

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

Über den Einfluß von Persantin® auf die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte bei Überdosierung und im Unterdruckversuch

Von

REINHARD POCHE* und TORSTEN-UDO HAUSAMEN

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. November 1964)

Unter den zahlreichen die Coronararterien erweiternden Substanzen ist in den letzten 5 Jahren das 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin (Persantin®) Gegenstand klinischer und experimenteller Untersuchungen gewesen. In der vorliegenden Arbeit soll über die Wirkung hoher Dosen von Persantin auf die Ultrastruktur des Herzmuskels berichtet werden. Gleichzeitig wird geprüft, ob sich die nach einer exogenen Hypoxie auftretenden submikroskopischen Veränderungen des Herzmuskels durch vorherige Gaben von Persantin beeinflussen lassen.

Material und Methode

Als Versuchstiere dienten männliche Albinoratten eines Inzuchtstammes von 250—300 g Körpergewicht.

Für die *Überdosierungsversuche* wurden sieben Tiere verwendet. Drei Tiere bekamen eine einmalige intraperitoneale Injektion von 5 mg/kg Persantin (Überdosierungsversuch I), vier Tiere erhielten 100 mg/kg Persantin intraperitoneal (Überdosierungsversuch II). Die Tötung der Tiere erfolgte 35 min (Überdosierungsversuch I) beziehungsweise 2 Std (Überdosierungsversuch II) nach der Injektion durch Herausnahme des Herzens in leichter Äthernarkose. Für die *Unterdruckversuche* wurden sechs Ratten verwendet. Diese Tiere wurden nach intraperitonealer Injektion von 0,8 bzw. 0,4 mg/kg Persantin in eine Unterdruckkammer von 0,9 m³ Rauminhalt gebracht und innerhalb von 45 min auf einer Unterdruck entsprechend einer Höhe von 10000 m geschleust, in dem sie 60 min verblieben. Während des Versuches wurde die Kammer dauernd mit Frischluft durchströmt. Der Abstieg auf Normaldruck erfolgte innerhalb von 5 min. Dieser Versuch wurde in Abständen von je 24 Std zweimal wiederholt. Innerhalb von 30 min nach Beendigung des dritten Versuches wurden die überlebenden Tiere durch Herausnahme des Herzens in leichter Äthernarkose getötet. Als Kontrollen dienten drei unbehandelte Ratten.

Von allen Tieren wurden unmittelbar nach der Herausnahme des Herzens Herzmuskelproben aus der Seitenwand des linken Ventrikels zur elektronenmikroskopischen Untersuchung entnommen, 2 Std in 1%iger gepufferter isotonischer Osmiumtetroxydlösung 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 in 96%igem Alkohol fixiert.

Befunde

Lichtmikroskopische Untersuchungen

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen des Herzmuskels sind in den Tabellen 1 und 2 wiedergegeben. Danach finden sich nach Überdosierung von Persantin keine wesentlichen Veränderungen am Herzmuskel; insbesondere

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Tabelle 1. *Überdosierungsversuche*

Versuch	Tier	Dosis mg/kg	Über- lebens- zeit min	Histologischer Befund des Herzmuskels	Versuch	Tier	Dosis mg/kg	Über- lebens- zeit min	Histologischer Befund des Herzmuskels
I	16	5	35	reichlich Glykogen	II	27	100	120	reichlich Glykogen
	17	5	35	reichlich Glykogen		28	100	120	reichlich Glykogen hyaline Querbänder
	19	5	35	reichlich Glykogen, Außenschicht- nekrose		29	100	120	reichlich Glykogen
						30	100	120	reichlich Glykogen

Tabelle 2. *Unterdruckversuche mit Persantin*

Versuch	Tier	Dosis mg/kg	Unterdruck entsprechend einer Höhe m	Versuchsdauer min	Überlebens- zeit nach dem letzten Unter- druckversuch min	Histologischer Befund des Herzmuskels
I	85	0,8	10000	3 × 60 im Abstand von je 24 Std	30	Weite Gefäße, fast völliger Glykogenschwund
	86	0,8	10000	1 × 30 dann +	—	Ausgedehnte hyaline Quer- bänder, Hyperämie, Gly- kogenschwund
	88	0,8	10000	3 × 60 im Abstand von je 24 Std	30	Perivaskuläre Rundzellen- infiltrate, wenig Glykogen
	90	0,8	10000	„	30	Wenig Glykogen
II	100	0,4	10000	„	30	Kleine Nekrosen in der Wand des linken Ventrikels und im Septum, sehr wenig Glykogen
	101	0,4	10000	„	30	Weite Gefäße, Glykogen- schwund in der inneren Schicht

ist der Herzmuskel reich an Glykogen. Die bei einem Tier (Ratte 19) beobachtete Außenschichtnekrose dürfte bei der Kürze der Manifestationszeit (35 min) nicht auf die Überdosierung von Persantin zurückzuführen sein. Im Unterdruckversuch mit vorheriger Persantingabe ist ein fast vollständiger Glykogenschwund zu verzeichnen. Außerdem finden sich weite Blutgefäße und vereinzelt hyaline Querbänder sowie bei einem Versuchstier (Ratte 100) einzelne kleine Herzmuskelnekrosen.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen

Überdosierungsversuch I. 35 min nach intraperitonealer Injektion von 5 mg/kg Persantin läßt der Herzmuskel zwei Arten von Veränderungen erkennen, die offenbar größere Gruppen von Herzmuskelzellen betreffen, so daß in jedem der untersuchten Gewebsblöcke jeweils nur Veränderungen derselben Art festzustellen sind.

1. In einem Teil der untersuchten Blöcke erscheint der Herzmuskel auf Übersichtsaufnahmen fast unverändert. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man aber

Abweichungen vom Normalen: Das *Grundsarkoplasma* enthält — entsprechend dem lichtmikroskopischen Nachweis eines Glykogenreichtums — sehr reichlich kleine Cyto granula (Abb. 1). An den *Protomembranen* der Herzmuskelzellen sind die Membranvesiculationen teilweise etwas vermehrt. Dabei erscheinen die unmittelbar unter den Protomembranen liegenden Bläschen etwas erweitert: Ihr Durchmesser beträgt $0,1\ \mu$ gegenüber $0,05\ \mu$ der gewöhnlichen Mikropinocytosebläschen. Das *endoplasmatische Reticulum* im interfibrillären und perinucleären

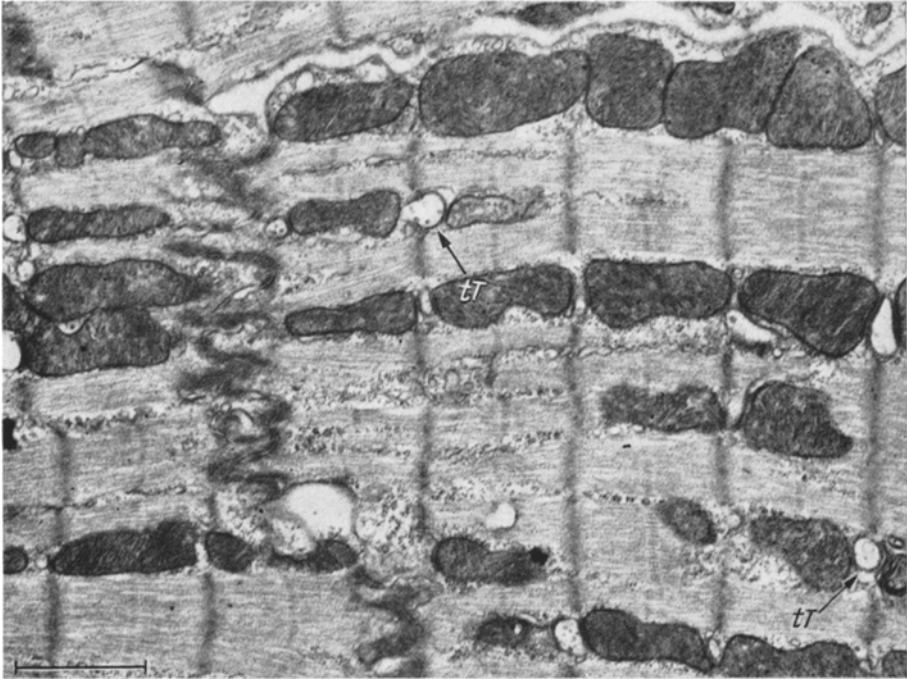


Abb. 1. Herzmuskel der Ratte 35 min nach Injektion von 5 mg/kg Persantin i.p. (Überdosierungsversuch I). Das Grundsarkoplasma enthält reichlich Cyto granula. Die Mitochondrien sind verdichtet und lassen zahlreiche Granula erkennen. Die transversalen Tubuli (*tT*) sind erweitert und enthalten kleine elektronendichte Partikelchen. Die Myofibrillen intakt, ebenso die Glanzstreifen. Arch.-Nr. 2878 D, elektronenoptisch 4 550:1, Endvergrößerung 17 300:1

Grundsarkoplasma zeigt teilweise eine Vermehrung und geringe Erweiterung kleiner runder Bläschen (Abb. 2). Vereinzelt finden sich auch sogenannte Cystisomen. Darüberhinaus erkennt man in sarkoplasmareichen Zellabschnitten eine eigentümliche Vergrößerung und Zunahme der Elektronendichte der kleinen Cyto granula bis zur Entstehung fetttröpfchenartiger Gebilde und gleichzeitig eine Verdichtung der Grundsubstanz des Sarkoplasmas zu Filamenten und Membranen, die sich zu großen sarkoplasmatischen Vacuolen formieren. Diese Vacuolen enthalten aber noch granuläres oder lipidartiges Material; ihr Durchmesser liegt in der Größenordnung von etwa $1\ \mu$ (Abb. 2). Abgesehen von den verdichteten lipidartigen Granula sind die *Fetttröpfchen* im Sarkoplasma leicht vermehrt; sie sind aber mit einem Durchmesser von etwa $0,15\ \mu$ recht klein, ihre Ränder erscheinen ausgefranst oder angenagt; sie liegen aber nur ausnahmsweise dicht an Mitochondrien angeschmiegt. Neben den Kernpolen findet sich hin und wieder etwas *Lipofuscin*.

Die *transversalen Tubuli* sind zum Teil deutlich erweitert und enthalten manchmal etwas graues schlieriges Material oder kleine elektronendichte Partikelchen, bei denen es sich offenbar um fein emulgiertes Fett handelt (Abb. 1). Die *Mitochondrien* sind verdichtet. Sie enthalten dichtgepackte Innenmembranen, manchmal mit einem fingerabdruckartigen Muster, sowie eine graue Matrix (Abb. 1 und 2). Die Mitochondriengranula sind vermehrt; bei Auszählung von 300 Mitochondrienanschnitten erkennt man 100 Granula auf 100 Anschnitte, es finden sich jedoch

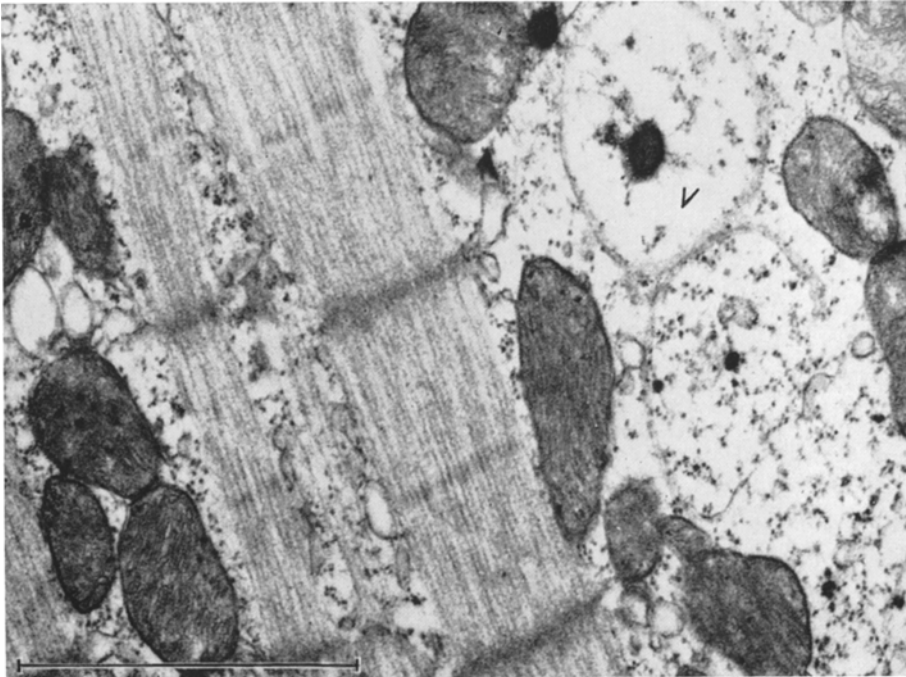


Abb. 2. Herzmuskel der Ratte 35 min nach Injektion von 5 mg/kg Persantin i.p. (Überdosierungsversuch I). Das Grundsarkoplasma zeigt eine Vergrößerung der kleinen Cytogranula sowie Bildung großer sarkoplasmatischer Vacuolen (V), die grobgranuläres und lipidartiges Material enthalten. Die Mitochondrien sind verdichtet und enthalten reichlich Granula. Arch.-Nr. 2878 C, elektronenoptisch 11800:1, Endvergrößerung 45000:1

einzelne Mitochondrien, die bis zu 12 Granula enthalten. Die Granula sind meistens rundlich und zwischen 100—450 Å groß, homogen und elektronendicht, so daß sie manchmal einen lipidartigen Eindruck erwecken. Die verdichteten Mitochondrien sind rundlich, mit dem Durchmesser etwa einer halben Sarkomerenlänge oder länglich, wobei ihre Länge die einer Sarkomere überschreiten kann; an manchen Stellen aber sind sie ausgesprochen polymorph. Die *Myofibrillen* sind ganz intakt und lassen neben den Z-Streifen auch die M-Linien erkennen. Die Z-Anstände betragen 0,8—1,2 μ . Die *Kerne* sind regelrecht. Die *Glanzstreifen* sind intakt. Die *Blutcapillaren* sind gut durchgängig. Ihre Endothelzellen sind im allgemeinen nicht geschwollen, zeigen jedoch eine deutlich vermehrte Mikropinocytose.

2. In einem anderen Teil der untersuchten Blöcke ist das *Sarkoplasma* aufgehell, das *endoplasmatische Reticulum* ist verschieden stark geschwollen (Abb. 3).

Die *transversalen Tubuli* sind jedoch nicht stärker erweitert, als wir es im 1. Abschnitt beschrieben haben. Die *Mitochondrien* sind teilweise noch verdichtet und schwimmen manchmal in einem stark aufgehellten Grundsarkoplasma; andere Mitochondrien zeigen eine mehr oder weniger starke diffuse oder fleckförmige Matrixschwellung mit zunehmender Fragmentierung und Verlust der Innenmembranen (Abb. 3), ähnlich wie nach Unterdruckversuchen. Dabei sind die Mitochondriengranula aber noch nicht vermindert; ihre Zahl liegt etwa bei 65/100 An-

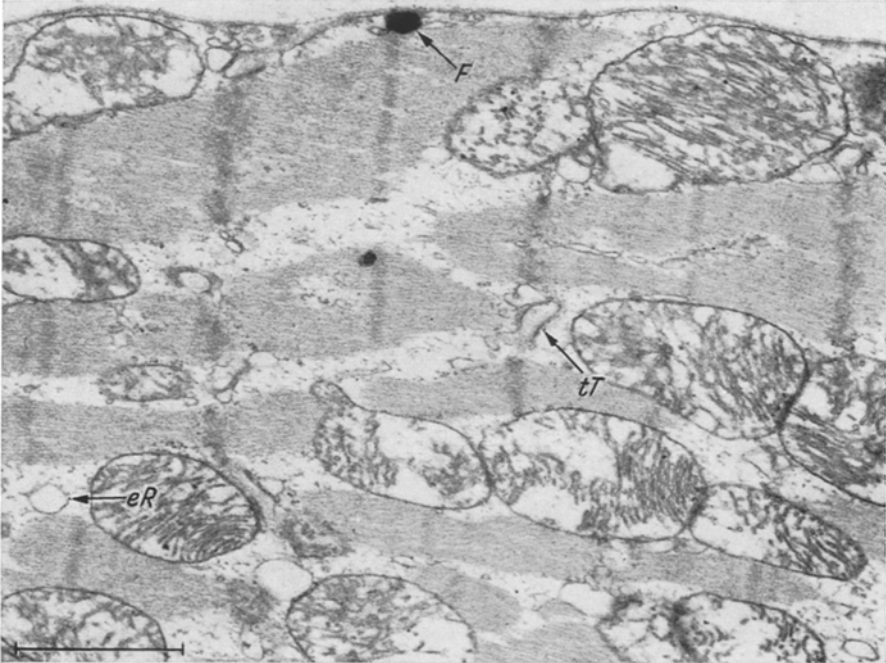


Abb. 3. Herzmuskel der Ratte 35 min nach Injektion von 5 mg/kg Persantin i.p. (Überdosierungsversuch I). Das Grundsarkoplasma ist aufgehellte. Die Mitochondrien sind geschwollen und zeigen marginale und zentrale Membrandestruktionen. Das endoplasmatische Reticulum (*eR*) mäßig stark erweitert. Die transversalen Tubuli (*tT*) gering erweitert. Fetttropfen (*F*). Arch.-Nr. 2875 B, elektronenoptisch 5500 : 1, Endvergrößerung 22000 : 1

schnitte. Ihr Durchmesser beträgt 100—400 Å, sie finden sich zahlreich in verdichteten Mitochondrien, sind aber auch in geschwollenen Mitochondrien noch nachweisbar. Die *Myofibrillen* sind in Herzmuskelzellen mit stark aufgehelltem Grundsarkoplasma manchmal ganz leicht aufgelockert, erscheinen jedoch meistens intakt. Die Z-Abstände betragen 0,8—1,2 μ . Die *Kerne* der Herzmuskelzellen sind unverändert, vereinzelt finden sich kleine perinucleäre Vacuolen. Einige *Capillar-endothelzellen* sind ganz leicht geschwollen, im übrigen zeigen die Endothelzellen eine vermehrte Mikropinocytose.

Überdosierungsversuch II. 2 Std nach einer intraperitonealen Injektion von 100 mg/kg Persantin ist das *Grundsarkoplasma* leicht bis mittelgradig geschwollen, läßt aber noch reichlich Cyto granula erkennen. Die *Zellmembranen* sind intakt; die Membranvesiculationen an den Protomembranen sind stellenweise ganz leicht vermehrt. Die *transversalen Tubuli* sind gewöhnlich nicht erweitert. Das *endoplasmatische Reticulum* ist nur stellenweise mäßig geschwollen. Die *Mitochondrien* sind teilweise noch mehr oder weniger stark verdichtet. Es finden sich jedoch klein-

fleckige Aufhellungen der Matrix und an anderen Stellen auch geschwollene Mitochondrien mit grobfleckigem Verlust von Matrix und Innenmembranen. In den noch verdichtet erscheinenden Mitochondrien finden sich 100 Mitochondriengranula auf 100 Anschnitte und in den geschwollenen 65/100 Anschnitte (bei Auszählung von je 400 Mitochondrienanschnitten). Insgesamt sind die Granula hier kleiner als die im Überdosierungsversuch I beobachteten. Ihr Durchmesser liegt bei 100–450 Å, meistens aber um 200 Å herum. Die *Fettropfen* sind nur gering

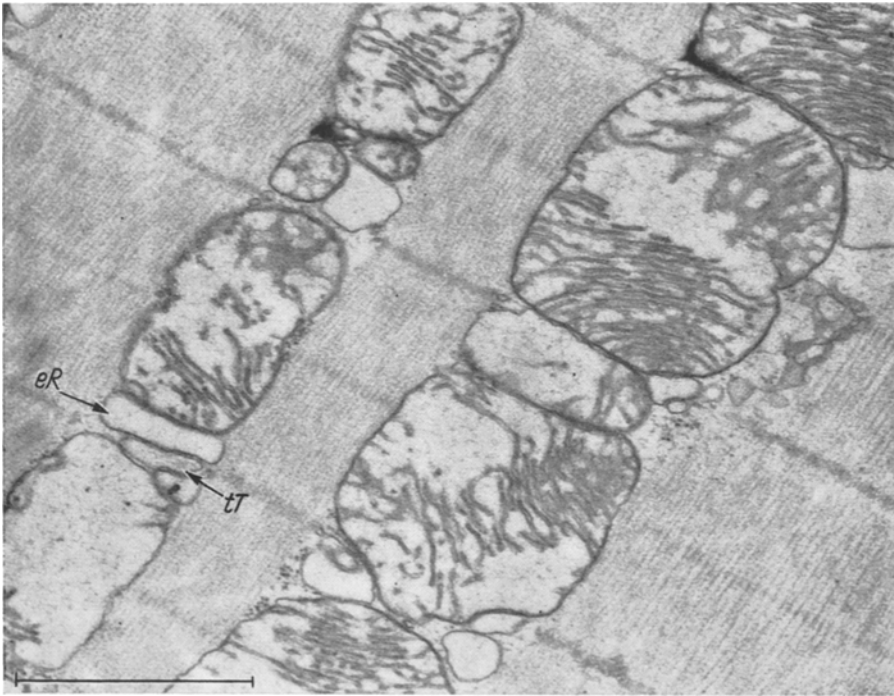


Abb. 4. Herzmuskel der Ratte nach dreimaligem Unterdruck entsprechend einer Höhe von 10000 m mit vorheriger Injektion von 0,4 mg/kg Persantin i. p. Die Mitochondrien sind geschwollen und zeigen eine Verminderung der Innenmembranen. Mitochondriengranula sind kaum noch zu erkennen. Das endoplasmatische Reticulum (*eR*) deutlich, die transversalen Tubuli (*tT*) nur stellenweise gering erweitert. Die Myofibrillen intakt. Arch.-Nr. 3146 B, elektronenoptisch 8250 : 1, Endvergrößerung 31500 : 1

vermehrt. Die *Myofibrillen* zeigen manchmal eine geringe Auflockerung des Myofilamentmusters. Die Z-Abstände betragen 0,9–1,4 μ . Die *Glanzstreifen* sind intakt. Die *Kerne* der Herzmuskelzellen sind teilweise geringgradig aufgelockert. Die *Blutcapillaren* zeigen im allgemeinen häufiger als im Überdosierungsversuch I leicht geschwollene Endothelzellen mit einer vermehrten Mikropinocytose. Vereinzelt finden sich in den Endothelzellen vacuolig aufgetriebene Ergastoplasma-membranen.

Bei zusammenfassender Betrachtung liegt das elektronenmikroskopische Bild des Herzmuskels im Überdosierungsversuch II qualitativ und quantitativ etwa zwischen den beiden Arten der im Überdosierungsversuch I beschriebenen Veränderungen.

Unterdruckversuche mit Persantin (I und II). Da die Veränderungen bei beiden Versuchsgruppen keine grundsätzlichen Unterschiede zeigen, können sie gemein-

sam besprochen werden. Die Veränderungen der einzelnen Herzmuskelzellen sind aber sehr verschiedenartig. Vereinzelt erkennt man Herzmuskelzellen, die denen beim Überdosierungsversuch I im 1. Kapitel beschriebenen entsprechen: Das *Grundsarkoplasma* enthält keine Cyto granula. Die *Mitochondrien* sind nicht oder nur leicht geschwollen, und ihre Granula sind manchmal vermehrt. Das *endoplasmatische Reticulum* ist nicht wesentlich geschwollen, die *transversalen Tubuli* sind gering erweitert, *Myofibrillen* und *Kerne* sind intakt. Die meisten

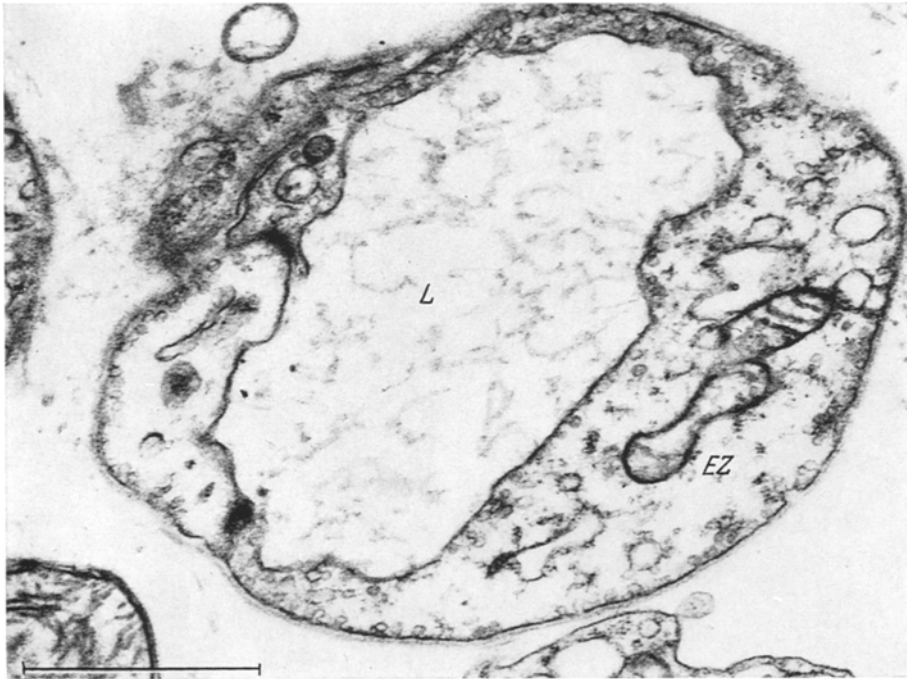


Abb. 5. Herzmuskel der Ratte nach dreimaligem Unterdruck entsprechend einer Höhe von 10000 m mit vorheriger Injektion von 0,8 mg/kg Persantin i. p. Blutcapillare mit einer mäßig geschwollenen Endothelzelle (EZ); die Lichtung (L) noch ausreichend weit; die Mikropinocytosebläschen sind vermehrt. Arch.-Nr. 3142 A, elektronenoptisch 8250 : 1, Endvergrößerung 31500 : 1

Herzmuskelzellen sind aber ähnlich verändert wie nach dreimal wiederholtem Unterdruckversuch: Das *Grundsarkoplasma* ist aufgehellte. Die Glykogen granula sind vermindert. Die *Mitochondrien* sind geschwollen (Abb. 4). Die Mitochondriengranula sind insgesamt vermindert; man findet etwa 25 auf 100 Mitochondrienanschnitte (bei Auszählung von 800 Anschnitten). Das *endoplasmatische Reticulum* ist verschieden stark erweitert (Abb. 4). Die *transversalen Tubuli* sind kaum noch erweitert. Die *Myofibrillen* sind nur vereinzelt etwas aufgelockert, jedoch nicht aufgesplittert oder gar aufgelöst wie bei reinen Unterdruckversuchen. Die *Kerne* der Herzmuskelzellen sind intakt; große perinucleäre Vacuolen finden sich nicht. Die *Fetttröpfchen* sind geringgradig vermehrt. *Glanzstreifendehiszenzen* sind nicht festzustellen. Abweichend von den Veränderungen nach dreimaligem Unterdruck ohne Vorbehandlung zeigen die *Blutcapillaren* nur eine leichte Schwellung einzelner Endothelzellen, so daß die Lichtung immer noch ausreichend weit bleibt. Die Mikropinocytose-Bläschen der Endothelzellen sind stark vermehrt (Abb. 5).

Diskussion

Nach Injektion von 5 mg/kg Persantin i.p. (Überdosierungsversuch I) waren lichtmikroskopisch keine pathologischen Veränderungen zu erkennen; Glykogen war bei allen Tieren reichlich vorhanden. Elektronenmikroskopisch fanden sich zwei Arten von Veränderungen, die jeweils eine größere Gruppe von Herzmuskelzellen betrafen: Bei einem Teil der Herzmuskelzellen fanden sich reichlich Glykogengranula, eine geringe Vermehrung der Membranvesiculationen an den Protomembranen, eine Erweiterung und Vermehrung kleiner runder Bläschen des endoplasmatischen Reticulums im interfibrillären und perinucleären Sarkoplasma und eine Erweiterung der transversalen Tubuli, die teilweise fein emulgiertes Fett enthielten. In sarkoplasmareichen Zellabschnitten war eine Vergrößerung und Zunahme der Elektronendichte der kleinen Cyto granula bis zur Entstehung fetttröpfchenartiger Gebilde und eine Verdichtung der Grundsubstanz zu Filamenten und Membranen mit Bildung großer sarkoplasmatischer Vacuolen festzustellen. Die Mitochondrien waren verdichtet und ihre Granula vermehrt. Alle Blutcapillaren waren gut durchgängig und zeigten eine Vermehrung der Mikropinocytose der Endothelzellen. Diese Veränderungen möchten wir als für die Persantinwirkung charakteristisch ansehen. Ein anderer Teil der untersuchten Herzmuskelzellen zeigte eine Aufhellung des Grundsarkoplasmas und eine verschieden starke Schwellung des endoplasmatischen Reticulums sowie stellenweise eine Auflockerung der Myofibrillen. Teilweise waren die Mitochondrien verdichtet und schwammen in einem wasserhellen Grundsarkoplasma, andere ließen eine diffuse oder fleckförmige Matrixschwellung mit Verlust von Innenmembranen erkennen, ähnlich wie nach Unterdruckversuchen; dabei war jedoch noch keine Verminderung der Mitochondriengranula nachweisbar. Die Capillarendothelzellen waren teilweise leicht geschwollen und zeigten eine vermehrte Mikropinocytose. Diese Veränderungen entsprechen denen, wie sie bei einer Coronarinsuffizienz gefunden werden (vgl. HAUSAMEN und POCHÉ).

Nach Injektion von 100 mg/kg Persantin i.p. (Überdosierungsversuch II) enthielt der Herzmuskel bei lichtmikroskopischer Untersuchung ebenfalls reichlich Glykogen. Elektronenmikroskopisch waren — wie beim Überdosierungsversuch I — sowohl die für Persantin charakteristischen als auch die offensichtlich hypoxisch bedingten Veränderungen zu erkennen, doch waren die Unterschiede zwischen beiden Typen etwas verwischt: Es fanden sich eine leichte bis mittelgradige Schwellung des Grundsarkoplasmas ohne Verminderung der Glykogengranula, stellenweise eine mäßige Schwellung des endoplasmatischen Reticulums, teilweise auch eine Verdichtung der Mitochondrien mit Vermehrung der Granula; an anderen Stellen waren die Mitochondrien geschwollen und zeigten grobfleckigen Verlust von Matrix und Innenmembranen, wobei die Mitochondriengranula weder vermehrt noch vermindert waren. Vereinzelt zeigten die Myofibrillen eine geringe Auflockerung des Myofilamentmusters, und teilweise waren auch die Kerne etwas aufgelockert. Die Blutcapillaren zeigten häufiger eine leichte Schwellung der Endothelzellen mit Vermehrung der Mikropinocytose, blieben jedoch im allgemeinen immer noch gut durchgängig.

Die Veränderungen der Herzmuskelzellen bei den Überdosierungsversuchen sind sich trotz erheblicher Unterschiede in der Dosierung sehr ähnlich: Einmal weisen die vermehrte Mikropinocytose der Herzmuskelzellen und besonders der Endothelzellen der Blutcapillaren sowie die Erweiterung der transversalen Tubuli

der Herzmuskelzellen auf einen verstärkten Antransport von Stoffen hin. Auffällig ist die gleichzeitig festzustellende Vermehrung der Mitochondriengranula. Da es nach HOCKERTS und BÖGELMANN unter Persantin zu einer Anreicherung von ATP im Herzmuskel kommt, und nach LAUDAHN die Synthese von ATP im Herzmuskel gesteigert ist, wäre daran zu denken, daß die Mitochondriengranula Anhäufungen von energiereichen Phosphaten in den Mitochondrien darstellen könnten. MÖLBERT fand, daß die sonst unter den Bedingungen einer exogenen Hypoxie zu beobachtende Auswanderung des Glucose-1-Phosphat spaltenden Fermentes aus den Cristae mitochondriales ausbleibt, und daß dieses Ferment auch in den Außenmembranen der Mitochondrien auftritt, wenn $\frac{1}{2}$ Std vor Beginn des Hypoxieversuches 0,4 mg/kg Persantin gegeben wurden. Andererseits zeigte aber ein Teil der Herzmuskelzellen Veränderungen, wie sie ähnlich auch nach einmaliger Hypoxie in der Unterdruckkammer auftreten (HAUSAMEN und POCHE). Diese Veränderungen lassen sich auf die blutdrucksenkende Wirkung des Persantins beziehen. Beim Hund kommt es nach Gabe von 0,5 mg/kg i. v. (HOCKERTS und BÖGELMANN) zu einer Blutdrucksenkung von 20 mm Hg; nach Dosen ab 2 mg/kg kann dieser Blutdruckabfall länger als 15 min dauern (MENGE und KADATZ). Bei unseren Versuchen kam es bei den Ratten, die 100 mg/kg Persantin i. p. (Überdosierungsversuch II) erhalten hatten, zu einem manifesten Kreislaufkollaps. Die Tiere wurden etwa 30 min nach der Injektion apathisch und fielen um, lagen dann auf dem Rücken und reagierten nicht auf äußere Reize; dieser Zustand dauerte etwa 20 min. Die hypoxischen Veränderungen am Herzmuskel unserer Tiere sind offensichtlich eine Folge der durch den Kreislaufkollaps bedingten Coronarinsuffizienz (vgl. MEESSEN). Bei den Ratten, die nur 5 mg/kg i. p. bekommen hatten, trat ein solcher Kreislaufkollaps nicht auf. Es leuchtet deshalb ein, daß bei dem Überdosierungsversuch II die hypoxischen Veränderungen im Vordergrund stehen, während beim Überdosierungsversuch I das Bild der direkten Persantinwirkung am Herzmuskel überwiegt.

In einer weiteren Versuchsreihe haben wir geprüft, ob eine vorherige Gabe von Persantin die nach Hypoxie in der Unterdruckkammer auftretenden Herzmuskelveränderungen beeinflussen kann. Bei diesen Versuchen ist von sechs Tieren eines (Ratte 86) während des Aufenthaltes in der Unterdruckkammer gestorben. Lichtmikroskopisch ließ eines der Tiere (Ratte 100), die nach dem dritten Versuch getötet wurden, Herzmuskelnekrosen in der Wand der linken Kammer erkennen. Alle Tiere zeigten eine Hyperämie und einen deutlichen Glykogenschwund des Herzmuskels. Elektronenmikroskopisch fanden sich vereinzelt Herzmuskelzellen mit Veränderungen, die wir in den Überdosierungsversuchen beschrieben und als für Persantin charakteristisch angesehen haben. Meistens war jedoch das Grund-sarkoplasma aufgehellet, die Mitochondrien waren geschwollen und zeigten einen fleckförmigen Verlust der Innenmembranen. Die Mitochondriengranula waren vermindert; ihre Zahl entsprach der bei reinen Unterdruckversuchen. Das endoplasmatische Reticulum war verschieden stark erweitert. Die Myofibrillen waren vereinzelt etwas aufgelockert. Die Blutcapillaren zeigten eine geringgradige Schwellung einzelner Endothelzellen mit Vermehrung der Mikropinocytosebläschen. Vergleichen wir unsere Befunde mit denen, die in reinen Unterdruckversuchen erhoben werden konnten, so ergibt sich, daß schwer reversible Veränderungen — wie Aufsplitterung und Auflösung der Myofibrillen sowie Kon-

trakturen — bei den vorbehandelten Tieren nicht oder nur sehr selten vorkommen. Stärkere Veränderungen waren nur an den Mitochondrien festzustellen; doch entsprachen diese, obwohl die Tiere drei Unterdruckversuche durchgemacht hatten, nur denen, wie sie ohne Vorbehandlung schon nach einmaligem Unterdruckversuch gefunden wurden. Dies läßt vermuten, daß die coronarerweiternde Wirkung des Persantins den Eintritt irreversibler Schädigungen des Herzmuskels verhindert oder zumindest verzögert. Offensichtlich ist aber eine volle Kompensation der exogenen Hypoxie durch vorherige Persantingaben nicht möglich, da hypoxische Veränderungen leichten Grades in großer Ausdehnung gefunden wurden. Möglicherweise wirkt sich hierbei auch die von BRETSCHNEIDER u. Mitarb. beschriebene verminderte Wirkungsdauer des Persantins unter Sauerstoffmangel aus. Der Einfluß des Persantins auf den Coronarkreislauf kam in unseren Versuchen dadurch zum Ausdruck, daß die Blutcapillaren zum Unterschied von reinen Unterdruckversuchen nur leichte Schwellungen einzelner Endothelzellen erkennen ließen, so daß ihre Lichtungen nicht wesentlich eingeengt waren.

Es läßt sich also feststellen, daß Persantin bei hypoxischen Zuständen bis zu einem gewissen Grade die Ultrastruktur des Herzmuskels zu erhalten vermag; bei exogenem Sauerstoffmangel gibt es aber eine Grenze, von der ab eine volle Kompensation nicht mehr möglich ist. Diese Feststellung ist deshalb bedeutungsvoll, weil sich eine Diffusions- oder Ventilationsstörung im Bereich der Lungen — insbesondere, wenn diese relativ plötzlich auftreten — am Herzen ähnlich auswirken können wie ein exogener Sauerstoffmangel im Unterdruckversuch.

Zusammenfassung

Bei männlichen Albino-Ratten ist der Herzmuskel nach Überdosierung von Persantin® (5 mg/kg bzw. 100 mg/kg i. p.) besonders reich an Glykogen. Die Blutcapillaren sind weit, und eine vermehrte Mikropinocytose im Bereich der Zellmembranen der Endothelzellen und Herzmuskelzellen sowie eine Erweiterung der transversalen Tubuli der Herzmuskelzellen lassen einen verstärkten Antransport von Stoffen vermuten. Die Mitochondrien sind verdichtet und die Mitochondriengranula vermehrt. Darüber hinaus finden sich — besonders nach Injektion von 100 mg/kg — Herzmuskelzellen mit sog. hypoxischen Veränderungen, die auf die blutdrucksenkende Wirkung des Persantins zurückzuführen sind.

Sog. hypoxische Veränderungen des Herzmuskels, wie sie nach einem dreimaligen Unterdruckversuch auftreten, lassen sich durch vorherige Gabe von Persantin nicht verhindern, sind aber nicht so stark ausgeprägt wie bei nicht behandelten Tieren; insbesondere ist die Schwellung der Capillarendothelien nach Vorbehandlung mit Persantin auffallend gering.

The Effect of Persantin® on the Ultrastructure of the Rat Myocardium after Overdose and During Exposure to Hyperbaric Pressure

Summary

After an overdose of Persantin® (5 mg/kg and 100 mg/kg ip.), the myocardium of male albino rats is especially rich in glycogen. The capillaries are dilated. An increased micropinocytosis in the region of the membranes of the endothelial and myocardial cells, and a widening of the transverse tubuli of the myocardial cells

suggest an intensified, ingoing transport of substances. The mitochondria are condensed and the mitochondrial granules are more numerous. In addition, especially after injecting of 100 mg/kg, myocardial cells are found with so-called hypoxic changes which may be related to the hypotensive effect of Persantin.

So-called hypoxic changes of the cardiac muscle, like those appearing after threefold exposures to hypobaric pressures, are not prevented by administering Persantin® beforehand. The changes are, however, not as marked as in non-treated animals, and especially the swelling of the capillary endothelium after the pretreatment with Persantin is strikingly slight.

Literatur

- BRETSCHNEIDER, H. J., A. FRANK, U. BERNARD, K. KOCHSIEK u. F. SCHELER: Die Wirkung eines Pyrimidopyrimidin-Derivates auf die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels. *Arzneimittel-Forsch.* **9**, 49—59 (1959).
- GERLACH, E., u. B. DEUTICKE: Bildung und Bedeutung von Adenosin in dem durch Sauerstoffmangel geschädigten Herzmuskel unter dem Einfluß von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d)-pyrimidin. *Arzneimittel-Forsch.* **13**, 48—50 (1963).
- HAUSAMEN, T.-U., u. R. POCHE: Die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte nach einmaligen und wiederholten Unterdruckversuchen. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 212—224 (1965).
- HOCKERTS, TH., u. G. BÖGELMANN: Untersuchungen über die Wirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf Herz und Kreislauf. *Arzneimittel-Forsch.* **9**, 47—49 (1959).
- LAUDAHN, G.: Die Wirkung von Persantin auf die Herzmuskelsarkome. *Experientia (Basel)* **17**, 415—416 (1961).
- LOCHNER, W., u. M. NASSERI: Die Wirkung eines Pyrimido-pyrimidin-Derivates auf den Stoffwechsel und die Sauerstoffversorgung des Herzens. *Arzneimittel-Forsch.* **10**, 636—638 (1960).
- MEESSEN, H.: Experimentelle Untersuchungen zum Collapsproblem. *Beitr. path. Anat.* **102**, 191—267 (1939).
- MENGE, H. G., u. R. KADATZ: Beziehungen zwischen Konstitution und gefäßerweiternder Wirkung von Pyrimido(5,4-d)pyrimidin-Derivaten. *Arzneimittel-Forsch.* **9**, 476—480 (1959).
- MÖLBERT, E. R. G.: Sub-microscopic enzyme localization in cardiac muscle. *Rev. Canad. Biol.* **22**, 173—180 (1963).

Professor Dr. med. R. POCHE, Oberarzt
des Pathologischen Institutes der Medizinischen Akademie in Düsseldorf
4 Düsseldorf 1, Moorenstr. 5