigerte Pinocytose dar.

Nach 1 Std. In den Aufhellungszonen des Sarkoplasmas sind die Myofibrille auseinandergedrängt. Die Erweiterung des Sarkoplasma-Endotheliums hat weiter zugenommen und in einem Teil der Muskelzellen unter dem Sarkolemm zur Ausbildung unterschiedlich großer Vacuolen geführt (Abb. 3). Weiterhin trifft man auf vereinzelte geschwollene und vacuolär umgewandelte Mitochondrien; andere sind verdichtet. Die Verfettung hat zugenommen. Einzelne Glanzstreifen weisen eine deutliche Dehiszenz auf.

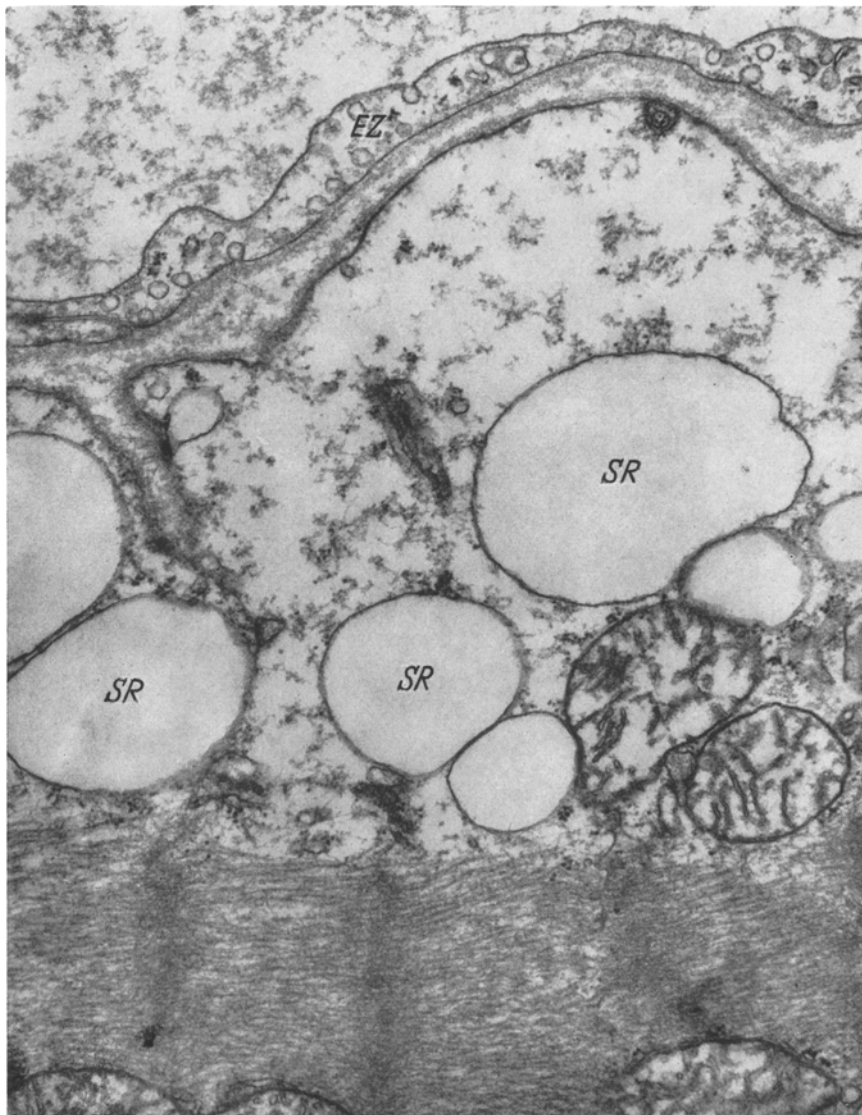


Abb. 3. Vacuolig umgewandelte Anteile des Sarkoplasmareticulums (SR). Im Cytoplasma einer angrenzenden Endothelzelle (EZ) sind zahlreiche Pinocytosebläschen zu erkennen. 1 Std nach einer s.c. Injektion von 75 mg Aludrin/kg. Orig.-Vergr.: 14000:1, Ges.-Vergr.: 30800:1

Nach 2 Std. Zahlreiche Muskelzellen werden mehr oder weniger ausgedehnt von unscharf begrenzten osmiophoben Zonen durchsetzt (Abb. 4), in denen die Myofilamente auseinandergedrängt sind. Vereinzelt trifft man außerdem auf streifenförmige Auflockerungszonen entlang der interfibrillären Räume. Ab und zu stellen sich in Form verdichteter Querbänder hochgradig kontrahierte, z.T. degenerierte Myofibrillenabschnitte dar (Abb. 5). Das Sarkolemm ist im Gebiet der Z-Streifen vielfach tief eingezogen, so daß die Oberfläche der Muskelzellen eine auffallend deutliche Arkadenform besitzt. Zahlreiche Mitochondrien sind

durch eine dichte Matrix und eng aneinanderliegende Cristae mitochondriales gekennzeichnet. Einzelne Mitochondrien werden von mehreren Cytomembranen umgeben; gelegentlich werden kleine Mitochondriengruppen von einer gemeinsamen Außenmembran zusammengefaßt. Das Sarkoplasmareticulum ist überwiegend deutlich erweitert, stellenweise jedoch kollabiert. In den weniger ge-

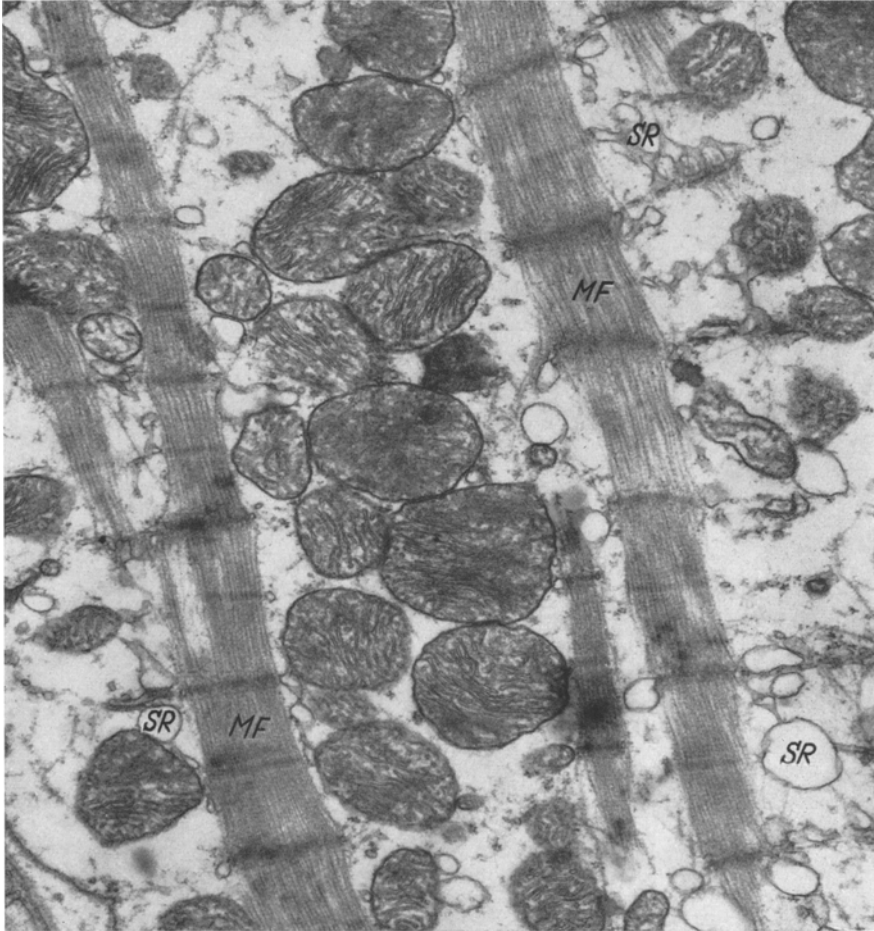


Abb. 4. Ausgeprägte Aufhellung des Sarkoplasmas. Verdrängung der Myofibrillen (MF). Dilatation des Sarkoplasmareticulums (SR). Keine wesentlichen Mitochondrienveränderungen. 2 Std nach einer s.c. Injektion von 75 mg Aludrin/kg. Orig.-Vergr.: 8000:1, Ges.-Vergr.: 17600:1

schädigten Muskelzellen sind reichlich Fetttröpfchen vorhanden; sie liegen meistens in der unmittelbaren Umgebung der Mitochondrien.

Nach 3 Std. Streckenweise ist das Sarkolemm von den Myofibrillen abgehoben. Die dadurch entstandenen Räume enthalten mehr oder weniger dichte amorphe Niederschläge und Cyto granula. Im interfibrillären und perinucleären Raum trifft man häufig auf ausgedehnte Aufhellungszonen, in denen Mitochondrien zu schwimmen scheinen. Gelegentlich sind jetzt auch im Inneren der Zellen membranbegrenzte Hohlräume vorhanden. Häufig fällt in den Muskelzellen ein unterschiedlicher Kontraktionszustand der Myofibrillen auf. An einigen

Stellen läßt sich im Bereich verbreiteter I-Bänder ein granulärer Zerfall der Myofilamente nachweisen. Einzelne Zellkerne besitzen bei einer zentralen Aufhellung marginale Verdichtungszone.

Nach 4 Std. Weiterhin werden zahlreiche Muskelzellen von mehr oder weniger scharf begrenzten Aufhellungszonen durchsetzt, die mit einer Verdrängung, Auf-

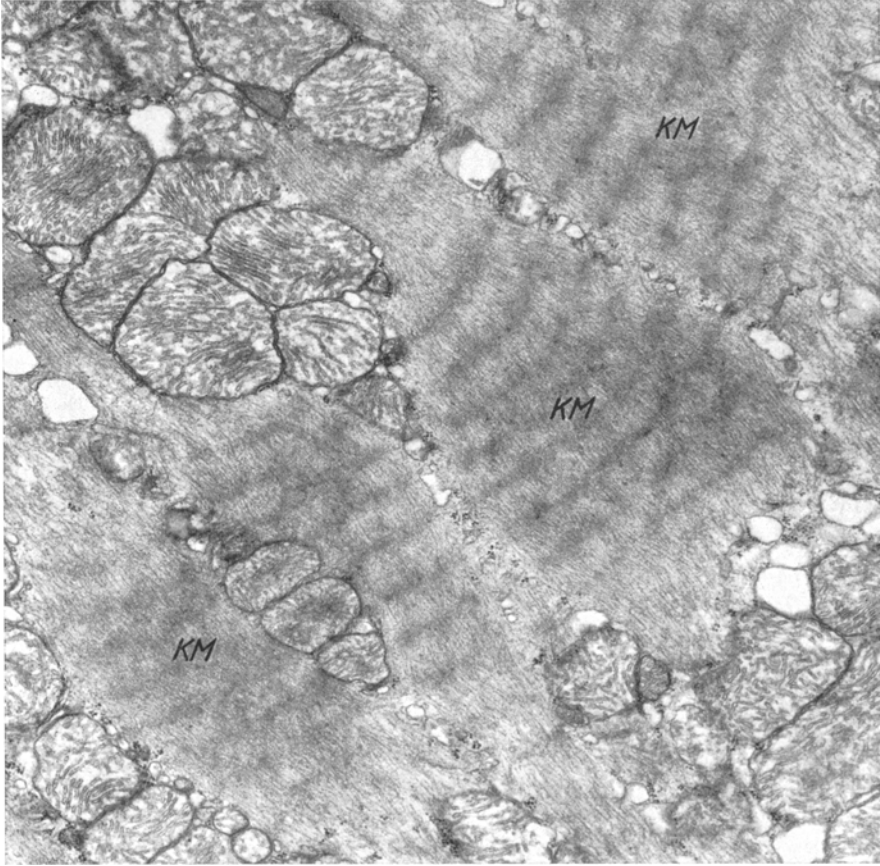


Abb. 5. Querverlaufende Zone extrem kontrahierter Myofibrillen (KM). 2 Std. nach einer s.c. Injektion von 75 mg Aludrin/kg. Orig.-Vergr.: 8000:1, Ges.-Vergr.: 17600:1

lockerung oder Zerstörung der Myofilamentstrukturen sowie des Sarkoplasma-reticulums einhergehen (Abb. 6). Einzelne Muskelzellen enthalten verklumpte oder verfilzte Myofilamentfragmente. Weniger geschädigte Muskelzellen besitzen häufig dichte Mitochondrien, in denen die Cristae mitochondriales nur schattenhaft zu erkennen sind. Geschwollene Mitochondrien sind kaum noch anzutreffen. Einzelne Muskelzellen zeigen bläschenförmig abgehobene Sarkolemmaabschnitte, die Mitochondrien enthalten können (Abb. 7). Ab und zu ist das Sarkolemma unterbrochen; hier sind Zellteile in das Interstitium ausgetreten. Die Pericyten an den Blutcapillaren enthalten mehrfach auffallend große Zellkerne.

Nach 6—8 Std. Sehr häufig wird das Bild durch irreversibel geschädigte Muskelzellen beherrscht. Dabei kommt es offenbar zunächst zu einer weit-

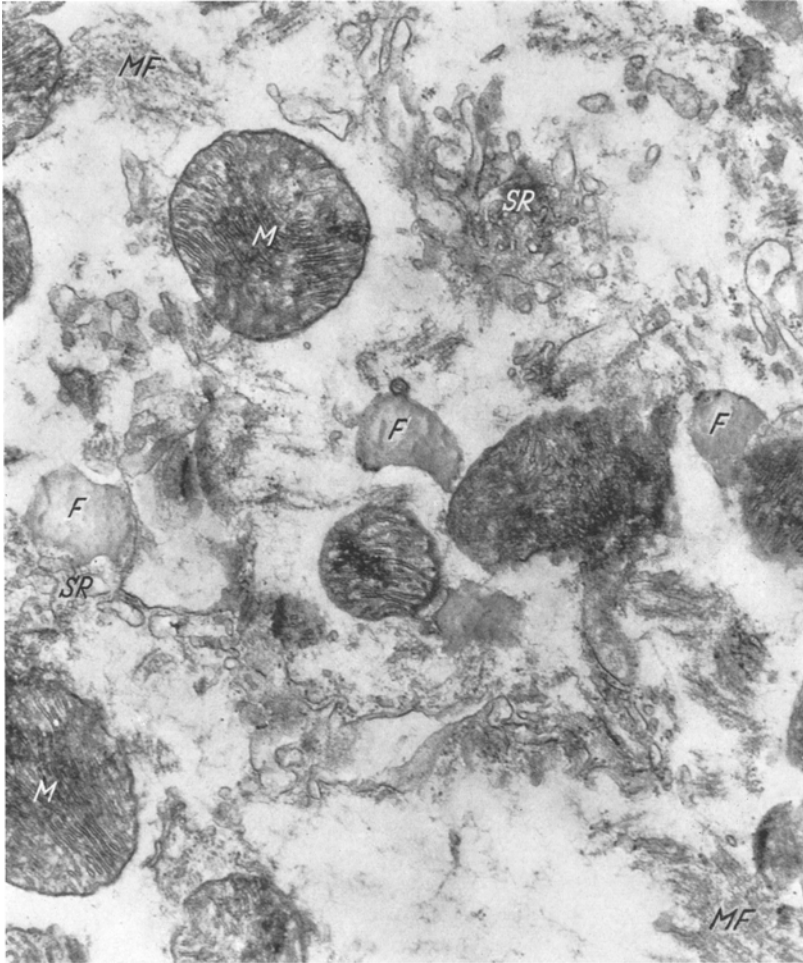


Abb. 6. Hochgradiges Zellödem. In dem kaum strukturierten Grundplasma liegen Reste von Myofilamenten (MF), kollabierte Anteile des Sarkoplasmareticulums (SR), Fetttropfchen (F) und verhältnismäßig gut erhaltene Mitochondrien (M). 4 Std nach einer s.c. Injektion von 75 mg Aludrin/kg. Orig.-Vergr.: 10 000:1, Ges.-Vergr.: 22 000:1

gehenden osmiophoben Umwandlung des Sarkoplasmas. Dann fragmentieren die auseinandergedrängten Myofilamente, wobei die Z-Streifen am längsten erhalten bleiben. Schließlich zerfällt das Sarkolemm. Die Zellreste — meistens noch aus relativ gut erhaltenen Mitochondrien sowie Filament- und Kerntrümmern bestehend — treten in das Interstitium aus und fallen auseinander (Abb. 8), wobei sie sich z.T. auflösen und z.T. von Mesenchymzellen phagocytiert werden. Ein Zerfall der Muskelzellen in osmiophile Schollen ist nur selten zu beobachten. — Die Blutcapillaren sind in der Umgebung nekrotischer Muskelzellen oft kollabiert; ihr Endothel enthält keine Pinocytosebläschen. Von anderen Blutcapillaren haben sich vergrößerte Pericyten abgelöst; sie können sich offenbar in aktive Mesenchymzellen (Makrophagen) umwandeln. Außerdem sieht man in den erweiterten interstitiellen Räumen in wechselnder Zahl weitere mesenchymale Zell-

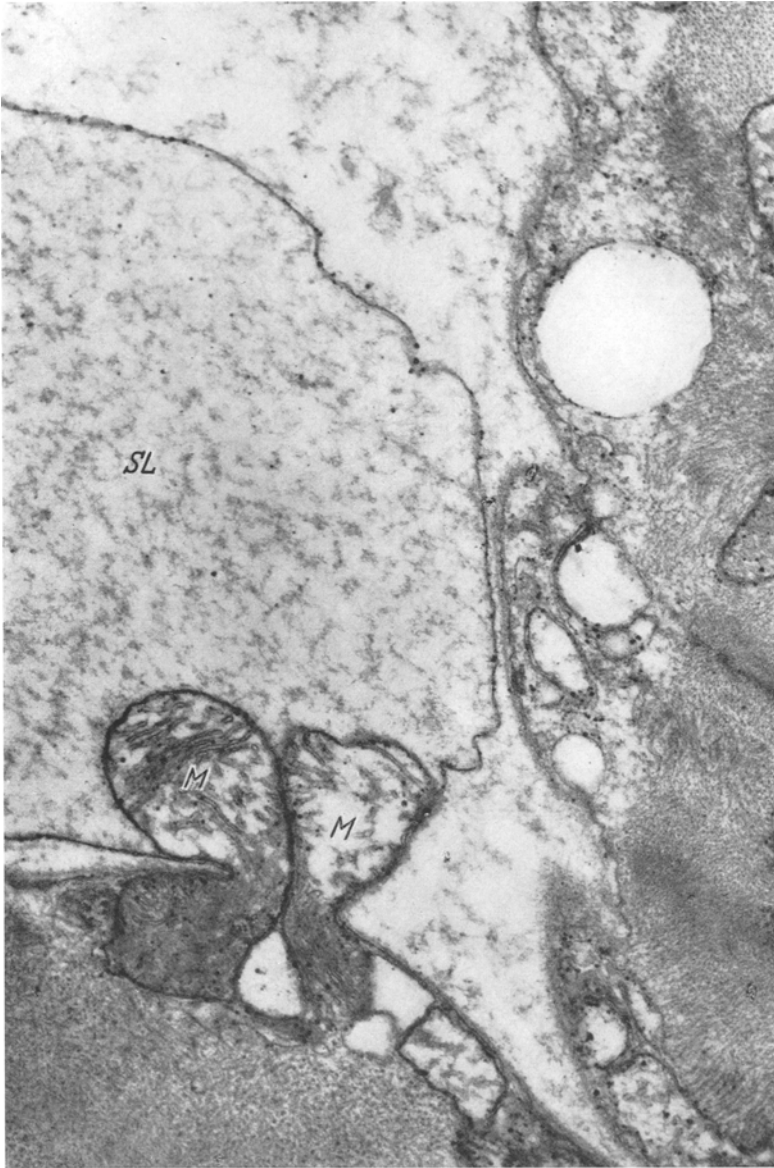


Abb. 7. Blasig abgehobener Sarkolemmaabschnitt (SL) mit austretenden Mitochondrien (M). 4 Std nach einer s.c. Injektion von 75 mg Aludrin/kg. Orig.-Vergr.: 10000:1, Ges.-Vergr.: 22000:1

elemente. Sie sind überaus vielgestaltig und enthalten z.T. ein gut ausgebildetes endoplasmatisches Reticulum, dessen Membranen mit Ribosomen besetzt sind. Zum Teil fehlt jedoch das endoplasmatische Reticulum; in solchen Zellen schließt das Cytoplasma zahlreiche Vacuolen und gut ausgebildete Mitochondrien ein. In beiden Zelltypen können phagocytierte Muskelzellbestandteile nachgewiesen werden.

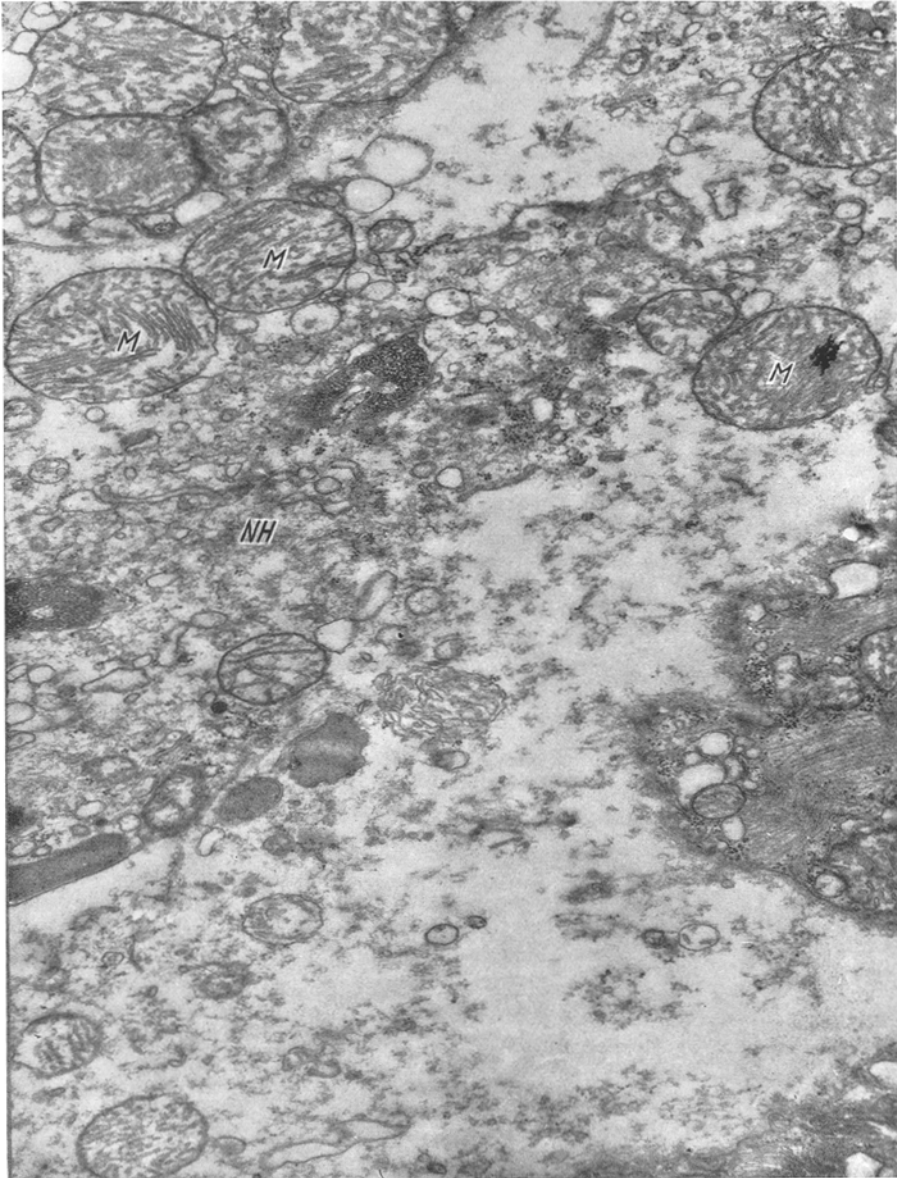


Abb. 8. Reste einer nekrotischen Herzmuskelzelle (NH) im interstitiellen Raum. Selbst jetzt sind noch gut strukturierte Mitochondrien (M) vorhanden. 8 Std nach einer s.c. Injektion von 75 mg Aludrin/kg.
Orig.-Vergr.: 8000:1, Ges.-Vergr.: 17 600:1

Nach 12 Std. Häufig findet man Gebiete, in denen das Bild von Muskelzellfragmenten beherrscht wird. Selbst in diesen Trümmerzonen sind aber verhältnismäßig häufig noch gut strukturierte Mitochondrien anzutreffen. In den weniger veränderten Muskelzellen sind die Mitochondrien zwar weiterhin verdichtet; doch heben sich die Cristae mitochondriales wieder gut ab. In der Umgebung der Mitochondrien sind in zahlreichen Muskelzellen wieder Glykogengranula vorhanden.

Nach 15—24 Std. In weniger geschädigten Bezirken findet man häufig neben-einanderliegende Muskelzellen mit einem diffus aufgehellten oder von Vacuolen durchsetzten Sarkoplasma sowie Zellen mit einem normalen submikroskopischen Gefüge.

Nach 48 Std. In den interstitiellen Spalten sieht man weiterhin zahlreiche Makrophagen, die Trümmer von Herzmuskelzellen aufgenommen haben. Dagegen trifft man nur noch selten auf nekrotische Muskelzellreste. Die meisten erhalten gebliebenen Muskelzellen zeigen bis auf verdichtete Mitochondrien keine wesentlichen Veränderungen.

Diskussion

1. In welcher Weise erfolgt die Schädigung der Herzmuskelzellen durch Aludrin im elektronenmikroskopischen Bild?

Bereits 15 Min. nach einer einmaligen Injektion von 75 mg Aludrin pro Kilogramm Körpergewicht findet man bei Ratten in den Muskelzellen der inneren Schicht des linken Ventrikels elektronenmikroskopisch eine deutliche Abnahme der *Glykogengranula*. Dieser Befund entspricht einem auch histochemisch frühzeitig nachweisbaren Glykogenschwund, der bei fast allen Formen einer Herzmuskelschädigung, besonders aber bei Infarkten regelmäßig zu beobachten ist.

Gleichzeitig entstehen erst in einigen, später in der Mehrzahl der Muskelzellen innerhalb des *Sarkoplasmas* unscharf begrenzte Aufhellungszonen. Sie liegen zunächst vornehmlich unter dem Sarkolemm, breiten sich dann aber auf die ganze Zelle aus. Die Myofilamente werden dadurch auseinandergedrängt. Durch eine Volumenzunahme dieser Zellen ist das Sarkoplasma an den Haftstellen mit den Z-Streifen tief eingezogen, so daß die Zelloberfläche eine deutlich ausgeprägte Arkadenstruktur zeigt. Die Aufhellungen im Sarkoplasma sind als Ausdruck eines Zellödems anzusehen.

Für die erheblichen intracellulären Wasseranreicherungen kommen im wesentlichen zwei Ursachen in Betracht (BÜCHNER; BÜCHNER u. Mitarb.): Einmal wirken die geschädigten Muskelzellen durch das Auftreten niedermolekularer Stoffwechselprodukte hyperosmotisch. Solche Zellen können vermehrt Wasser aufnehmen. Zum anderen muß man an eine Freisetzung zunächst gebundenen Wassers denken. Beide Vorgänge werden als Zeichen einer energetischen Insuffizienz angesehen.

Später können geschädigte Zellen neben diffusen Aufhellungen unterschiedlich große, membranbegrenzte *Vacuolen* mit mehr oder weniger dichten, amorphen Niederschlägen als Inhalt aufweisen. POCHE u. OHM sehen derartige Vacuolen als dilatierte Anteile des Sarkoplasmareticulums oder als transformierte Mitochondrien an. Daneben könnte es sich aber bei den Vacuolen auch um den Ausdruck einer aktiven Zelleistung im Sinne einer „Entwässerung“ (MILLER) handeln. Nach GRUNDMANN soll dabei vermehrte Zellflüssigkeit an bestimmten Orten zusammengefaßt und von Eiweißfolien umgeben werden, an die sich später Lipide anlagern.

Frühzeitig bildet sich in vielen Zellen eine deutliche Erweiterung des *Sarkoplasmareticulums* aus, die sowohl das longitudinale als auch das transversale System betrifft. Während Erweiterungen des longitudinalen Systems bei fast jeder Herzmuskelschädigung auftreten, ist das transversale System im allgemeinen nicht oder nur wenig verändert. Bei dieser Sachlage kann angenommen werden,

daß die deutliche Mitbeteiligung des transversalen Systems eine Besonderheit der Aludrin-Schädigung darstellt.

Die *Mitochondrien* werden auffallend gering in Mitleidenschaft gezogen. Einige wenige Mitochondrien zeigen unterschiedliche Transformationszustände, wie sie z.T. bei den verschiedensten Herzmuskelschäden auftreten, z.T. aber auch als Ausdruck besonderer Funktionszustände anzusehen sind (DAVID). Die Mehrzahl der Mitochondrien ist entweder regelrecht strukturiert oder besitzt eine verhältnismäßig osmiophile Matrix, von der sich dicht angeordnete Cristae nur schlecht abheben. Derartige Mitochondrien wurden von POCHE u. OHM als ruhende Mitochondrien angesehen, die aus dem allgemeinen Stoffwechsel vorübergehend ausgeschieden sind.

Die *Myofibrillen* sind anfangs kontrahiert. Später zeigen sie selbst innerhalb einer Muskelzelle unterschiedliche Kontraktionszustände; gleichzeitig entstehen Glanzstreifendehiszenzen. In Zellen mit besonders ausgeprägten Aufhellungszonen können die Myofilamente fragmentieren und sich von der Glanzstreifenmembran ablösen. In anderen geschädigten Zellen erkennt man — bevorzugt im I-Band-Bereich — einen granulären Myofilamentzerfall. Schließlich kann sich in scharf begrenzten, die Zellen querdurchlaufenden Zonen eine osmiophile Degeneration der Myofilamente ausbilden. Sie beginnt mit einer umschriebenen extremen Kontraktion der Myofibrillen im Gebiet mehrerer benachbarter Sarkomere und ist offensichtlich als eine Art „focal cytoplasmic degradation“ (HRUBAN u. Mitarb.) mit den aus der Lichtmikroskopie bekannten „hyalinen Querbändern“ (POCHE u. OHM) identisch.

Frühestens 2—3 Std nach der Injektion weisen einzelne *Muskelzellkerne* eine zentrale Aufhellung und marginale Verdichtungen auf. In Übereinstimmung mit MEESSEN u. POCHE möchten wir diese Kernveränderungen als Zeichen einer irreversiblen Zellschädigung auffassen.

Ein Teil der geschädigten Muskelzellen wird schließlich *nekrotisch*. Dieses Geschehen läuft nicht einheitlich ab. In der Mehrzahl wird die irreversible Schädigung durch ein hochgradiges Zellödem eingeleitet. In diesen Zellen scheinen Mitochondrien, Kern- und Myofilamenttrümmer sowie Anteile des Sarkoplasma-reticulums in einem wasserklaren Untergrund zu schwimmen, ein Bild, das von LINDNER u. WELLENSIEK treffend als „nekrotisches Ödem“ bezeichnet wurde. Es wäre denkbar, daß diese submikroskopischen Veränderungen dem aus der Lichtmikroskopie bekannten Begriff der Myocytolyse entsprechen. Später zerfällt das Sarkolemm. Die vorhandenen Zellreste treten in die interstitiellen Räume aus und fallen auseinander. Sie werden z.T. von Makrophagen aufgenommen. In anderen Zellen heben sich Sarkolemmanteile bläschenförmig ab und platzen, wodurch ebenfalls ein Zellzerfall eingeleitet werden kann. Nur selten lagern sich im Verlauf der Nekrobiose submikroskopische Strukturfragmente zu intracellulären osmiophilen Zonen zusammen.

In weniger geschädigten Zellen kann — wie bereits bei lichtoptischen Untersuchungen vermutet (KORB u. TOTVIĆ) — eine *Rückbildung* der Veränderungen eintreten. Sie beginnt mit einer Abnahme des Zellödems. Danach treten besonders in der Umgebung der Mitochondrien wieder zahlreiche Glykogengranula auf.

Die *Endothelzellen der Blutcapillaren* zeigen in den ersten Stunden eine deutlich gesteigerte Pinocytose; später sind nur vereinzelte Pinocytosebläschen nachweis-

bar. Schwere regressive Veränderungen sind an den Capillarwänden nur überaus selten festzustellen. Dies entspricht den lichtoptischen Befunden, bei denen ebenfalls im Gegensatz zu Herzinfarkten, bei der verwendeten Aludrindosis nur Parenchymzellnekrosen auftraten (KORB u. TOTÓVIĆ). Gelegentlich fanden wir vergrößerte, in Ablösung begriffene Pericyten, die sich offenbar in Makrophagen umwandeln können, was auch von GUSEK sowie MOVAT u. FERNANDO beschrieben wird.

Nach 6—8 Std stellen sich in den erweiterten interstitiellen Räumen, besonders in der Umgebung nekrotischer Muskelzellen, zahlreiche *mesenchymale Zellelemente* dar. Aufgrund des submikroskopischen Aufbaues handelt es sich hierbei teils um Fibroblasten und teils um Histiozyten (GIESEKING). Während sich nach GIESEKING Fibroblasten nicht an der Phagocytose beteiligen, konnten wir bei den eigenen Untersuchungen in beiden Zelltypen phagocytierte Fremdbestandteile nachweisen. Damit werden die Angaben von GEDIGK und PROCH, GUSEK sowie WESSEL u. GEDIGK bestätigt, nach denen auch Fibroblasten als Phagocyten wirksam werden können.

2. Welche Schlüsse können aufgrund der elektronenmikroskopischen Untersuchungen zur Pathogenese der Aludrin-Schädigung gezogen werden?

Aludrin (Isoproterenolsulfat) ist ein synthetisches Adrenalinderivat, welches ähnlich wie das Adrenalin eine Steigerung der Herzarbeit — wahrscheinlich durch eine direkte Beeinflussung des Sinusknotens (MÖLLER) — und eine Erweiterung der Coronararterien (LANDS u. Mitarb., WERT u. GUZMAN) herbeiführt. Nach RAAB soll der Sauerstoffverbrauch in der Ruhepause des Herzens gesteigert werden, während der Umsatz der chemischen Energie in mechanische Arbeit reduziert wird. Im Gegensatz zum Adrenalin werden durch Aludrin auch die peripheren Blutgefäße dilatiert (GEBHARDT, MERZ, MÖLLER). Während nach geringen Aludringaben die periphere Gefäßerweiterung durch die Steigerung der Herzarbeit kompensiert werden kann, bewirkt jede Überdosierung eine schwere Hypotonie (AVIADO u. Mitarb.), die in Verbindung mit dem vermehrten Sauerstoffbedarf des Herzmuskels (bis zu 40% nach WINTERSCHIED u. Mitarb.) sowohl klinisch (LANG) als auch lichtoptisch (RONA u. Mitarb., KORB u. TOTÓVIĆ) die Zeichen einer Coronarinsuffizienz entstehen läßt.

Elektronenmikroskopisch sind die Frühveränderungen in Herzmuskelzellen nach einer hohen Aludrininjektion — wie bereits an anderer Stelle kurz berichtet (KORB) — im wesentlichen durch ein erhebliches Zellödem sowie eine Erweiterung des longitudinalen und transversalen Systems des Sarkoplasmareticulums gekennzeichnet, während die meisten Mitochondrien nur auffallend geringe strukturelle Veränderungen erkennen lassen, worauf inzwischen auch von CLEMENTI u. Mitarb. hingewiesen wurde. Das irreversible Stadium der Nekrobiose läuft unter dem Bild eines „nekrotischen Ödems“ ab. Veränderungen im Sinne einer osmiophilen Degeneration, wie sie bei typischen Koagulationsnekrosen gefunden werden, sind überaus selten.

Wie erwähnt, sprechen eine Reihe von Tatsachen dafür, daß die Ursache der beschriebenen Herzmuskelschädigung auf einem relativen Sauerstoffmangel beruht. Elektronenmikroskopische Veränderungen im Herzmuskel nach einem relativen Sauerstoffmangel wurden häufig beschrieben, wobei die verschiedensten

Versuchsanordnungen zur Anwendung gelangten. Alle Untersucher fanden mit geringen, nicht ins Gewicht fallenden Unterschieden ähnliche Veränderungen, wie wir sie nach einer einmaligen Aludrininjektion beobachten konnten; allerdings werden nur wenige Angaben über das irreversible Stadium der Nekrobiose gemacht. Abgesehen davon, daß bei unseren Versuchen neben dem longitudinalen auch das transversale System des endoplasmatischen Reticulums deutlich erweitert ist, fällt jedoch beim genauen Studium der Untersuchungsergebnisse auf, daß sich die Befunde zwanglos in zwei Gruppen einteilen lassen: Erstens in solche, in denen die Mitochondrienveränderungen in den Frühstadien der Nekrobiose — ähnlich wie beim Herzinfarkt — im Vordergrund stehen und zweitens in solche, in denen — wie bei den Aludrin-Versuchen — die Mitochondrien nur verhältnismäßig geringe und spät erkennbare Zeichen einer Schädigung aufweisen. Primäre Mitochondrienveränderungen werden betont bei: Exogenem Sauerstoffmangel, Unterdruck, Herzstillstand durch Anoxie, Kohlenoxyd-, Blausäure- und Malonsäurevergiftung. In die zweite Gruppe sind die Befunde nach einer Herzinsuffizienz, einem Herzstillstand durch Kaliumcitrat, einem Kaliummangel sowie Versuche mit weißem Phosphor, 1-Trijodtyronin und Dinitrophenol einzuordnen.

Diese Aufstellung zeigt, daß ein relativer Sauerstoffmangel und damit eine Coronarinsuffizienz keine einheitlichen Veränderungen im submikroskopischen Gefüge der Herzmuskelzellen zur Folge haben muß. Es scheint vielmehr, daß *der Grad der Coronarinsuffizienz den Ablauf der Nekrobiose beeinflusst: Ein schwerer Sauerstoffmangel wirkt sich demnach frühzeitig an den Mitochondrien aus. Nach einem geringen oder kurzfristigen Sauerstoffmangel sind die Muskelzellveränderungen dagegen zunächst durch ein deutliches Ödem und eine Erweiterung des Sarkoplasma-reticulums gekennzeichnet.*

Danach kann man annehmen, daß entsprechend den lichtoptischen Veränderungen auch aufgrund der elektronenmikroskopischen Befunde die Herzmuskel-schädigung nach einer Aludrininjektion durch eine — wenn auch verhältnismäßig geringgradige — Coronarinsuffizienz hervorgerufen wird.

Nach HANDFORTH soll allerdings Isoproterenolhydrochlorid, das dem Aludrin chemisch und pharmakologisch sehr nahe steht, neben einem relativen Sauerstoffmangel primär eine Störung der *Gefäßpermeabilität* erzeugen. Beachtet man ferner, daß der Zelluntergang von Anfang an mit einem schweren Zellödem verknüpft ist und das elektronenmikroskopische Bild der voll ausgebildeten Herzmuskelnekrose einem „nekrotischen Ödem“ entspricht, so ergeben sich auch an der Muskelzelle selbst Anhaltspunkte für eine schwere Permeabilitätsstörung. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang kürzlich erfolgte Angaben, nach denen die Auswirkung von Isoproterenolhydrochlorid auf den Herzmuskel durch Natrium- und Kaliumgaben in dem Sinne beeinflusst werden kann, daß ein hoher Natriumspiegel die Wirkung verstärkt, während ein hoher Kaliumspiegel das Ausmaß der Schädigung deutlich herabsetzt (RONA u. Mitarb.). Man wird demnach annehmen müssen, daß auch die Aludrinwirkung auf den Herzmuskel u. U. komplexer Natur ist und neben einem, offenbar zunächst im Vordergrund stehenden, relativen Sauerstoffmangel eine Störung im Elektrolythaushalt mit in Betracht gezogen werden muß.

Zusammenfassung

Aludrininjektionen erzeugen im Herzmuskel der Ratte bei einer bestimmten Dosierung lichtoptisch herdförmige Untergänge in den inneren (endokardnahen) Schichten beider Ventrikel. Elektronenmikroskopisch tritt frühzeitig ein Schwund der Glykogengranula und ein Zellödem auf, dem eine Erweiterung des longitudinalen und transversalen Systems des Sarkoplasmareticulums folgt. Muskelzellnekrosen laufen vornehmlich unter dem Bild eines „nekrotischen Ödems“ ab. Die Besonderheit der Befunde liegt darin, daß die Mitochondrien auffallend wenig verändert sind und das transversale System des Sarkoplasmareticulums von der Schädigung — die in den Anfangsstadien offenbar reversibel ist — mitbetroffen wird. Es wird angenommen, daß die Ursache der Aludrinschädigung auf den Herzmuskel durch einen kurzfristigen Sauerstoffmangel und eine Elektrolytstörung bedingt ist.

Electron-Microscopic Studies of Myocardial Damage by Aludrin (Isoproterenol Sulfate)

Summary

As evident light microscopically, focal myocardial damage of the inner layers of both ventricles beneath the endocardium is brought about by injections of a definite amount of Aludrin into rats. Early electron-microscopically, the glycogen granules vanish and an edema appears, following which the longitudinal and transverse systems of the sarcoplasmatic reticulum dilate. Necroses of muscle cells occur as a "necrotic edema". The results are unusual in that the mitochondria are altered strikingly little, and the transverse system of the sarcoplasmic reticulum is involved in the change, which is apparently reversible in the beginning stages. It is assumed that the Aludrin damage to the myocardium is due to a brief deficiency of oxygen and to an electrolyte disturbance.

Literatur

- AVIADO, D. M., A. L. WNUCK, and E. J. DEBEER: Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators: Epinephrine, Ephedrine, Pseudoephedrine, Isoproterenol, Methoxyphenamine and Isoprophephamine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **122**, 406—417 (1958).
- BÜCHNER, F.: Die Veränderungen der Ultrastruktur der Herzmuskelzelle bei Störungen der Aerobiose. *Ärzt. Forsch. (Wörishofen)* **13**, 307—314 (1959).
- E. MÖLBERT u. L. THALE: Das submikroskopische Bild der Herzmuskelzelle nach toxischer Hemmung der Aerobiose. *Beitr. path. Anat.* **121**, 145—169 (1959).
- CLEMENTI, F., J. NIDIRY, and C. PERACCHIA: Ultrastructural observations of infarct-like lesions induced by isoproterenol. *Proc. III. European regional conference of electron microscopy 1964*, Vol. B, p. 103—104. Prague: Publishing house of the Czechoslovak Academy of Sciences 1964.
- DAVID, H.: Ergebnisse und Prinzipien der submikroskopischen Pathomorphologie der Herzmuskulatur. *Z. ges. inn. Med.* **18**, 481—486, 533—545 (1963).
- GEBHARDT, H.: Grundriß der Pharmakologie, Toxikologie und Arzneiverordnungslehre, 18. Aufl. München: Müller & Steinicke 1961.
- GEDIGK, P., u. W. PROCH: Über die Speicherung von Schwermetallverbindungen in mesenchymalen Geweben. *Beitr. path. Anat.* **116**, 124—148 (1956).
- GIESEKING, R.: Submikroskopische Strukturunterschiede zwischen Histiocyten und Fibroblasten. *Beitr. path. Anat.* **128**, 259—282 (1963).

- GRUNDMANN, E.: Histologische Untersuchungen über die Wirkungen experimentellen Sauerstoffmangels auf das Katzenherz. *Beitr. path. Anat.* **111**, 36—76 (1951).
- GUSEK, W.: Submikroskopische Untersuchungen zur Feinstruktur aktiver Bindegewebszellen. Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie, H. 64. Stuttgart: Gustav Fischer 1962.
- HANFORTH, C. P.: Isoproterenol-induced myocardial infarction in animals. *Arch. Path.* **73**, 161—165 (1962).
- HRUBAN, Z., B. SPARGO, H. SWIFT, R. W. WISSLER, and R. G. KLEINFELD: Focal cytoplasmic degradation. *Amer. J. Path.* **42**, 657—683 (1963).
- KARNOVSKY, M. J.: Simple methods for "staining with lead" at high pH in electron microscopy. *J. Cell Biol.* **11**, 729—732 (1961).
- KORB, G.: Elektronenmikroskopische Befunde am Herzmuskel nach hohen Aludrininjektionen. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 48. Tagg. 245—250 (1964).
- , u. V. TOTÓVIĆ: (a) Licht- und fluoreszenzmikroskopische Befunde am Herzmuskel nach einer akuten, kurzfristigen Coronarinsuffizienz. *Virchows Arch. path. Anat.* **336**, 475—484 (1963).
- — (b) Über Spätveränderungen im Herzmuskel der Ratte nach experimenteller Coronarinsuffizienz. *Frankfurt. Z. Path.* **72**, 175—181 (1963).
- LANDS, A. M., V. L. NASH, H. M. MCCARTHY, and H. R. GRANGER: The pharmacology of N-alkyl homologues of Epinephrine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **90**, 110—119 (1947).
- LANG, N.: Kreislaufwirkung des Aludrin beim Menschen. *Z. ges. exp. Med.* **116**, 202—215 (1950).
- LINDNER, E., u. H. J. WELLENSIEK: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Langendorff-Herzen unter normalen und abnormalen Bedingungen. IV. Internat. Kongr. f. Elektronenmikroskopie, Berlin 1958, Bd. II, S. 326—327. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
- MEESSEN, H., u. R. POCHE: Pathomorphologie des Myocard. In: W. BARGMANN und W. DOERR, *Das Herz des Menschen*, Bd. II, S. 644—734. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- MERZ, J. W.: Grundlagen der Pharmakologie, 8. Aufl., S. 154—159. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1962.
- MILLER, F.: Orthologie und Pathologie der Zelle im elektronenmikroskopischen Bild. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 42. Tagg. 261—332 (1958).
- MÖLLER, K. O.: Pharmakologie, 4. Aufl., S. 433—452. Basel u. Stuttgart: Benno Schwabe & Co. 1961.
- MOVAT, H. Z., and N. V. P. FERNANDO: The fine structure of the terminal vascular bed. IV. The venules and their perivascular cells. *Exp. Molec. Path.* **3**, 98—114 (1964).
- POCHE, R., u. H. G. OHM: Lichtmikroskopische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Menschen nach induziertem Herzstillstand. *Arch. Kreisl.-Forsch.* **41**, 86—135 (1963).
- RAAB, W.: Key position of catecholamines in functional and degenerative cardiovascular pathology. *Amer. J. Cardiol.* **5**, 571—578 (1960).
- RONA, G., C. J. CHAPPEL, and D. S. KAHN: The pathogenesis of atrial infarction. *Amer. J. Path.* **41**, 455—464 (1962).
- — — The significance of factors modifying the development of isoproterenol-induced myocardial necrosis. *Amer. Heart J.* **66**, 389—395 (1963).
- D. S. KAHN, and C. J. CHAPPEL: Studies on infarct-like myocardial necrosis produced by isoproterenol: A review. *Rev. Canad. Biol.* **22**, 241—255 (1963).
- WERT, J. W., and S. V. GUZMAN: Coronary dilatation and constriction visualized by selective arteriography. *Circulat. Res.* **7**, 527—635 (1959).
- WESSEL, W., u. P. GEDIGK: Die Verarbeitung und Speicherung von phagocytiertem Eisen im elektronenmikroskopischen Bild. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 508—532 (1959).
- WINTERSCHIED, L. C., R. A. BRUCE, J. B. BLUMBERG, and K. A. MERENDINO: Effect of isoproterenol on carbohydrate metabolism of isolated canine heart. *Circulat. Res.* **12**, 76—84 (1963).

Priv.-Doz. Dr. G. KORB

Pathologisches Institut der Universität
3550 Marburg a. d. Lahn, Robert-Koch-Str. 5