

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie in Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H. MEESSEN)

Die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte nach einmaligen und wiederholten Unterdruckversuchen

Von

TORSTEN-UDO HAUSAMEN und REINHARD POCHE*

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. November 1964)

Atmosphärischer Unterdruck hat eine arterielle Hypoxämie zur Folge. Diese führt am Herzmuskel zu histopathologischen Veränderungen, wie sie von BÜCHNER als das morphologische Substrat der Coronarinsuffizienz gekennzeichnet und von MEESSEN nach Kollapszuständen verschiedener Ätiologie beschrieben worden sind. Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels nach Unterdruckversuchen sind von MÖLBERT am Kaninchen durchgeführt worden. In der vorliegenden Arbeit soll über die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte nach einmaligen und wiederholten Unterdruckversuchen berichtet werden.

Material und Methode

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 45 250—300 g schweren männlichen Albino-ratten eines Inzuchtstammes durchgeführt. Für die Versuche wurde eine Unterdruckkammer von 0,9 m³ Rauminhalt benutzt, bei der die Versuchstiere durch eine Plexiglaskuppel beobachtet werden konnten. Der Innendruck der Kammer ließ sich durch eine Wasserringpumpe mit einer Leistung von 500 l/min und einem Druckregler auf jede Höhe bis 14 000 m einstellen. Während des Versuches wurde die Kammer dauernd mit Frischluft durchströmt, so daß keine Verschiebung der Partialdrucke in der Kammer eintreten konnte. Durch ein im Nebenschluß liegendes Quecksilbermanometer konnte der effektive Unterdruck bestimmt werden.

In einer Reihe von Vorversuchen an insgesamt 24 Tieren wurde zunächst die letale Grenze für unsere Versuchstiere bestimmt. In Übereinstimmung mit den Untersuchungen von PAPADIMITRIOU erwies es sich, daß die kritische Grenze etwa bei 10 000 m beginnt. Eine Übersicht über die Vorversuche gibt Tabelle 1.

Bei allen Versuchen wurden die Versuchstiere innerhalb von 45 min auf die angegebene Höhe geschleust. Als Versuchsdauer ist lediglich die Dauer des Aufenthaltes in der Unterdruckkammer bei der jeweils angegebenen Höhe zu verstehen. Der Abstieg erfolgte bei allen Versuchen innerhalb von 5 min.

Die Hauptversuche wurden an insgesamt 18 Tieren bei einem Unterdruck entsprechend einer Höhe von 10 000 m durchgeführt. Drei weitere Tiere dienten als Kontrollen. Eine Übersicht über die Hauptversuche bringt die Tabelle 2. Die Versuchstiere wurden in leichter Äthernarkose durch Thorakotomie und Entnahme des Herzens getötet. Unmittelbar anschließend wurde Herzmuskelgewebe aus der Seitenwand des linken Ventrikels entnommen und zwei Std lang in 1%iger gepufferter isotonischer Osmiumtetroxydösung fixiert, entwässert, in Vestopal W eingebettet, mit einem Ultramikrotom nach PORTER und BLUM geschnitten und mit dem RCA-Elektronenmikroskop EMU 3 C untersucht. Zur lichtmikroskopischen Untersuchung wurden die Herzen bei 4° C in Formalin und 96%igem Alkohol fixiert.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Befunde

Lichtmikroskopische Untersuchungen

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen des Herzmuskels der Versuchstiere der Vorversuche sind in Tabelle 1, die der Hauptversuche in Tabelle 2 aufgeführt. Danach ergibt sich, daß der Herzmuskel unmittelbar nach Überstehen des Unterdruckes im wesentlichen einen Glykogenschwund und sogenannte

Tabelle 1. *Vorversuche*

Versuchsgruppe	Zahl der Tiere	Unterdruck entsprechend einer Höhe m	Versuchsdauer min	Zahl der überlebenden Tiere	Überlebensdauer bis zur Tötung Std	Histologischer Befund des Herzmuskels bei den überlebenden Tieren
1	4	13 000	30	1	48	Keine Nekrosen. Wenig hyaline Querbänder. Glykogen positiv
2	4	12 000	35	0	—	—
3	4	11 000	30	1	26	Einzelfasernekrosen in der Wand des linken und rechten Ventrikels. Innenschichtnekrosen. Wenige hyaline Querbänder. Glykogen positiv
4	4	11 000	120	3	26	Hyaline Querbänder. Innenschichtnekrosen und subepikardiale Nekrosen in der Wand des linken und rechten Ventrikels. Glykogen positiv
5	4	10 500	60	4	26	Hyaline Querbänder. Innenschichtnekrosen. Glykogen positiv
6	4	8 300	60	4	48	Keine pathologischen Veränderungen

hyaline Querbänder erkennen läßt. Nach einer Überlebenszeit von 26 bzw. 48 Std finden sich teilweise noch hyaline Querbänder sowie bei den meisten Tieren einzelne kleine disseminierte Herzmuskelzellnekrosen, die meistens in der Innenschicht des linken Ventrikels, teilweise aber auch subepikardial im linken und rechten Ventrikel lokalisiert sind. Eine Verfettung des Herzmuskels ist weder unmittelbar nach dem Versuch noch innerhalb der folgenden drei Tage festzustellen. Nach wiederholten Unterdruckversuchen sind die Herzmuskelnekrosen bei manchen Versuchstieren häufiger als nach einem einmaligen Versuch. Lediglich bei einem Versuchstier (Ratte 74) waren nach drei Unterdruckversuchen keine Herzmuskelnekrosen und auch kein Glykogenschwund erkennbar.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen

Gruppe I (1mal 30 bzw. 60 min Unterdruck entsprechend einer Höhe von 10 000 m). Die Zellmembranen der Herzmuskelzellen sind intakt. Die Membranvesikulationen an den Protomembranen sind nicht vermehrt. Stellenweise sind

Tabelle 2. *Hauptversuche*

Versuchsgruppe	Zahl der Tiere	Unterdruck entsprechend einer Höhe m	Versuchsdauer min	Zahl der überlebenden Tiere	Überlebensdauer bis zur Tötung	Histologischer Befund des Herzmuskels bei den überlebenden Tieren
I a	2	10000	30	2	30 min	Hyaline Querbänder. Glykogen positiv
I b	6		60	5		Hyaline Querbänder. Glykogenverminderung
II	4	10000	60	4	24 Std	Hyaline Querbänder. Innenschichtnekrosen und Nekrosen in der Wand der linken Herzkammer. Glykogen positiv
III	2	10000	2 × 60 min im Abstand von 24 Std	2	30 min nach dem letzten Versuch	Hyaline Querbänder. Subepikardiale Nekrosen in der Wand des rechten Ventrikels. Glykogenverminderung
IV	4	10000	3 × 60 min im Abstand von je 24 Std	3	30 min nach dem letzten Versuch	Hyaline Querbänder. Zahlreiche Innenschichtnekrosen und Nekrosen in der Wand des linken Ventrikels. Glykogenverminderung

jedoch die unmittelbar unter der Protomembran gelegenen kleinen Bläschen des endoplasmatischen Reticulums geschwollen. Das *Grundsarkoplasma* ist größtenteils leicht aufgehellt, der Grad der Aufhellung ist sowohl bei den einzelnen Versuchstieren als auch bei den einzelnen Herzmuskelzellen desselben Versuchstieres etwas verschieden. Die kleinen Cytogranula, besonders die Glykogenkörnchen, sind aber mehr oder weniger deutlich vermindert (Abb. 1). Insbesondere bei den Tieren, die eine Stunde in der Unterdruckkammer gesessen hatten, zeigen einzelne Herzmuskelzellen eine stärkere Aufhellung des Grundsarkoplasmas bis zum schweren Zellödem (Abb. 3). Die meisten *Mitochondrien* sind leicht bis mittelgradig geschwollen; dabei ist teilweise die Matrix lediglich diffus geschwollen und aufgehellt, teilweise findet man aber marginale sowie manchmal auch zentrale Aufhellungen mit Membrandestruktionen. In einigen Herzmuskelzellen sind die Mitochondrien hochgradig geschwollen, ihre Innenmembranen sind stark vermindert (Abb. 2), und einige sind zu größeren Gebilden konfluierend. Daneben finden sich aber auch Herzmuskelzellen mit unveränderten oder mit verdichteten Mitochondrien, deren Cristae manchmal fragmentiert sind. Auch weniger stark geschwollene Mitochondrien können konfluieren und sich bis über drei Sarkomeren erstrecken. Die Mitochondriengranula sind in unveränderten Mitochondrien gegenüber den Kontrollen (65 Granula/100 Mitochondrienanschnitte) nicht oder nur wenig vermindert; man findet hier 50 Granula auf 100 Mitochondrienanschnitte (bei Auszählung von 250 Mitochondrien) mit einer Größe von durchschnittlich 300 Å. Geschwollene Mitochondrien lassen dagegen mit 25 Granula auf 100 Mitochondrien-

anschnitte (bei Auszählung von 1000 Mitochondrien) bereits eine deutliche Veränderung erkennen; außerdem sind hier die Granula mit etwa 150 Å Durchmesser auch relativ klein. In verdichteten Mitochondrien finden sich bis zu 8 Granula pro Mitochondrienanschnitt mit einem Durchmesser von etwa 200—250 Å (Abb. 1). Bei Mitochondrien mit Membrandestruktion erscheint die Außenmembran manchmal einschichtig und eingedellt. Das *endoplasmatische Reticulum* ist verschieden

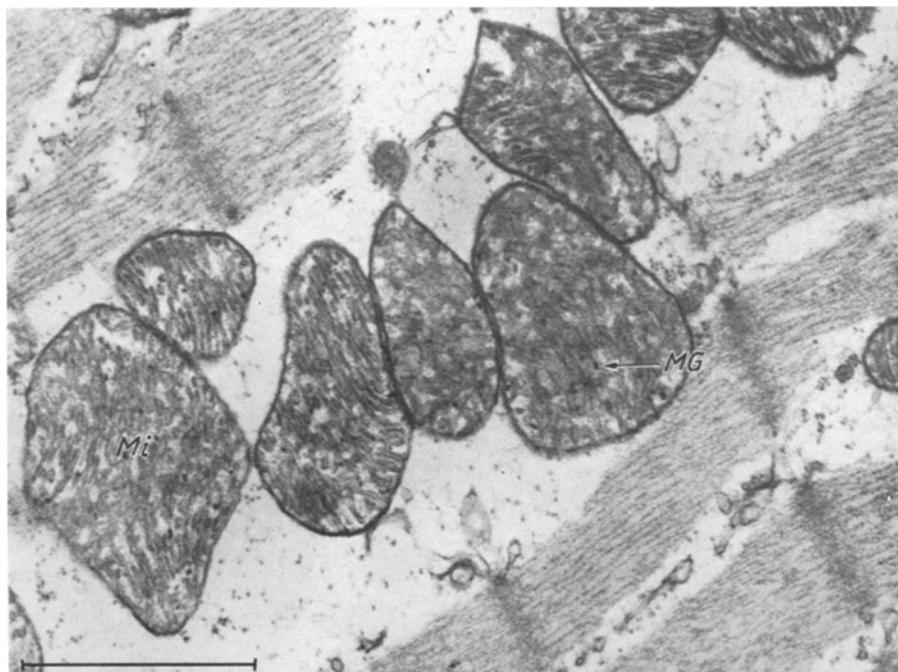


Abb. 1. Herzmuskel der Ratte 30 min nach einem Unterdruck von 30 min Dauer entsprechend einer Höhe von 10000 m (Gruppe Ia). Das Grundsarkoplasma ist leicht aufgehellt. Die Mitochondrien sind verdichtet (*Mi*), darin zahlreiche Granula (*MG*). Die Myofibrillen sind intakt. Arch.-Nr. 2671 C, elektronenoptisch 8250:1, Endvergrößerung 30500:1

stark erweitert und geschwollen. Der *Golgi-Apparat* lässt keine wesentlichen Veränderungen erkennen. Die *transversalen Tubuli* treten durch die Aufhellung und Schwellung des Grundsarkoplasmas manchmal deutlicher hervor, sind in der Regel jedoch nicht oder nur sehr gering erweitert. Sie zeigen auch keine vermehrten Membranvesikulationen. *Fett* und *Lipofuscin* sind nicht vermehrt. Die *Myofibrillen* sind größtenteils unauffällig. Die Z-Abstände betragen 0,8—1,4 μ . Die I-Bande sind teils nicht oder nur angedeutet erkennbar, teils deutlich ausgeprägt. Ein körniger Zerfall von I ist jedoch noch nicht festzustellen. In manchen Herzmuskelzellen finden sich umschriebene Kontrakturen der Myofibrillen mit Z-Abständen bis herunter zu 0,2—0,4 μ . Nur vereinzelt erkennt man Defekte im Myofilamentmuster der Myofibrillen und nur sehr vereinzelt kommt es in Herzmuskelzellen mit hochgradigem Zellödem zur Auflösung von Myofilamenten. Die *Kerne* sind im allgemeinen nicht verändert oder nur ganz leicht aufgehellt. Die *Glanzstreifen* sind gewöhnlich intakt oder lassen nur ganz geringe Erweiterungen des hellen Spatiums erkennen. Das *Interstitium* ist geringgradig ödematos

aufgelockert. Die *Blutcapillaren* zeigen neben unveränderten Endothelzellen auch solche mit einer verschieden starken Aufhellung und Schwellung bis zur völligen Verlegung des Capillarlumens. Die Membranvesikulationen sind bei den Endothelzellen häufig vermehrt. Vereinzelt findet man in den Capillaren auch Thrombozytenaggregate (Mikrothromben). Die Erythrocyten zeigten keine Besonderheiten.

Die Veränderungen des Herzmuskels waren nach einer Versuchsdauer von 60 min (Gruppe Ib) qualitativ die gleichen wie nach 30 min (Gruppe Ia), erschie-

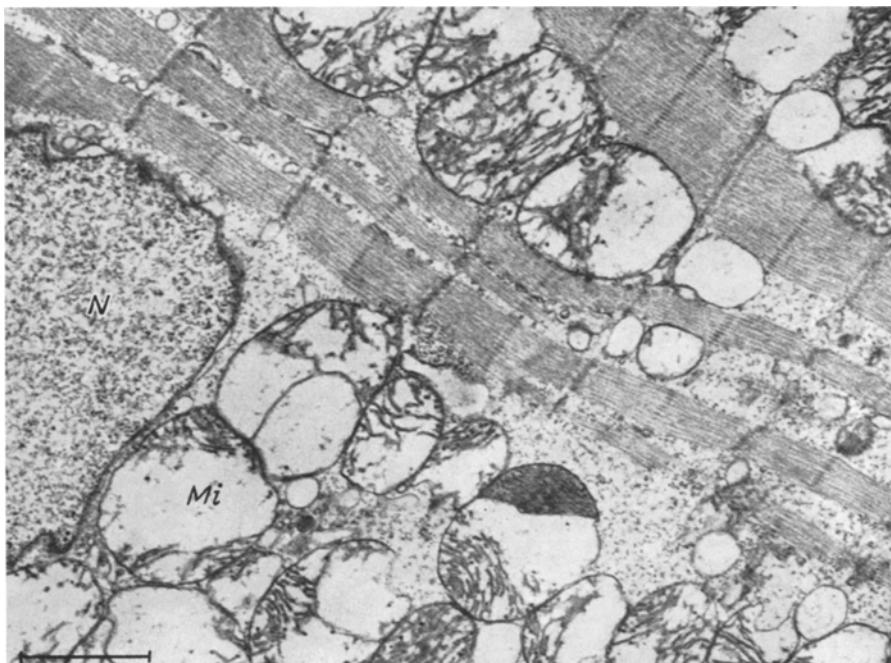


Abb. 2. Herzmuskel der Ratte 30 min nach einem Unterdruck von 30 min Dauer entsprechend einer Höhe von 10000 m (Gruppe Ia). Schwellung der Mitochondrien mit Verminderung der Cristae (Mi). Mitochondriengranula sind kaum noch zu erkennen. Der Kern (N) zeigt keine Veränderungen. Arch.-Nr. 2675 A, elektronenoptisch 4550:1, Endvergrößerung 16800:1

nen aber quantitativ stärker ausgeprägt, vor allem am Grundsarkoplasma, an den Mitochondrien und an den Myofibrillen (Abb. 3), weniger jedoch am endoplasmatischen Reticulum. Auch die Endothelzellen der Blutcapillaren waren stärker geschwollen (Abb. 4).

Gruppe II (24 Std nach einem Unterdruck von 60 min Dauer entsprechend einer Höhe von 10000 m). Die *Zellmembranen* der Herzmuskelzellen zeigen — wie bei den Tieren der Gruppe I — keine wesentlichen Veränderungen, insbesondere keine Vermehrung der Membranvesikulationen. Im übrigen sind die Veränderungen der Herzmuskelzellen mit Ausnahme eines Tieres (Ratte 7) im großen und ganzen geringer ausgeprägt als in Gruppe Ib. Das *Grundsarkoplasma* ist im allgemeinen nur noch wenig geschwollen und aufgehellt. Die Veränderungen der *Mitochondrien* sind nicht so stark wie bei Gruppe Ib, so daß die meisten Mitochondrien nur noch gering geschwollen erscheinen. Es finden sich jedoch immer

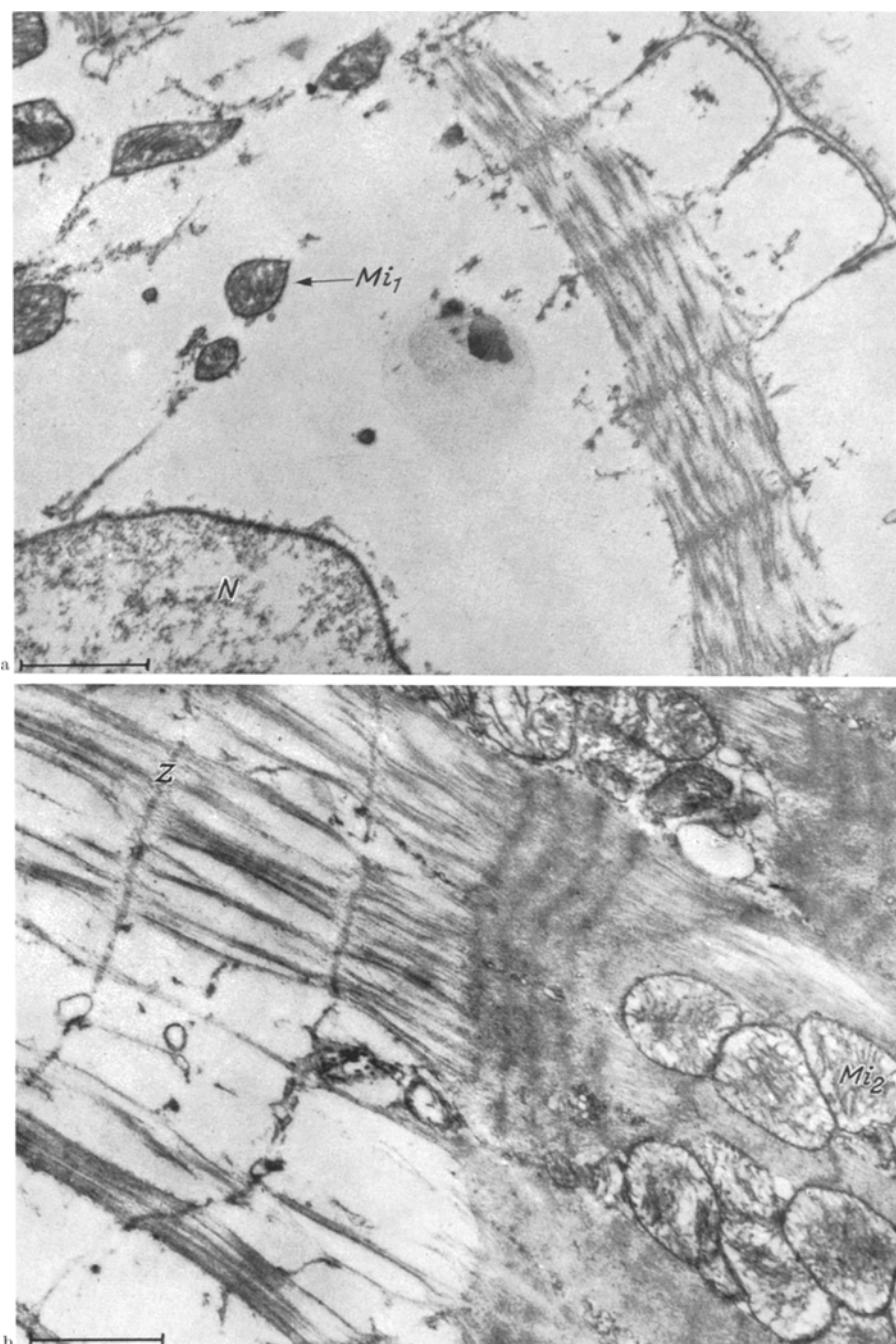


Abb. 3a u. b. Herzmuskel der Ratte 30 min nach einem Unterdruck von 60 min Dauer entsprechend einer Höhe von 10000 m (Gruppe Ib). a Hochgradiges Zellödem mit fleckförmiger Auflösung von Myofilamenten. Die verdichten Mitochondrien (Mi_1) schwimmen in einem wasserhellen Grundsarkoplasma. Das Karyoplasma (N) ist leicht aufgehellt. b In der linken Bildhälfte erkennt man ein hochgradiges Zellödem mit Auflösung der Myofilamente, die Z-Streifen (Z) noch erhalten. Die rechte Bildhälfte zeigt eine umschriebene Kontraktur mit Verringerung der Z-Abstände auf $0,2 \mu$ und geschwollene Mitochondrien (Mi_2). a Arch.-Nr. 2778 D, elektronenoptisch 4550:1, Endvergrößerung 16800:1. b Arch.-Nr. 2919 A, elektronenoptisch 4550:1, Endvergrößerung 17300:1

noch Mitochondrien mit einer stärkeren Schwellung und mit marginalen Membrandestruktionen sowie auch dichte Mitochondrien, letztere besonders in Zellen mit noch aufgehellt Grundsarkoplasma. Die Mitochondriengranula sind vermindert, in geschwollenen Mitochondrien findet man auf 100 Mitochondrien-

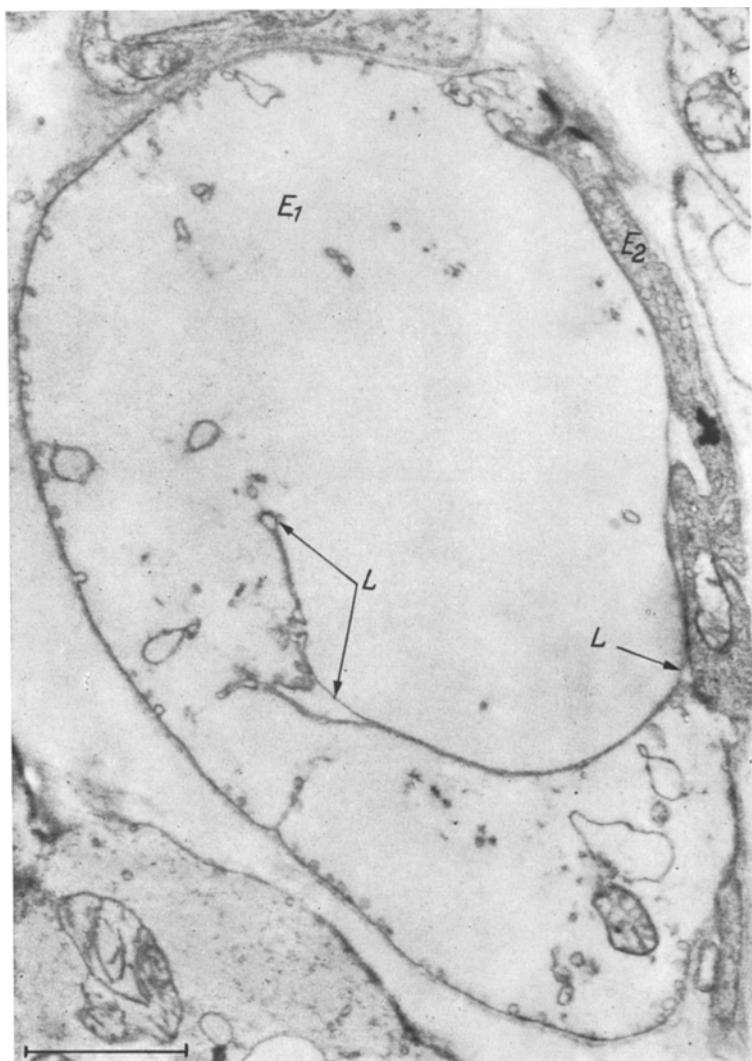


Abb. 4. Blutcapillare aus dem Herzmuskel der Ratte 30 min nach einem Unterdruck von 60 min Dauer entsprechend einer Höhe von 10000 m (Gruppe 1b). Eine Endothelzelle (E_1) hochgradig geschwollen, so daß die Lichtung (L) fast ganz verschlossen ist, die andere Endothelzelle (E_2) nicht geschwollen. Deutliche Mikropinocytose. Arch.-Nr. 2667 E, elektronenoptisch 5800:1, Endvergrößerung 21400:1

anschnitte 32 Granula, in unveränderten 53 Granula (bei Auszählung von 500 Mitochondrien). Insgesamt ist die Zahl der Mitochondriengranula gegenüber den Kontrollen noch vermindert, gegenüber dem akuten Versuch (Gruppe I) aber bereits wieder angestiegen. Die Größe der Mitochondriengranula beträgt in un-

veränderten Mitochondrien etwa 250 Å, in noch geschwollenen Mitochondrien etwa 200 Å. Das *endoplasmatische Reticulum* ist nur noch bei einem Tier (Ratte 7) stark geschwollen, bei den übrigen Tieren ist die Schwellung des endoplasmatischen Reticulums deutlich geringer als bei Gruppe Ib. Die *transversalen Tubuli* sind im allgemeinen gut erkennbar, erscheinen aber nur bei Ratte 7 und auch dort nur an einzelnen Stellen erweitert. *Fetttröpfchen* sind etwas häufiger anzutreffen als bei der Gruppe I. In Herzmuskelzellen, die nicht mehr verändert erscheinen, finden sich Fetttropfen in engem Kontakt mit Mitochondrien entsprechend der sog. Abbauf orm des Herzmuskel fettes. Die *Myofibrillen* sind im allgemeinen intakt. Die Z-Abstände liegen zwischen 0,8 und 1,8 μ . Die größten Z-Abstände finden sich bei Ratte 7; hier sind auch die I-Bande meistens deutlich zu erkennen, und manchmal sind auch die Myofilamente etwas aufgesplittet. Bei den übrigen Tieren dieser Gruppe ist das Myofilamentmuster nur in Zellen mit noch geschwollenem Grundsarkoplasma aufgelockert. Kontrakturen sind kaum noch nachweisbar. Die *Kerne* der Herzmuskelzellen sind intakt; stellenweise ist aber das Spatium zwischen primärer und sekundärer Kernmembran etwas erweitert. Die *Glanzstreifen* sind intakt oder zeigen stellenweise geringe Erweiterungen des Spatiums oder ganz kleine umschriebene Dehiszenzen. Bemerkenswert ist, daß bei Ratte 7, die sonst noch die stärksten Veränderungen erkennen läßt, keine Glanzstreifen-dehiszenzen nachzuweisen sind. Die ödematöse Auflockerung des *Interstitialiums* ist etwa der bei Gruppe I vergleichbar und erscheint an einzelnen Stellen sogar noch etwas stärker ausgeprägt. Die Endothelzellen der *Blutcapillaren* lassen eine Vermehrung der Membranvesikulation erkennen und sind teilweise noch stark geschwollen. Bei der Gruppe II tritt das Nebeneinander von veränderten und unveränderten Herzmuskelzellen manchmal deutlicher hervor als bei Gruppe I.

Gruppe III (2mal 60 min Unterdruck entsprechend einer Höhe von 10000 m). Die Veränderungen des Herzmuskel sind durchwegs stärker ausgeprägt als bei Gruppe Ib. Die *Zellmembranen* sind intakt. Das *Grundsarkoplasma* ist stark aufgehellt und zahlreiche Herzmuskelzellen zeigen ein starkes Zellödem. In solchen Zellen sind die *Mitochondrien* meistens dicht und scheinen in einer wasserhellen Umgebung zu schwimmen. In anderen Herzmuskelzellen finden sich aber auch sehr stark geschwollene Mitochondrien. Die Zahl der Mitochondriengranula beträgt in unveränderten Mitochondrien etwa 50 auf 100 Anschnitte, in verdichteten Mitochondrien 3—5 pro Anschnitt und in geschwollenen Mitochondrien 39 auf 100 (bei Auszählung von 250 Mitochondrien). Das *endoplasmatische Reticulum* ist stark erweitert. Die *Myofibrillen* sind stärker aufgesplittet als bei der Gruppe Ib. Die Z-Streifenabstände liegen allgemein zwischen 0,8 und 1,0 μ . In einigen Herzmuskelzellen erkennt man Kontrakturen mit verbreiterten und verschmierten Z-Streifen, deren Abstände innerhalb derselben Zelle von 0,3—1,3 μ variieren können. *Glanzstreifendehiszenzen* wurden nicht beobachtet. Die Endothelzellen der *Blutcapillaren* sind stark geschwollen und zeigen reichliche Membranvesikulationen.

Gruppe IV (3mal 60 min Unterdruck entsprechend einer Höhe von 10000 m). Im großen und ganzen entspricht der Schweregrad der Veränderungen des Herzmuskel in dieser Gruppe dem bei Gruppe Ib. Dies gilt insbesondere für die Aufhellung des *Grundsarkoplasmas* und die Veränderungen der *Mitochondrien*. In manchen Herzmuskelzellen sind aber schon wieder auffallend viele kleine Cyto-

granula vorhanden. Die Mitochondriengranula jedoch sind in dieser Gruppe am stärksten vermindert: Sowohl in den geschwollenen als auch in den wenigen unverändert erscheinenden Mitochondrien findet man 15 Granula auf 100 Mitochondrienanschnitte (bei Auszählung von 500 Mitochondrien). Die Z-Streifen-Abstände der *Myofibrillen* liegen zwischen 0,6 und 1,3 μ . In einigen Zellen sind die Z-Abstände bis zu 2,3 μ groß; hier sind die I-Bande verbreitert und die I-Filamente vermindert und stark aufgelockert (Abb. 5 a). Andererseits findet man an anderen Stellen aber auch Kontrakturen mit verschmierten Z-Streifen in Abständen von nur 0,5—0,3 μ . Abweichend von Gruppe I, II und III finden sich neben den im übrigen nicht oder nur sehr gering verändert erscheinenden *Zellkernen* im Sarkoplasma große Vacuolen (Abb. 5 b). Das *Interstitium* ist wie bei den anderen Gruppen ödematos aufgelockert. Die *Capillarendothelien* sind geschwollen und zeigen wechselnd stark ausgeprägte Membranvesikulationen.

Erörterung der Befunde

Ziel unserer Untersuchungen war es, die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte nach einmaliger oder mehrmaliger Hypoxie durch atmosphärischen Unterdruck zu studieren. Im akuten Versuch, d. h. 30 min nach einem Aufenthalt in der Unterdruckkammer bei einem Druck entsprechend einer Höhe von 10 000 m, fanden sich schon lichtmikroskopisch ein Glykogenschwund sowie hyaline Querbänder, wie sie auch beim Menschen als Frühveränderungen nach akutem Sauerstoffmangel vorkommen (POCHE und OHM). Elektronenmikroskopisch blieben die Zellmembranen der Herzmuskelzellen intakt. Das Grundsarkoplasma war aufgehellt und zeigte einen Schwund der Glykogengranula mit allen Übergängen bis zum schweren Zellödem. Die Mitochondrien waren leicht bis mittelgradig geschwollen; daneben fanden sich aber immer noch unveränderte Mitochondrien sowie verdichtete Mitochondrien, letztere besonders in Herzmuskelzellen mit einem Zellödem. Das endoplasmatische Reticulum war geschwollen, die transversalen Tubuli dagegen nicht. Fett und Lipofuscin waren nicht vermehrt. Als Äquivalent der lichtmikroskopischen hyalinen Querbänder (BÜCHNER und v. LUCADOU) zeigten die Myofibrillen stellenweise Kontrakturen. Defekte im Myofilamentmuster der Myofibrillen waren nur vereinzelt festzustellen, nur in Zellen mit einem hochgradigen Zellödem fanden sich eine Aufsplitterung und Auflösung von Myofibrillen. Die Glanzstreifen waren intakt. Das Interstitium wies ein geringes Ödem auf. Die Capillarendothelzellen waren teilweise sehr stark geschwollen, so daß die Lichtung hochgradig eingeengt war; dabei zeigten die Endothelzellen z.T. sehr stark vermehrte Membranvesikulationen mit einer vermehrten Mikropinocytose. Alle genannten Veränderungen waren bei den Gruppen Ia und Ib, die sich nur durch die Verweildauer in der Unterdruckkammer unterschieden (30 bzw. 60 min), qualitativ gleich, nach der längeren Verweildauer aber quantitativ stärker ausgeprägt als nach der kürzeren. Wenn die Tiere erst 24 Std nach dem Unterdruckversuch getötet wurden (Gruppe II), fanden sich lichtmikroskopisch einzelne disseminierte Herzmuskelnekrosen in der Innenschicht des linken Ventrikels. Elektronenmikroskopisch ließ sich allgemein ein leichter Rückgang der beschriebenen Veränderungen feststellen. Im Sarkoplasma erschien lediglich das Fett etwas vermehrt, ohne daß diese Fettvermehrung schon lichtmikroskopisch nachweisbar gewesen wäre. Auffallend starke Veränderungen

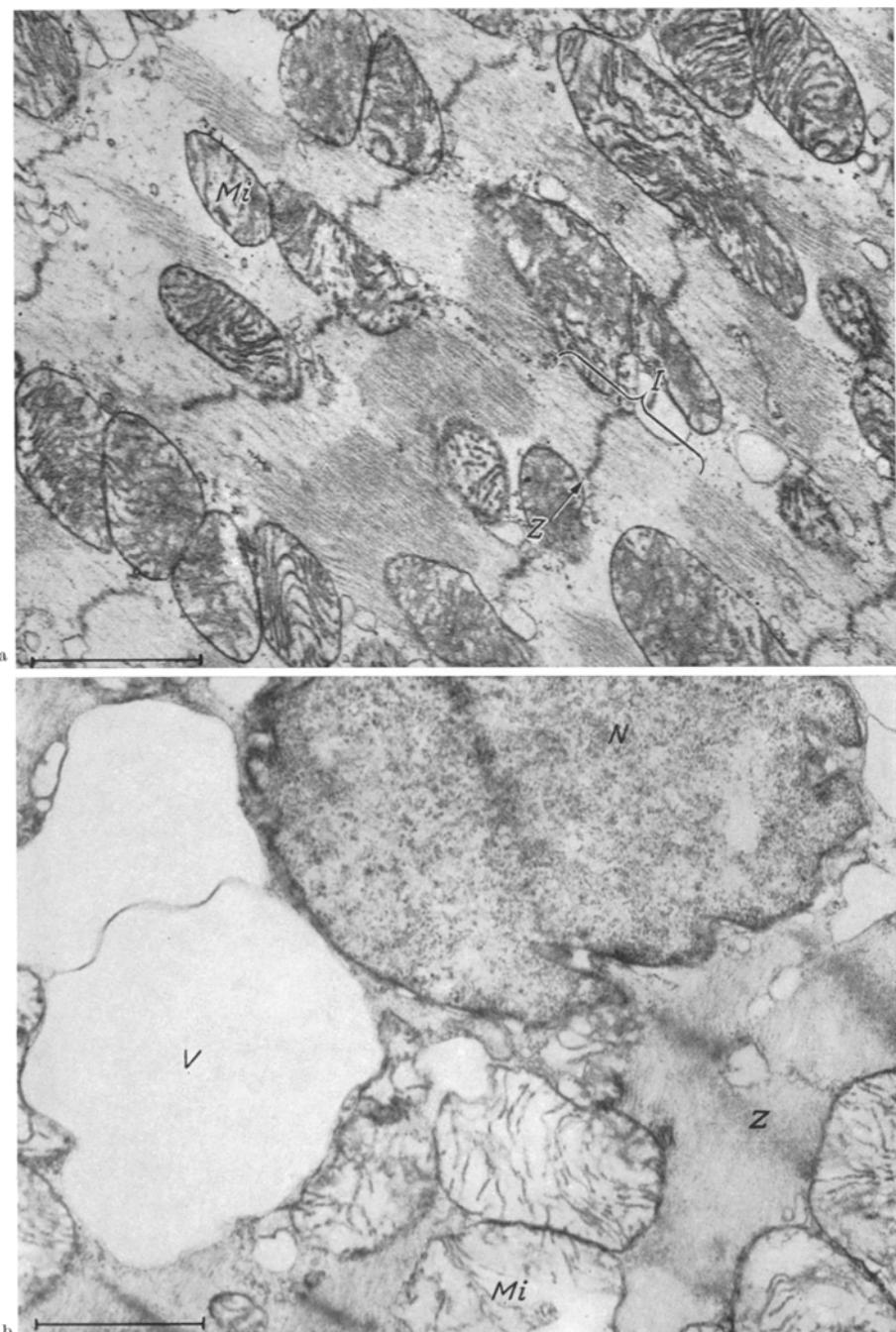


Abb. 5a u. b. Herzmuskel der Ratte nach dreimaligem Unterdruckversuch (Gruppe IV): Dauer je 60 min, Höhe 10000 m, Intervalle je 24 Std, Tötung 30 min nach Ende des letzten Versuches: a Vergrößerung der Z-Abstände, Verbreiterung der I-Bande (I); die I-Filamente sind stark aufgelockert und vermindert. Die Mitochondrien leicht geschwollen. b Große Vacuolen (V) im perinukleären Sarkoplasma. Der Kern (N) unverändert. Die Mitochondrien geschwollen, mit Verminderung der Innenmembranen. a Arch.-Nr. 3128 B, elektronenoptisch 5800:1, Endvergrößerung 22000:1. b Arch.-Nr. 3129 D, elektronenoptisch 5800:1, Endvergrößerung 22000:1

16*

ließen sich nur noch an den Capillarendothelien erkennen. Wurde der Unterdruckversuch nach Ablauf von 24 Std wiederholt (Gruppe III), so fanden sich lichtmikroskopisch sowohl ein Glykogenverlust und *hyaline* Querbänder als auch kleine disseminierte Herzmuskelnekrosen in der Wand des linken und rechten Ventrikels. Elektronenmikroskopisch waren die gleichen oder teilweise noch stärkere Veränderungen des Herzmuskels nachzuweisen wie nach einmaligem Aufenthalt in der Unterdruckkammer (Gruppe Ib). Eine dritte Wiederholung des Unterdruckversuches nach weiteren 24 Std (Gruppe IV) führte lichtmikroskopisch — mit Ausnahme eines Tieres — zu einer weiteren Zunahme von hyalinen Querbändern und kleinen Herzmuskelnekrosen. Elektronenmikroskopisch fanden sich stärkere Veränderungen an den Myofibrillen mit Verbreiterung von I und Auflösung von I-Filamenten sowie häufige Kontrakturen. Außerdem traten nun erstmalig im Sarkoplasma große perinukleäre Vacuolen auf.

Unsere Befunde entsprechen im Prinzip denen, die MÖLBERT im akuten Unterdruckversuch am Herzmuskel des Kaninchens gesehen hat, sowie auch denen, wie sie u.a. von BRYANT u. Mitarb., CAULFIELD und KLIONSKY, LÖHR, MEESSEN und POCHE, BAHR und JENNINGS, MILLER und Mitarb., HECHT, KORB und DAVID, SUZUKI u. Mitarb., MEESSEN und POCHE, POCHE und OHM bei akutem Sauerstoffmangel verschiedener Genese angegeben worden sind. Diese Veränderungen sind im wesentlichen durch eine Flüssigkeitseinlagerung in das Grundsarkoplasma, die Mitochondrien, das endoplasmatische Reticulum, weniger in die Myofibrillen gekennzeichnet, ähnlich wie es DAVID und HECHT im ersten, noch reversiblen Stadium des experimentellen Herzinfarktes beschrieben haben. Besonders bemerkenswert bei unseren Versuchen war das Verhalten der Mitochondriengranula: Nach einem einmaligen Aufenthalt in der Unterdruckkammer (Gruppe Ia und Ib) waren sie in unveränderten Mitochondrien nicht oder nur gering vermindert. In geschwollenen Mitochondrien waren ihre Zahl auf etwa die Hälfte der Norm herabgesetzt und ihr Durchmesser deutlich verringert, während die verdichteten Mitochondrien mehr Granula als die unveränderten enthielten. MÖLBERT ist zwar auf das Verhalten der Mitochondriengranula nicht näher eingegangen, ihre Bilder vom Herzmuskel des Kaninchens lassen jedoch unmittelbar nach akuter Hypoxie durch Unterdruck noch einige Mitochondriengranula erkennen, so daß wir hier ein ähnliches Verhalten der Mitochondriengranula vermuten können wie bei der Ratte. Nach einer Überlebenszeit von 24 Std (Gruppe II) hatte die Zahl der Mitochondriengranula bei unseren Versuchstieren schon wieder zugenommen, ohne jedoch den normalen Stand erreicht zu haben. Nach einem zweimaligen Unterdruckversuch waren die Granula in den geschwollenen Mitochondrien nicht so stark vermindert wie nach dem einfachen Versuch (Gruppe Ia und Ib), nach dreimaligem Unterdruckversuch (Gruppe IV) war ihre Zahl jedoch sowohl in den geschwollenen als auch in den wenigen noch unveränderten Mitochondrien stark herabgesetzt. Diese Befunde sind deshalb bemerkenswert, weil nach akuter Ischämie bzw. Asphyxie beim Menschen und beim Hund (LÖHR, MEESSEN und POCHE, BAHR und JENNINGS, POCHE und OHM) keine Mitochondriengranula mehr nachzuweisen waren, und zwar weder in den veränderten noch in den unveränderten Mitochondrien. Im Herzmuskel der Ratte ist ein völliger Verlust der Mitochondriengranula — auch in sonst unveränderten Mitochondrien — nach Überdosierung von Schilddrüsenhormonen bzw. nach Vergiftung mit Dinitrophenol

beobachtet worden (POCHÉ). Unsere Befunde über das Verhalten der Mitochondriengranula nach atmosphärischem Unterdruck lassen vermuten, daß Stoffwechselvorgänge, die bei einem vollständigen Sauerstoffmangel, bei Ischämie oder aber unter der Einwirkung von sog. entkoppelnden Substanzen nicht mehr möglich sind, unter einem unvollständigen Sauerstoffmangel noch in begrenztem Maße ablaufen können. Es liegt nahe, dabei an die energiereichen Phosphate zu denken, zumal der Gehalt des Herzmuskels an Kreatinphosphat einen hochempfindlichen Indicator für die energetische Situation des Herzmuskels darstellt (FLECKENSTEIN).

Zusammenfassung

Männliche Albinoratten wurden einem ein- oder mehrmaligen Unterdruck entsprechend einer Höhe von 10000 m ausgesetzt. 30 min nach einem einmaligen Unterdruckversuch zeigte der Herzmuskel histologisch einen Glykogenschwund und hyaline Querbänder, elektronenmikroskopisch eine Aufhellung des Grundsarkoplasmas bis zum Zellödem, eine Schwellung oder aber auch eine Verdichtung der Mitochondrien, eine Erweiterung des endoplasmatischen Reticulums und vereinzelt eine Aufsplitterung und partielle Auflösung der Myofilamente oder Kontrakturen. Die Lichtung zahlreicher Blutcapillaren war durch eine Schwellung der Endothelzellen hochgradig eingeengt. Nach 24 Std fanden sich histologisch hyaline Querbänder und kleine Innenschichtnekrosen, die elektronenmikroskopischen Veränderungen waren bis auf die Schwellung der Endothelzellen deutlich zurückgegangen. 30 min nach einem zweimaligen Unterdruckversuch waren sowohl die lichtmikroskopischen als auch die elektronenmikroskopischen Veränderungen des Herzmuskels etwas stärker ausgeprägt. Nach dreimaligem Unterdruckversuch traten zahlreiche kleine Herzmuskelnekrosen auf; elektronenmikroskopisch fand sich eine stärkere Schädigung der Herzmuskelzellen mit Verbreiterung von I und Auflösung von I-Filamenten sowie mit großen perinucleären Vacuolen im Sarkoplasma. Auf das Verhalten der Mitochondriengranula wird besonders hingewiesen.

The Ultrastructure of the Rat Myocardium after Single and Repeated Experiments at Hypobaric Pressures

Summary

Male albino rats were exposed either once or several times to hypobaric pressures equivalent to an altitude of 10,000 m. Thirty minutes after a single exposure to hypobaric pressure the myocardium histologically revealed hyaline cross-bands and a loss of glycogen; electron-microscopically the following were noted: a brightening of the ground substance of the sarcoplasm leading to cellular edema, a swelling or also a condensation of the mitochondria, a broadening of the endoplasmic reticulum, and a splitting-up and partial dissolution of individual myofilaments, or contractures of them. The lumens of innumerable capillaries were greatly narrowed by the swelling of the endothelial cells. After 24 hours hyaline cross-bands and small necroses of the inner layers were evident histologically. The electron-microscopic changes had clearly regressed except for the swelling of the endothelial cells. Thirty minutes after a double exposure to hypobaric pressure the myocardial changes visible by light and electron-micro-

scopy were somewhat more distinct. After a threefold exposure to hypobaric pressure numerous small myocardial necroses appeared. Electron-microscopically, damage to the myocardial cells was more severe, with a broadening of the I bands and a dissolution of I filaments, as well as with large perinuclear vacuoles in the sarcoplasm. Special attention is drawn to the behaviour of the mitochondrial granules.

Literatur

- BAHR, G. F., and R. B. JENNINGS: Ultrastructure of normal and asphyxic myocardium of the dog. *Lab. Invest.* **10**, 548—571 (1961).
- BRYANT, R. E., W. A. T. THOMAS and R. M. O'NEAL: An electron microscopic study of myocardial ischemia in the rat. *Circulat. Res.* **6**, 699—709 (1958).
- BÜCHNER, F.: Das morphologische Substrat bei Angina pectoris im Tierexperiment. *Beitr. path. Anat.* **92**, 311—328 (1933).
- , u. W. V. LUCADOU: Elektrokardiographische Veränderungen und disseminierte Nekrosen des Herzmuskels bei experimenteller Coronarinsuffizienz. *Beitr. Anat. path.* **93**, 169—196 (1934).
- CAULFIELD, J., and B. KLIONSKY: Myocardial ischemia and early infarction: an electron microscopic study. *Amer. J. Path.* **35**, 489—524 (1959).
- DAVID, H., u. A. HECHT: Elektronenmikroskopische Befunde an den Herzmuskelzellen der Ratte in späteren Stadien des experimentellen Herzinfarktes. *Z. ges. inn. Med.* **18**, 351—357 (1963).
- FLECKENSTEIN, A.: Physiologie und Pathophysiologie des Myokard-Stoffwechsels im Zusammenspiel mit den bioelektrischen und mechanischen Fundamentalprozessen. In: BARGMANN-DOERR, Das Herz des Menschen, Bd. I, S. 355—411. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- HECHT, A., G. KORB u. H. DAVID: Vergleichende histochemische, fluoreszenzmikroskopische und elektronenoptische Untersuchungen zur Frühdiagnose des Herzinfarktes der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 267—284 (1961).
- LOHR, B., H. MEESSEN u. R. POCHE: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Hund bei experimentellem Herzstillstand durch Kaliumzitrat und Anoxie. *Arch. Kreisl.-forsch.* **33**, 108—137 (1960).
- MEESSEN, H.: Experimentelle Untersuchungen zum Collapsproblem. *Beitr. path. Anat.* **102**, 191—267 (1939).
- , u. R. POCHE: Pathomorphologie des Myokard. In: BARGMANN-DOERR, Das Herz des Menschen, Bd. II, S. 644—734. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- MILLER, D. R., P. RASMUSSEN, B. K. KLIONSKY, F. P. COSSMAN and F. F. ALLBRITTON: Elective cardiac arrest: its effect on myocardial structure and function. *Amer. Surg.* **154**, 751—768 (1961).
- MÖLBERT, E.: Die Herzmuskelzelle nach akuter Oxydationshemmung im elektronenmikroskopischen Bild. *Beitr. path. Anat.* **118**, 421—435 (1957).
- PAPADIMITRIOU, D.: Über die Wirkung von Luminal in Unterdruckversuchen an Ratten. *Beitr. path. Anat.* **122**, 258—281 (1960).
- POCHE, R.: Die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf die Zellstruktur. 10. Symposium der Dtsch. Ges. für Endokrinologie, S. 65—75. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.
- , u. H. G. OHM: Lichtmikroskopische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Menschen nach induziertem Herzstillstand. *Arch. Kreisl.-Forsch.* **41**, 86—135 (1963).
- SUZUKI, T., H. YASUDA, H. YAMAGUDI, H. SADATSUKI, H. MURAMATSU and F. TAKATI: Electron microscopic cyto-histopathology. V. Electron microscopic studies on experimental myocardial infarction in dogs. *Jikeikai med. J.* **8**, 14—31 (1961).