

Die Ultrastruktur der Muskelzellen und der Blutcapillaren des isolierten Rattenherzens nach diffuser Ischämie und Hyperkapnie

R. POCHE*, G. ARNOLD und H. NIER

Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H. MEESSEN)
und Physiologisches Institut der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. W. LOCHNER)

Eingegangen am 10. August 1968

The Ultrastructure of Muscle Cells and Capillaries of Isolated Rat Hearts after Diffuse Ischemia and Hypercapnia

Summary. Studies of diffuse ischemia, hypercapnia and anoxia on 19 isolated and perfused rat hearts yielded the following results:

A diffuse ischemia caused minimal clearing of the sarcoplasm and a slight spotty clearing of the mitochondrial matrix with retained cristae. As in anoxia, the mitochondrial granula disappeared. Hypothermia (4° C) reduced myocardial metabolism sharply, preventing loss of the granula. Hypercapnia (20% CO₂ with CO₂ pp 146 mm Hg) reduced coronary flow by one-third, decreased oxygen consumption by one-half, slowed the heart rate by one-third, and reduced the pH from 7.39 to 6.85. Electron-microscopically, the resulting edema of the capillary endothelial cells narrowed the lumen by 20%. Minimal changes, such as clearing of the sarcoplasm and spotty clearing of the mitochondrial matrix, developed in the myocardial cells. Although decreased in number, mitochondrial granula persisted. Anoxia with hypercapnia (100% CO₂) induced severe bradycardia and a constricted coronary flow to less than one-tenth normal, resulting nearly in a diffuse ischemia. The pH fell from 7.34 to 6.21. Electron-microscopically the endothelial cells appeared more edematous than with hypercapnia alone. The capillary lumen narrowed to two-thirds normal. The sarcoplasm of myocardial cells became moderately edematous and glycogen granules disappeared. Transverse tubules and the endoplasmic reticulum widened slightly. A slight spotty clearing of the mitochondrial matrix developed; the cristae remained but all mitochondrial granula disappeared.

With aerobic perfusion (reperfusion) after the experimental procedures described above, the heart rate, coronary flow, oxygen consumption and the fine structure of the myocardium returned to normal. Myocardial cells of the Langendorff heart were able to reform granules of the mitochondria and glycogen lost during ischemia, hypercapnia and anoxia.

Regions of myocardium in all three experimental groups failed to blacken with osmium fixation by perfusion; they remained clear and revealed collapsed capillaries or capillaries with severely edematous endothelial cells and intense hypoxic damage of myocardial cells. The greatest changes in capillaries and muscle cells developed in anoxia with hypercapnia (100% CO₂). On reperfusion the ultrastructure of the clear regions failed to become normal.

The results indicate a rise in CO₂ tension and a fall in pH are important in causing hypoxic changes in myocardial cells; both occur during ischemia. Quantitative relationships between edema of the capillary endothelial cells and the reduction in the vessel lumen were calculated. The distribution of hypoxic changes in myocardial cells appeared to depend on the microcirculation. The capillary-induced ischemia is an important factor in causing focal disseminated hypoxic necrosis of the myocardium.

* Chefarzt des Pathologischen Instituts der Städtischen Krankenanstalten Bielefeld. — Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Zusammenfassung. Im Anschluß an Untersuchungen über die Wirkung des Sauerstoffmangels auf die Ultrastruktur des isolierten Herzens (POCHE, ARNOLD, REMBARZ und NIER, 1967) wird an insgesamt 19 perfundierten und leerschlagenden isolierten Rattenherzen der Einfluß der diffusen Ischämie, der Hyperkapnie und der mit Anoxie kombinierten Hyperkapnie geprüft. Die Untersuchungen haben ergeben:

Eine diffuse Ischämie führt zu einer nur sehr geringen Aufhellung des Grundsarkoplasma und einer geringgradigen fleckförmigen Aufhellung der Mitochondrienmatrix bei erhaltenen Cristae. Wie bei der Anoxie kommt es auch bei der diffusen Ischämie zu einem völligen Schwund der Mitochondriengranula. Durch eine Hypothermie von 4° C wird der Stoffwechsel der Herzmuskelzellen so stark gesenkt, daß eine diffuse Ischämie nicht mehr zum Verlust der Mitochondriengranula führt.

Eine Hyperkapnie (20% CO₂) mit Kohlensäurepartialdrucken von 146 mm Hg führt zu einer Abnahme des Coronardurchflusses um ein Drittel, zu einer Abnahme des Sauerstoffverbrauches um etwa die Hälfte, zu einer Abnahme der Herzfrequenz um ein Drittel und zu einem Abfall des pH-Wertes von 7,39 auf 6,85. Elektronenmikroskopisch finden sich ein leichtes, die Lichtung um etwa 20% des Ausgangswertes einengendes Ödem der Capillarendothelzellen, sowie nur ganz geringgradige Veränderungen der Herzmuskelzellen, wie Aufhellung des Grundsarkoplasma und fleckförmige Aufhellung der Mitochondrienmatrix. Die Mitochondriengranula bleiben erhalten, ihre Zahl ist jedoch leicht vermindert.

Eine mit Anoxie kombinierte Hyperkapnie (100% CO₂) führt zu einer hochgradigen Bradykardie sowie zu einer Drosselung des Coronardurchflusses auf weniger als ein Zehntel, so daß hier fast eine diffuse Ischämie vorliegt. Dabei fällt der pH-Wert von 7,34 auf 6,21 ab. Elektronenmikroskopisch findet sich ein Ödem der Endothelzellen, das stärker ausgeprägt ist als bei der einfachen Hyperkapnie und die Lichtung um etwa zwei Drittel ihres Ausgangswertes einengt. Die Herzmuskelzellen zeigen ein leichtes bis mäßiges Ödem des Grundsarkoplasma mit Schwund der Glykogengranula, eine geringe Erweiterung der transversalen Tubuli und des endoplasmatischen Reticulum sowie eine leicht fleckförmige Aufhellung der Mitochondrienmatrix bei erhaltenen Cristae und völligem Verlust der Mitochondriengranula.

Eine im Anschluß an die Versuchspfusion durchgeführte aerobe Perfusion (Reperfusion) führte bei allen 3 Versuchsgruppen zu einer weitgehenden Normalisierung der gemessenen physiologischen Größen, wie Herzfrequenz, Coronardurchfluß und Sauerstoffverbrauch, sowie zu einer Wiederherstellung der Ultrastruktur des Herzens. Die Herzmuskelzellen des Langendorff-Herzens sind in der Lage, die bei Ischämie, Hyperkapnie und Anoxie verlorengegangenen Glykogengranula und Mitochondriengranula wieder aufzubauen.

In allen 3 Versuchsgruppen zeigten Herzmuskelbezirke, die sich bei der Perfusionsfixierung mit Osmium nicht sofort schwarz angefärbt hatten, sondern hell geblieben waren, einen Collaps oder ein hochgradiges Ödem der Capillarendothelzellen, sowie schwere hypoxische Herzmuskelveränderungen. Capillarveränderungen und Herzmuskelveränderungen waren quantitativ und qualitativ am stärksten ausgeprägt bei der mit Anoxie kombinierten Hyperkapnie (100% CO₂). Eine Reperfusion führte in den hellen Herzmuskelbezirken nicht zur Normalisierung der Ultrastruktur.

Aus den Befunden kann geschlossen werden, daß ein Anstieg der Kohlensäurespannung und ein Abfall des pH-Wertes wichtige Faktoren in der Pathogenese von hypoxischen Herzmuskelveränderungen sind. Beide Faktoren sind Teilerscheinungen einer Ischämie. Die Beziehungen zwischen einer Schwellung der Capillarendothelzellen und der dadurch bedingten Verkleinerung des effektiven Gefäßquerschnittes wurden quantitativ aufgezeigt. Die Untersuchungsergebnisse stützen die Auffassung, daß die Lokalisation von hypoxischen Herzmuskelveränderungen von der Mikrozirkulation abhängt, und daß die capilläre Ischämie ein wichtiger Faktor für die Pathogenese von herdförmig disseminierten hypoxischen Herzmuskelnekrosen nach verschiedenen Formen des diffusen Sauerstoffmangels ist.

Nach exogenem Sauerstoffmangel, beim induzierten anoxischen bzw. ischämischen Herzstillstand oder nach Unterbindung der Coronararterien kommt es in der Herzmuskelzelle zu einer Aufhellung des Grundsarkoplasma mit Glykogenverlust und Zellödem, zu einer Schwellung des endoplasmatischen Reticulum, zu

einer Schwellung der Mitochondrien mit Zerstörung der Cristae oder aber zu einer Verdichtung der Mitochondrien, zu einer Auflockerung des Myofilamentmusters sowie zum Auftreten von Hyperkontraktionen oder Kontrakturstreifen der Myofibrillen und schließlich zu einer Margination des Karyoplasma und einer Schwellung der Zellkerne (vgl. BAHN u. JENNINGS, 1961; BRYANT et al., 1958; BURDETTE et al., 1965; BÜCHNER et al., 1959, 1967, 1968; CAULFIELD u. KLIONSKY, 1959; GRAYSON u. LAPIN, 1966; HAUSAMEN u. POCHE, 1965; HECHT et al., 1961; HERDSON et al., 1965; JENNINGS et al., 1965; KORB u. TOTOVIC, 1963, 1967; LINDNER, 1957; LÖHR et al., 1960; MARTIN u. HACKEL, 1966; MEESSEN u. POCHE, 1963; MÖLBERT, 1957, 1968; PAULUSSEN et al., 1968; POCHE, 1965; POCHE u. OHM, 1963; SULKIN u. SULKIN, 1965; VOGELL et al., 1964). Da allen Bedingungen, unter denen die genannten Veränderungen der Herzmuskelzellen auftreten, ein *Sauerstoffmangel* gemeinsam ist, hat man diese Veränderungen als „hypoxische“ bezeichnet. Die hypoxischen Veränderungen sind zunächst reversibel und gehen erst später in das irreversible Stadium, d.h. in eine Nekrose, über. In letzter Zeit konnten wir Befunde erheben, die sehr dafür sprechen, daß Veränderungen an den Blutcapillaren, also Störungen der Mikrozirkulation, für die Entstehung und die Lokalisation von hypoxischen Veränderungen des Herzmuskels von Bedeutung sind (HAUSAMEN u. POCHE, 1965; MACCLURE u. POCHE, 1960; MEESSEN, 1967; POCHE, 1965, 1967; POCHE u. HAUSAMEN, 1965; POCHE, ARNOLD, REMBARZ u. NIER, 1967). Die Störungen der Mikrozirkulation können in einem Collaps von Blutcapillaren, einer Mikrothrombose oder einem stenosierenden bis verschließenden Ödem von Endothelzellen bestehen. Alle 3 Arten von Veränderungen führen zu einer Unwegsamkeit der Blutcapillaren und damit zu einer Störung des Antransportes von Sauerstoff und Substraten sowie auch zu einer Störung des Abtransportes von Stoffwechselschlacken, d.h. zu einer capillären Ischämie. Der Sauerstoffmangel ist nun ein sehr wichtiger *Teilfaktor* der Ischämie. Ob er aber der einzige oder der für die Entstehung von hypoxischen Herzmuskelveränderungen allein entscheidende ist, läßt sich nur ermitteln, wenn die Wirkung der Teilfaktoren der Ischämie auf die Ultrastruktur des Herzmuskels einzeln untersucht wird. Nachdem der Einfluß der Anoxie in einer vorausgegangenen Arbeit geprüft wurde (POCHE, ARNOLD, REMBARZ u. NIER, 1967), soll in der vorliegenden Arbeit die Wirkung der diffusen Ischämie und der Hyperkapnie, sowie der mit Anoxie kombinierten Hyperkapnie auf die Ultrastruktur des Herzmuskels untersucht werden.

Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an 19 isolierten, perfundierten Herzen von 300–500 g schweren Sprague-Dawley-Ratten beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Herzen wurden zunächst mit einer Glucose enthaltenden, mit 95% O₂ + 5% CO₂ äquilibrierten Krebs-Henseleit-Lösung perfundiert. Der Perfusionsdruck betrug 60 cm H₂O (JORDAN u. LOCHNER, 1962). Der Coronardurchfluß wurde in einem Steigrohr aufgefangen und als Staudruck mit einem Druckaufnehmer fortlaufend gemessen. Der Sauerstoffdruck des arteriellen Coronarperfusates wurde mit einer Platinelektrode (GLEICHMANN u. LÜBBERS, 1960), der Sauerstoffdruck des venösen Coronarperfusates mit einer im rechten Vorhof liegenden Beckmann-Mikro-pO₂-Elektrode bestimmt. Von der Oberfläche des Herzens wurde das EKG abgenommen und daraus die Herzfrequenz ermittelt. Von einer Lichtquelle wurde der Herzschatten auf eine Photozelle projiziert und aus deren Spannungsänderungen die Herzaktion fortlaufend aufgezeichnet. Die Registrierung erfolgte auf einem Beckmann-Offner-R-Dynographen. Der

Sauerstoffverbrauch wurde aus der arteriovenösen Sauerstoffdruckdifferenz, dem Bunsenschen Absorptionskoeffizienten und dem Coronardurchfluß ermittelt. Weitere Einzelheiten über Präparation und Untersuchungstechnik finden sich in einer vorausgegangenen Arbeit (POCHÉ, ARNOLD, REMBARZ und NIER, 1967).

Um gleichmäßige Ausgangsbedingungen zu haben, wurde in allen Fällen mit einer aeroben „Basisperfusion“ von 30 min Dauer begonnen. Danach wurden die Bedingungen verändert („Versuchspfusion“): Durch Abdrehen des Hahnes an der Perfusionskanüle wurde eine diffuse Ischämie hervorgerufen; eine Hyperkapnie wurde durch Perfusion mit einer Krebs-Henseleit-Lösung, die mit 20% CO₂ in O₂ äquilibriert worden war, erzeugt; eine Kombination von Hyperkapnie und Anoxie wurde durch Perfusion mit einer Krebs-Henseleit-Lösung, die mit reinem CO₂ ohne O₂ äquilibriert worden war (100% CO₂), hervorgerufen.

In den letzten beiden Versuchsreihen wurden der pCO₂ mit Hilfe von Glaselektroden (GLEICHMANN u. LÜBBERS, 1960) und der pH-Wert mit einer Glaskette der Firma Metrohm punktförmig bestimmt. Die Versuchszeiten betrugen im allgemeinen 20 oder 30 min bei 34 und 37° C. Zwei Versuche mit Ischämie wurden bei 4° C durchgeführt. In einigen Fällen wurde an die Versuchspfusion eine „Reperfusion“ angeschlossen, die in allen Punkten der Basisperfusion entsprach. Als Kontrollen dienten die gleichen Herzen (Herzen 1, 2, 3, 4, 14, 21 und 22) wie in der vorausgegangenen Arbeit. Im einzelnen wurden die drei folgenden Gruppen von Versuchen durchgeführt:

1. Ischämie

a) 30 min Basisperfusion; 30 min Ischämie (34° C)	Herz 15
30 min Basisperfusion; 30 min Ischämie (37° C)	Herz 42
b) 30 min Basisperfusion; 30 min Ischämie (34° C); 30 min Reperfusion	Herz 16
30 min Basisperfusion; 30 min Ischämie (37° C); 30 min Reperfusion	Herz 43
c) 30 min Basisperfusion; 30 min Ischämie (4° C)	Herz 17
d) 30 min Basisperfusion; 30 min Ischämie (4° C); 30 min Reperfusion	Herz 18

2. Hyperkapnie

a) 30 min Basisperfusion; 30 min 20% CO ₂ (37° C)	Herzen 28, 29, 30
b) 30 min Basisperfusion; 30 min 20% CO ₂ (37° C); 30 min Reperfusion	Herzen 31, 32
c) 30 min Basisperfusion; 20 min 20% CO ₂ (37° C)	Herzen 33, 36
d) 30 min Basisperfusion; 20 min 20% CO ₂ (37° C); 30 min Reperfusion	Herzen 34, 35

3. Hyperkapnie und Anoxie

a) 30 min Basisperfusion; 20 min 100% CO ₂ (37° C)	Herzen 40, 41
b) 30 min Basisperfusion; 20 min 100% CO ₂ (37° C); 30 min Reperfusion	Herzen 44, 45

Die Versuche wurden durch Umschaltung der Perfusionskanüle auf 1%ige gepufferte isotonische OsO₄-Lösung nach SJÖSTRAND, d.h. durch Perfusionsfixierung mit Osmium, beendet. Dabei färbte sich ein Teil des Herzmuskels sofort tief schwarzbraun an; diese Herzmuskelbezirke sind ihrer jeweiligen Stoffwechselsituation entsprechend sofort fixiert worden. Zwischen diesen dunklen Herzmuskelbezirken fanden sich aber mehr oder weniger große fleckige helle Bezirke. Gelegentlich färbte sich der Herzmuskel auch braun-schreckig an. Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung wurden dunkle und helle Bezirke getrennt eingebettet. Dabei wurde im allgemeinen Herzmuskelgewebe aus der Mitte der lateralen Wand der linken Herzkammer entnommen. Die Stückchen wurden in der üblichen Weise in Osmium aufgeschnitten und weiterfixiert, in Vestopal W eingebettet, mit dem Ultramikrotom nach PORTER u. BLUM geschnitten und im RCA-Elektronenmikroskop EMU 3 C untersucht. Außerdem wurden zur histologischen Untersuchung von allen Herzen Querschnitte in 90%igem Alkohol und 10%igem Formalin fixiert.

Ergebnisse

Physiologische Untersuchungen

In der Tabelle sind die Werte für den Sauerstoffverbrauch, den Coronardurchfluß, die arteriovenöse Sauerstoffdruckdifferenz, den coronarvenösen Sauerstoffdruck, den arteriellen Kohlendruck, die arterielle Wasserstoffionenkonzentration und die Herzfrequenz von 18 der 19 untersuchten Herzen zusammengestellt (Herz 30 wurde nur morphologisch untersucht).

1. Versuche mit Ischämie

Der mittlere Sauerstoffverbrauch von 6 leerschlagenden Herzen beträgt während der Basisperfusion $6,7 \pm 0,41$ ml/min $\times 100$ g Feuchtgewicht, der Coronardurchfluß 513 ± 60 ml/min $\times 100$ g und die Herzfrequenz 192 Schläge/min. Nach Abdrehen des Hahnes an der Perfusionskanüle und Einleiten der Ischämie schlagen die Herzen wenige Sekunden mit unveränderter Frequenz weiter, werden dann aber sehr schnell bradycard und kommen zum Stillstand. Nach 5 bis 10 min werden nur noch langsame wurmförmige Kontraktionen oder ein leichtes Wogen der Herzen beobachtet. Wenn man die Herzen reperfundiert (Herzen 16, 18, 43), setzt der Herzschlag sehr schnell wieder ein und der Sauerstoffverbrauch erreicht mit $6,9$ ml/min $\times 100$ g, gemittelt über 30 min, den Ausgangswert. Der Coronardurchfluß beträgt dann wieder 673 ml/min $\times 100$ g und die Herzfrequenz 199 Schläge/min.

2. Versuche mit Hyperkapnie (20% CO₂)

Die Ausgangswerte der Basisperfusion der in dieser Gruppe untersuchten 8 Herzen betragen für die Sauerstoffaufnahme $5,8 \pm 0,57$ ml/min $\times 100$ g, für den Coronardurchfluß 538 ± 55 ml/min $\times 100$ g und für die Herzfrequenz 219 ± 12 Schläge/min. Während der Perfusion mit der mit 20% CO₂ in O₂ äquilibrierten Krebs-Henseleit-Lösung, bei der der arterielle Kohlendruck 146 ± 4 mm Hg und die arterielle Wasserstoffionenkonzentration $6,85 \pm 0,02$ betragen, kommt es zu einer Abnahme des Sauerstoffverbrauches auf $2,6 \pm 0,3$ ml/min $\times 100$ g. Der Coronardurchfluß geht auf 308 ± 82 ml/min $\times 100$ g zurück. Die Herzfrequenz fällt auf 148 ± 13 Schläge/min ab. Werden die Herzen nach einer 30 min dauernden Hyperkapnie reperfundiert (Herzen 32, 33, 34, 35), dann steigen der Sauerstoffverbrauch wieder auf $7,3 \pm 0,46$ ml/min $\times 100$ g, der Coronardurchfluß auf 517 ± 66 ml/min $\times 100$ g und die Herzfrequenz auf 216 ± 15 Schläge/min an.

3. Versuche mit Hyperkapnie und Anoxie (100% CO₂)

In dieser Versuchsgruppe betragen die Sauerstoffaufnahme der 4 untersuchten Herzen bei der Basisperfusion $7,3 \pm 0,78$ ml/min $\times 100$ g und der Coronardurchfluß 507 ± 55 ml/min $\times 100$ g und die Herzfrequenz 227 ± 23 Schläge/min. Während der Perfusion mit der CO₂-haltigen Lösung, deren pCO₂ 751 ± 2 mm Hg und deren pH-Wert $6,22 \pm 0,05$ beträgt, kommt es zu einer ausgeprägten Bradykardie von 27 ± 5 Schlägen/min. Der Coronardurchfluß ist stark vermindert, so daß er bei 3 Herzen nicht mehr exakt meßbar ist; bei dem 4. Herzen beträgt er nur noch 51 ml/min $\times 100$ g. Wenn man diese Herzen nach einer Versuchs-

Tabelle. $\dot{V}O_2$ = Sauerstoffverbrauch in ml/min $\times 100$ g Feuchtgewicht; PV = Coronardurchfluß
 pO_{2v} = coronar-venöser Sauerstoffdruck in mmHg; pCO_2 = arterieller Kohlensäuredruck in

	Herz-Nr.	Basisperfusion								Versuchsbedingung
		Temp. (°C)	$\dot{V}O_2$	PV	AVDpO ₂	pO _{2v}	pCO ₂	pH	HF	
1	15	34	6,2	460	423	208	—	—	—	Ischämie
	16	34	7,9	685	374	238	—	—	—	Ischämie
	17	34	7,0	525	441	144	—	—	—	Ischämie
	18	34	7,6	685	382	228	—	—	—	Ischämie
	42	37	5,3	355	513	162	—	—	137	Ischämie
	43	37	5,9	368	528	151	—	—	206	Ischämie
2	28	37	3,3	880	126	554	—	—	280	20% CO ₂ (30 min)
	29	37	5,1	440	387	280	—	—	200	20% CO ₂ (30 min)
	30	37	—	—	—	—	—	—	—	20% CO ₂ (30 min)
	31	37	7,5	565	462	213	36	7,40	192	20% CO ₂ (30 min)
	32	37	5,3	492	353	310	36	7,39	239	20% CO ₂ (30 min)
	33	37	4,4	500	308	342	36	7,38	172	20% CO ₂ (20 min)
	36	37	6,1	401	509	122	38	7,41	210	20% CO ₂ (20 min)
	34	37	8,2	600	459	193	35	—	223	20% CO ₂ (20 min)
	35	37	6,4	433	497	189	35	7,38	236	20% CO ₂ (20 min)
3	40	37	6,4	592	363	317	42	7,35	223	100% CO ₂
	41	37	8,0	486	550	130	42	7,35	293	100% CO ₂
	44	37	9,2	591	521	159	39	—	188	100% CO ₂
	45	37	5,8	360	536	142	37	—	206	100% CO ₂

perfusion von 20 min Dauer reperfundiert, beginnen sie innerhalb von wenigen Minuten wieder zu schlagen. Der Sauerstoffverbrauch steigt wieder an und erreicht mit einem Mittelwert von 7,1 ml/min $\times 100$ g den Ausgangswert. Das gleiche gilt für den Coronardurchfluß, der während der Reperfusion wieder 483 ml/min $\times 100$ g beträgt. Leicht vermindert bleibt dagegen die Herzfrequenz mit 169 Schlägen/min.

Histologische Untersuchungen

In der Übersicht fällt sowohl in ungefärbten wie in gefärbten Schnitten das Nebeneinander von dunklen und hellen Herzmuskelbezirken auf. Alle Herzen zeigen ein mehr oder weniger deutliches interstitielles Ödem, das in den dunklen Herzmuskelbezirken stärker ausgeprägt scheint als in den hellen. In der Versuchsgruppe Ischämie überwiegen die dunklen Herzmuskelbezirke (Abb. 1a); die Verteilung der dunklen und hellen Bezirke ist hier etwa die gleiche wie bei der Basisperfusion. In der Versuchsgruppe Hyperkapnie (20% CO₂) überwiegen die dunklen Herzmuskelbezirke noch stärker als bei der Ischämie, so daß sich nur wenige und sehr kleine helle Bezirke erkennen lassen (Abb. 1b). Dagegen sind in der Versuchsgruppe Hyperkapnie und Anoxie (100% CO₂) die hellen Herzmuskelbezirke wesentlich stärker ausgedehnt als die dunklen (Abb. 1c). In den nach

in ml/min \times 100 g Feuchtgewicht; $AVDpO_2$ = arterio-venöse Sauerstoffdruckdifferenz in mm.Hg; mm.Hg; pH = arterielle Wasserstoffionenkonzentration; HF = Herzfrequenz in Schlägen/min

Versuchspfusion								Reperfusion							
Temp. (°C)	$\dot{V}O_2$	PV	$AVDpO_2$	pO_{2v}	pCO_2	pH	HF	Temp. (°C)	$\dot{V}O_2$	PV	$AVDpO_2$	pO_{2v}	pCO_2	pH	HF
34	—	—	—	—	—	—	—	34	—	—	—	—	—	—	—
34	—	—	—	—	—	—	—	34	8,9	962	296	327	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	34	7,4	741	320	283	—	—	—
37	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
37	—	—	—	—	—	—	—	37	4,4	314	459	220	—	—	199
37	1,3	840	59	471	—	—	196	—	—	—	—	—	—	—	—
37	1,8	190	293	234	—	—	136	—	—	—	—	—	—	—	—
37	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
37	1,7	160	407	151	138	6,88	115	37	7,6	640	378	320	37	7,35	187
37	3,7	440	286	228	151	6,85	163	37	6,2	397	520	130	36	7,38	215
37	3,2	210	500	46	140	6,84	110	—	—	—	—	—	—	—	—
37	3,0	210	471	68	150	6,90	122	—	—	—	—	—	—	—	—
37	3,0	223	451	98	150	—	151	37	8,3	621	445	209	35	—	212
37	3,0	192	528	76	150	6,79	197	37	7,2	410	526	169	34	7,38	253
37	—	—	—	—	750	6,27	27	—	—	—	—	—	—	—	—
37	—	51	—	—	750	6,16	30	—	—	—	—	—	—	—	—
37	—	—	—	—	756	—	12	37	8,6	643	457	222	39	—	169
37	—	—	—	—	751	—	29	37	5,9	324	461	145	37	—	172

Hyperkapnie und Anoxie reperfundierten Herzen überwiegen wieder die dunklen Bezirke. In den dunklen, mit Osmium durchtränkten Herzmuskelbezirken sind die Herzmuskelzellen schmal und dunkel und lassen auch bei starker Vergrößerung kaum Einzelheiten erkennen. Sie lassen sich aber gut voneinander abgrenzen, und bei höherer Vergrößerung erkennt man neben fast jeder Herzmuskelzelle eine entfaltete Blutcapillare. In den hellen Herzmuskelbezirken sind die Herzmuskelzellen breiter als in den dunklen und liegen z.T. auch wesentlich dichter beieinander. Die Myofibrillenstruktur ist deutlich, und häufig erscheinen auch die Mitochondrien als kleine Körnchen. In einigen Herzmuskelzellen finden sich feine Vacuolen. Blutcapillaren sind weniger häufig zu erkennen als in den dunklen Herzmuskelbezirken. Zwischen den dicht nebeneinanderliegenden hellen Herzmuskelzellen sind die Capillaren oft collabiert. Die erkennbaren Blutcapillaren scheinen wie die in den dunklen Herzmuskelbezirken entfaltet zu sein. Tatsächlich haben sich aber bei der Färbung nur die Basalmembranen dargestellt, und die optisch leeren, ödematös geschwollenen Capillarendothelien, die die Lichtung verlegen, sind histologisch nicht oder nur eben angedeutet erkennbar, so daß der falsche Eindruck einer entfalteten Blutcapillare entsteht. Die kleinen Arterienäste sind in den dunklen und in den hellen Herzmuskelbezirken weitgestellt, am stärksten bei der Hyperkapnie.

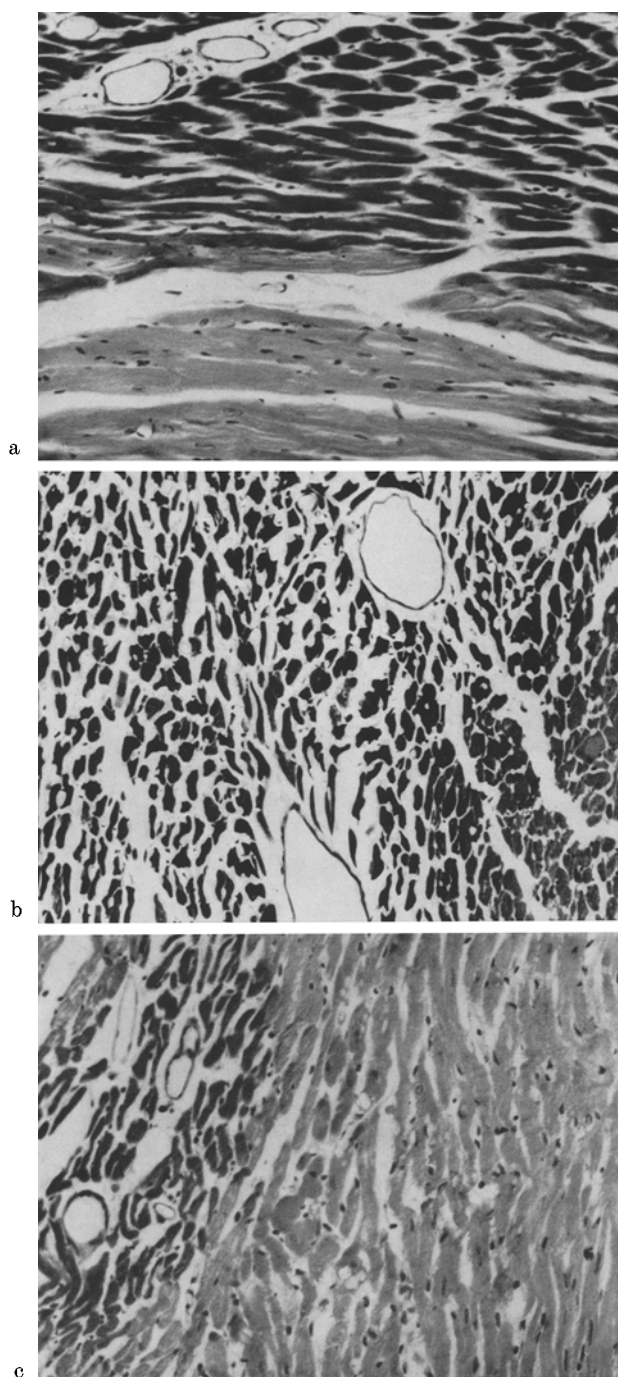


Abb. 1a—c. Verteilung der dunklen und hellen Herzmuskelbezirke im isolierten Herzen der Ratte nach Perfusionsfixierung mit Osmium bei einem Perfusionsdruck von 60 cm H₂O. a Nach 30 min Ischämie, b nach 30 min Hyperkapnie, c nach 20 min Hyperkapnie und Anoxie. Nachfixierung mit Formalin, HE-Färbung, 320:1

Elektronenmikroskopische Untersuchungen

I. Ischämie

a) 30 min Ischämie bei 34° C (Herz 15) und bei 37° C (Herz 42)

Dunkle Herzmuskelbezirke (Abb. 2). Der Herzmuskel zeigt im Vergleich zu einem normalen Herzen geringgradige, aber deutliche Veränderungen. Das *Grundsarkoplasma* ist gering aufgehellt und die Glykogengranula sind etwas vermindert. Die *Protomembranen* zeigen stellenweise leicht vermehrte Membranvesikulationen. Die *transversalen Tubuli* sind vereinzelt leicht erweitert. Das *endoplasmatische Reticulum* ist nur in einzelnen Herzmuskelzellen gering erweitert. Die *Mitochondrien* lassen größtenteils eine geringe fleckförmige Aufhellung der Matrix erkennen, ohne daß es zu einer Schwellung kommt. Die *Cristae* sind dabei im allgemeinen gut erhalten. Der wichtigste Befund ist ein vollständiger Schwund der Mitochondriengranula. An Stellen mit einer etwas stärkeren Aufhellung des Grundsarkoplasma sind die Mitochondrien dunkel und ihre *Cristae* dicht gepackt. Andererseits finden sich zwischen Mitochondrien mit regelrecht dichten *Cristae* vereinzelt auch leicht geschwollene Mitochondrien. Die *Myofibrillen* erscheinen größtenteils erschlafft und lassen deutliche I-Streifen erkennen. Die Abstände der Z-Streifen liegen zwischen 1,2 und 1,9 μ . Im interfibrillären Sarkoplasma erkennt man vereinzelt Gruppen von Mitochondrien, die von einer einfachen, stellenweise auch doppelten Membran umgeben sind. Die *Kerne* der Herzmuskelzellen sind unauffällig. Die *Glanzstreifen* sind intakt. Das *Interstitium* ist leicht ödematös aufgehellt. Die *Blutcapillaren* sind entfaltet, ihre Endothelzellen zeigen manchmal etwas vermehrte Membranvesikulationen, stellenweise finden sich in den Endothelzellen kleine Vacuolen. Ganz vereinzelt erkennt man Blutcapillaren, deren Endothelzellen sehr geringgradig ödematös aufgetrieben sind, die Lichtung aber nicht wesentlich einengen.

Helle Herzmuskelbezirke (Abb. 3). Das *Grundsarkoplasma* ist ödematös geschwollen, die Glykogengranula fehlen fast vollständig. Die *Protomembranen* zeigen spärliche Membranvesikulationen. Die *transversalen Tubuli* sind durchwegs etwas erweitert. Das *endoplasmatische Reticulum* zeigt eine mäßige, aber deutliche Erweiterung und bildet im interfibrillären Sarkoplasma und dicht unter der Protomembran kleine rundliche Vacuolen. Die *Mitochondrien* sind meistens leicht bis mittelgradig geschwollen und enthalten keine Granula. Gelegentlich finden sich dunkle Mitochondrien mit fingerabdruckartig dicht gelagerten Innenmembranen, die in einem wasserhellen Grundsarkoplasma schwimmen. An einzelnen Stellen sind die Mitochondrien und das endoplasmatische Reticulum stark geschwollen. Die *Myofibrillen* sind meistens aufgelockert; stellenweise sind die Myofilamente partiell aufgelöst. I-Streifen sind nur selten zu sehen. Die Abstände der manchmal etwas verbreiterten Z-Streifen liegen zwischen 1,2 und 2,0 μ . Ganz vereinzelt erkennt man in Herzmuskelzellen mit leicht bis mittelgradig geschwollenen Mitochondrien Myofibrillen mit eng beieinanderliegenden, breiten, verschmierten Z-Streifen, sog. Kontrakturstreifen. Die *Glanzstreifen* zeigen keine Dehiscenzen. Das *Interstitium* ist teils unauffällig, teils leicht ödematös verbreitert und aufgehellt. Die *Blutcapillaren* sind sehr häufig weitgehend eingengt oder total verschlossen. Die Endothelzellen sind an diesen Stellen hochgradig ödematös geschwollen; sie enthalten stellenweise Anhäufungen verschieden großer Vesikel. Kleine fingerförmige Ausstülpungen der Endothelzellen in die Capillarlichtungen

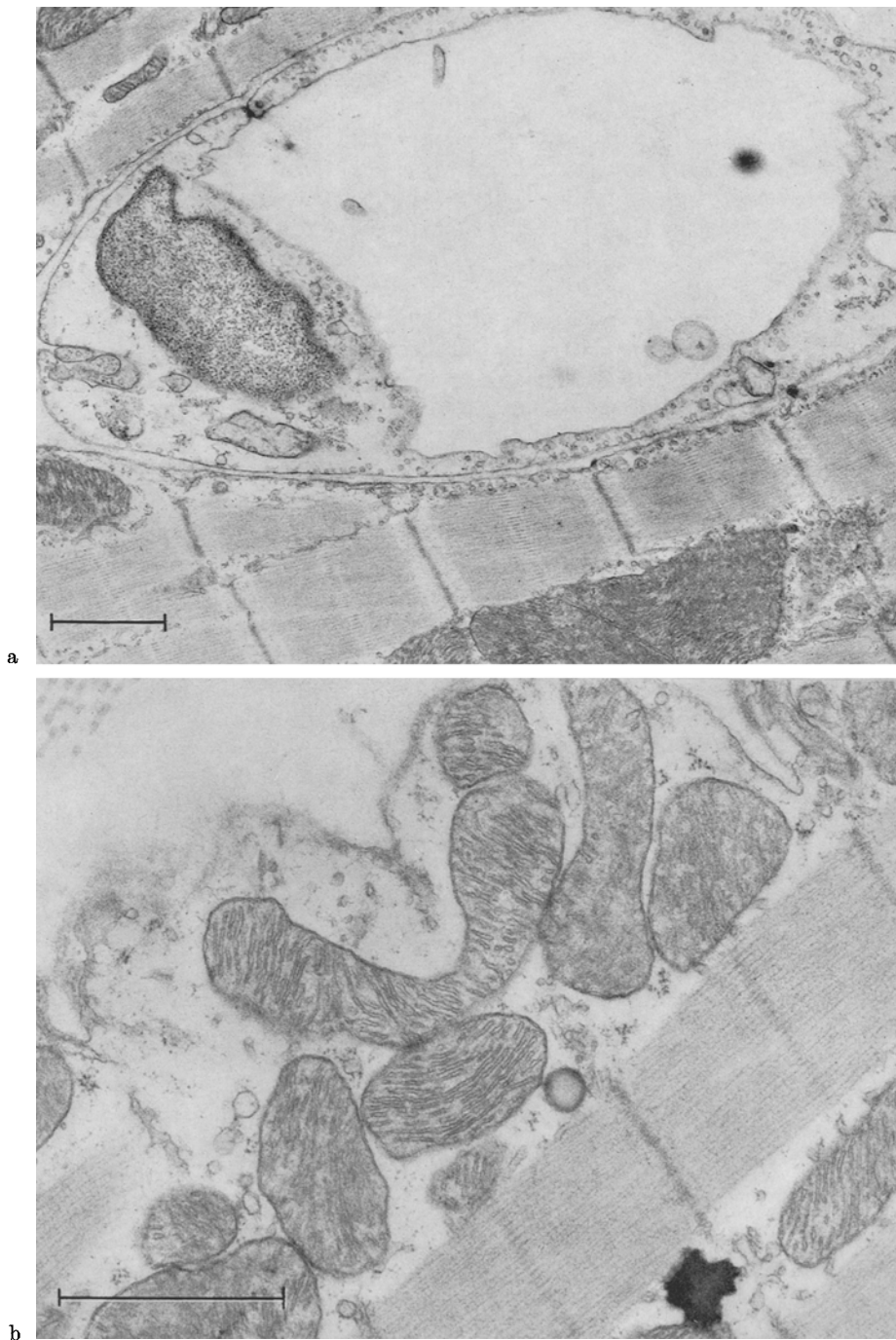


Abb. 2a u. b. Dunkler Herzmuskelbezirk eines isolierten Rattenherzens nach 30 min Ischämie und anschließender Perfusionsfixierung mit Osmium: Gut entfaltete Blutcapillare. Weitgehend intakte Herzmuskelzellen. Einzige spezifisch hypoxische Veränderung: Verlust der Mitochondriengranula. a Arch.-Nr. II/386 D, elektronenoptisch 4250:1, Endvergrößerung 16000:1; b Arch.-Nr. II/383 C, elektronenoptisch 8600:1, Endvergrößerung 32000:1

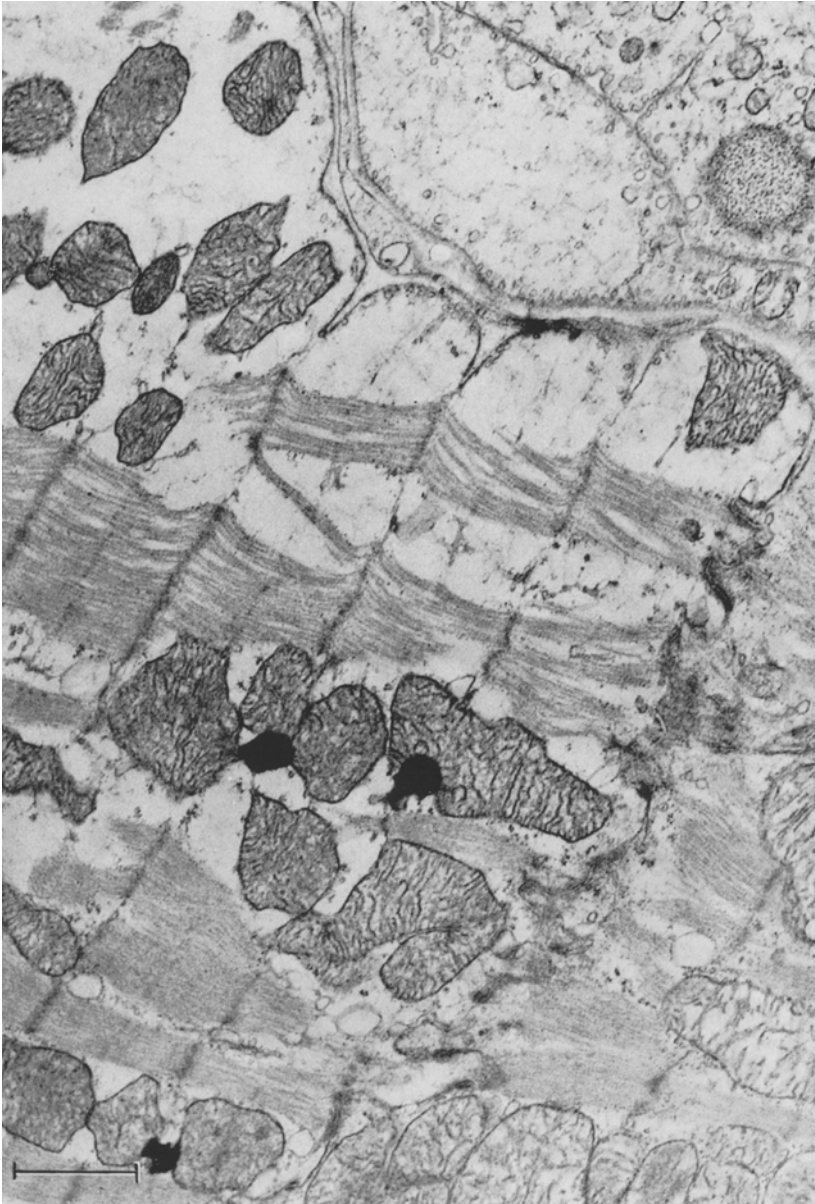


Abb. 3. Heller Herzmuskelbezirk eines isolierten Rattenherzens nach 30 min Ischämie und anschließender Perfusionsfixierung mit Osmium: Durch Ödem der Endothelzellen verschlossene Blutcapillare. Deutliche sog. hypoxische Veränderungen der Herzmuskelzellen. Keine Glanzstreifendehiszenzen. Arch.-Nr. II/2450 E, elektronenoptisch 4250:1, Endvergrößerung 16000:1

kommen zahlreicher als sonst vor, außerdem finden sich im Lumen manchmal größere abgeschnürte Cytoplasmaanteile von Endothelzellen. Einzelne Blutcapillaren sind geschlängelt und collabiert.

b) 30 min Ischämie bei 34° C (Herz 16) sowie bei 37° C (Herz 43) und Reperfusion

Dunkle Herzmuskelbezirke. Das *Grund Sarkoplasma* enthält wieder mehr Glykogengranula als am Ende der Ischämieperiode. Das *endoplasmatische Reticulum* ist unauffällig. Die *Mitochondrien* sind teils regelrecht, teils erscheinen sie etwas verdichtet. Auf 100 Mitochondrienanschnitte finden sich 500 Mitochondriengranula mit einem Durchmesser von durchschnittlich 250 Å. Die *Myofibrillen* erscheinen größtenteils erschlafft, mit deutlich erkennbaren I-Streifen und Z-Abständen von 1,0—1,7 μ . Die *Glanzstreifen* sind intakt. Das *Interstitium* ist teilweise ödematös aufgehellte. Die *Blutcapillaren* sind gut entfaltet, die Endothelzellen sind nicht geschwollen.

Helle Herzmuskelbezirke. Das *Grund Sarkoplasma* ist stark aufgehellte, die Glykogengranula fehlen vollständig. Das *endoplasmatische Reticulum* ist häufig stark dilatierte. Die *Mitochondrien* sind meistens mittelgradig geschwollen; ihre Matrix ist aufgehellte und die Cristae sind fragmentiert und vermindert. Mitochondriengranula sind *nicht* vorhanden. Die *Myofibrillen* sind aufgelockert und häufig sind die Myofilamente fleckförmig aufgelöst. Die M-Linien sind größtenteils noch zu erkennen, die I-Bande dagegen nicht. Die Z-Streifen sind manchmal etwas verdickt; ihre Abstände liegen zwischen 0,9 und 1,8 μ . Die *Glanzstreifen* zeigen keine Dehiscenzen. Das *Interstitium* ist meistens etwas verbreitert und ödematös aufgehellte. Die Lichtungen der *Blutcapillaren* sind durchwegs eingeengt und zum Teil vollkommen verschlossen. Die meisten Endothelzellen sind ödematös geschwollen und enthalten verschieden große Bläschen und Vacuolen. In den Capillarlichtungen finden sich zahlreiche abgeschnürte Endothelblasen. Einzelne Endothelzellen sind nicht geschwollen und sehr schmal, so daß die oft nur spaltförmige Lichtung von den stark geschwollenen Endothelzellen an den Rand gedrängt wird. Die Basalmembranen der Endothelzellen sind intakt.

c) 30 min Ischämie bei 4° C (Herz 17)

Dunkle Herzmuskelbezirke. Es findet sich das Bild eines weitgehend normalen Herzmuskels. Die *Mitochondrien* enthalten 500 Granula auf 100 Mitochondrienanschnitte; die Größe der Granula ist mit einem Durchmesser von durchschnittlich 180 Å geringgradig vermindert. In einigen Herzmuskelzellen erkennt man konfluente Mitochondrien, die bis über zwei Sarkomeren hinwegreichen. Die *Myofibrillen* sind intakt. Die I-Bande sind in den meisten Herzmuskelzellen zu erkennen, die Abstände der Z-Streifen betragen 1,1—1,5 μ . Die *Glanzstreifen* sind intakt. Die *Blutcapillaren* sind gut entfaltet, ihre Endothelzellen sind im allgemeinen nicht geschwollen, enthalten jedoch manchmal kleine Vacuolen.

Helle Herzmuskelbezirke. Wie die unter 1 a bei Herzen 15 und 42 beschriebenen hellen Herzmuskelbezirke.

d) 30 min Ischämie bei 4° C und Reperfusion (Herz 18)

Dunkle Herzmuskelbezirke. Es findet sich ein weitgehend normaler Herzmuskel. Stellenweise sind unter dem Sarkolemm die Bläschen etwas vermehrt. Außerdem finden sich im *Grund Sarkoplasma* manchmal ringförmige oder ovale Membranen bis zu Mitochondriengröße, die sarkoplasmaähnliche Areale mit vergrößerten und dunklen Granula umschließen. Die *Mitochondrien* sind vereinzelt konfluente und reichen dann bis über zwei Sarkomeren. Die Mitochondrien-

granula sind etwas vermehrt, es finden sich durchschnittlich 800 Granula auf 100 Mitochondrienanschnitte. Der Durchmesser dieser Granula beträgt etwa 190 Å. Die *Myofibrillen* sind intakt, die I-Streifen sind erkennbar. Die Abstände der Z-Streifen betragen 0,9—1,5 μ . Die *Glanzstreifen* sind intakt. Die *Blutcapillaren* sind gut entfaltet. In den Endothelzellen sind die Membranvesikulationen teilweise etwas vermehrt. Manche Endothelzellen zeigen eine ganz leichte Schwellung ihres Cytoplasma, die Lichtung ist aber dadurch nicht wesentlich eingeengt.

Helle Herzmuskelbezirke. Wie die unter 1 b bei Herzen 16 und 43 beschriebenen hellen Herzmuskelbezirke.

2. Hyperkapnie

a) 30 min 20% CO₂ bei 37° C (Herzen 28, 29, 30)

Dunkle Herzmuskelbezirke (Abb. 4). Das *Grundsarkoplasma* zeigt nur stellenweise eine geringe Aufhellung mit Verminderung der Glykogengranula. Die *transversalen Tubuli* sind nur ausnahmsweise erweitert. Das *endoplasmatische Reticulum* weist vereinzelt geringgradige Schwellungen auf, die häufig in Höhe der Z-Streifen im Bereich der Triaden lokalisiert sind. Im Sarkoplasma finden sich vereinzelt Membranen, die grobkörniges Grundsarkoplasma, kleine Bläschen und gelegentlich auch Mitochondrien umschließen. Die *Mitochondrien* sind nicht geschwollen. Auf 100 Mitochondrienanschnitte finden sich 270 Granula, deren Durchmesser zwischen 180 und 300 Å liegen. Vereinzelt kommen im interfibrillären Sarkoplasma Mitochondrien vor, die eine Länge von 2—3 Sarkomeren erreichen. Gelegentlich finden sich einzelne degenerierende Mitochondrien mit etwas angelagertem granulärem Material. Die *Myofibrillen* lassen größtenteils deutliche I-Bande erkennen. Die M-Linien sind immer sichtbar. Die Abstände der Z-Streifen liegen zwischen 1,2 und 2,0 μ . Kontrakturen der Myofibrillen sind nicht nachweisbar. Die *Glanzstreifen* sind intakt. Das *Interstitium* ist etwas ödematös aufgelockert. Die *Blutcapillaren* weisen geringe, aber konstante Veränderungen auf: Die Endothelzellen sind leicht geschwollen und zeigen eine zum Teil stark vermehrte Mikropinocytose. Die Lichtungen der Blutcapillaren sind dadurch aber nur wenig eingeengt.

Helle Herzmuskelbezirke (Abb. 5). In den sehr kleinen hellen Bezirken findet sich ein Zellödem der Herzmuskelzellen. Die Glykogengranula sind vermindert oder fehlen vollständig. Das *endoplasmatische Reticulum* ist stark geschwollen und auch die Bläschen des *Golgi-Apparates* sind erweitert. Die *Mitochondrien* weisen einen mittelgradigen Schwellungszustand auf. Die Matrix ist aufgehellte, die Cristae sind fragmentiert und vermindert. Die geschwollenen Mitochondrien können einen Durchmesser von 4 Sarkomeren erreichen. Mitochondriengranula sind nicht nachweisbar. Die *Myofibrillen* zeigen deutliche Z-Streifen und M-Linien, lassen aber nur ausnahmsweise I-Bande erkennen. Die Myofilamente sind häufig aufgelockert, auseinandergedrängt und zum Teil herdförmig aufgelöst. Die Abstände der Z-Streifen liegen zwischen 0,7 und 1,6 μ . Kontrakturen kommen vor. Die Abstände der verbreiterten und verschmierten Z-Streifen verringern sich dann bis auf 0,4 μ . Die *Kerne* der Herzmuskelzellen sind aufgehellte, das Karyoplasma ist verklumpt und marginiert. Das Spatium zwischen sekundärer und primärer Kernmembran ist umschrieben erweitert. Die *Glanzstreifen* zeigen keine Dehiscenzen. Das *Interstitium* ist aufgehellte und verbreitert. Die *Blutcapillaren* sind stark

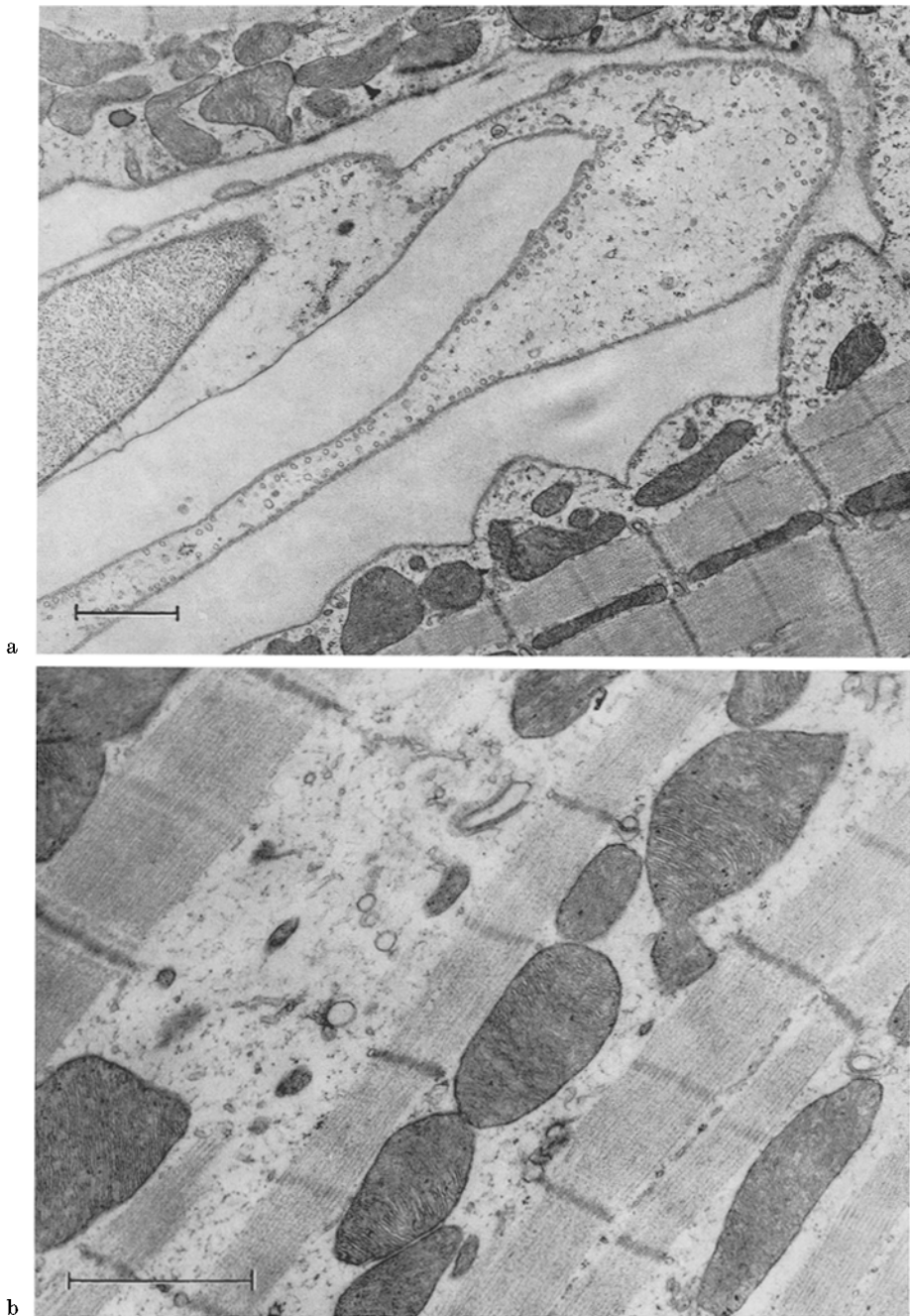


Abb. 4a u. b. Dunkler Herzmuskelbezirk eines isolierten Rattenherzens nach 30 min Hyperkapnie und anschließender Perfusionsfixierung mit Osmium: Entfaltete Blutcapillare mit geringem Endothelzellödem. Nur geringe sog. hypoxische Veränderungen der Herzmuskelzellen. Verminderung und Verkleinerung der Mitochondriengranula. a Arch.-Nr. II/1079 A, elektronenoptisch 3350:1, Endvergrößerung 13000:1; b Arch.-Nr. II/1077 B, elektronenoptisch 6250:1, Endvergrößerung 24000:1

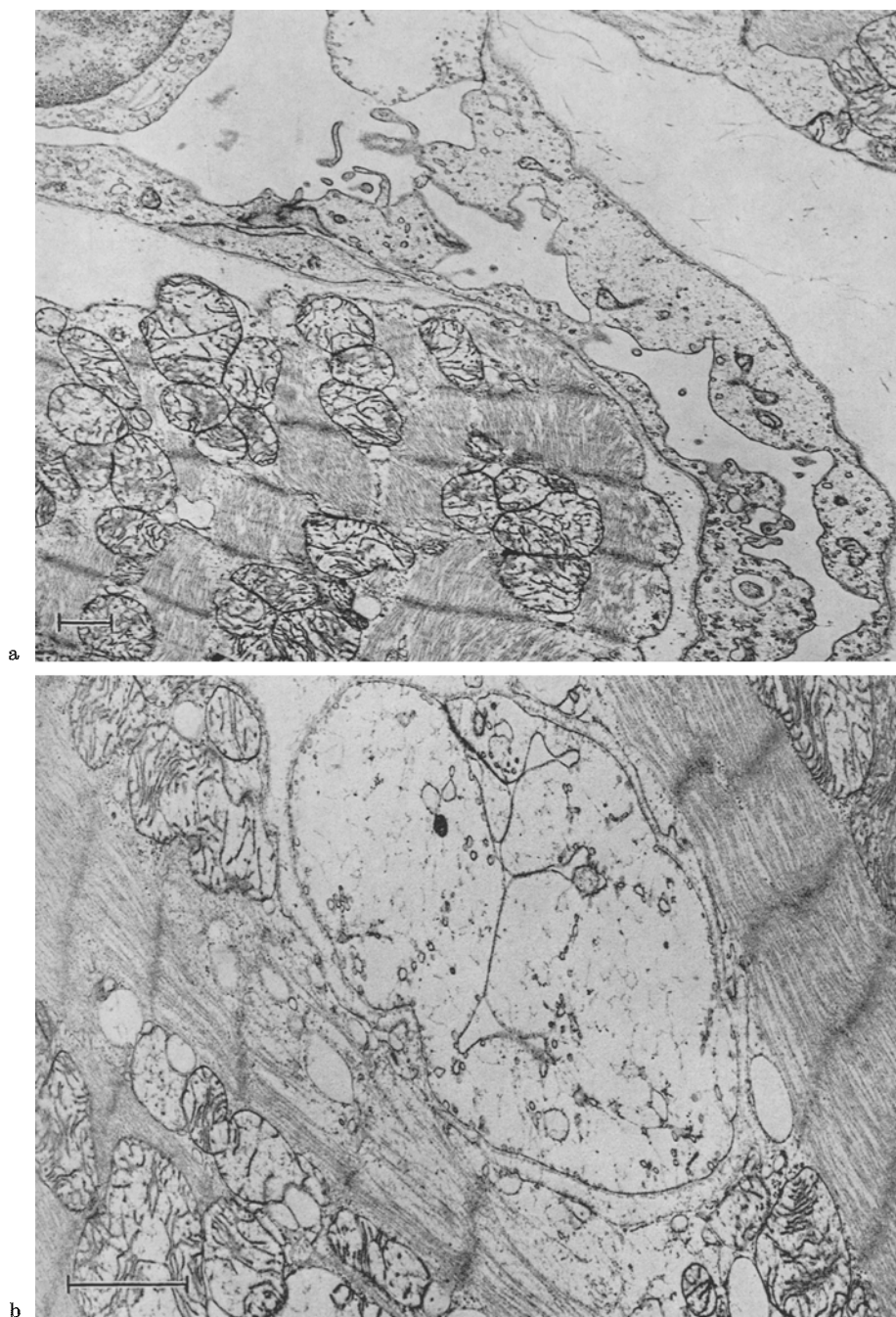


Abb. 5a u. b. Heller Herzmuskelbezirk eines isolierten Rattenherzens nach 30 min Hyperkapnie und anschließender Perfusionsfixierung mit Osmium: Durch Endothelzellödem hochgradig stenosierte oder verschlossene Blutcapillaren. Hochgradige sog. hypoxische Veränderungen der Herzmuskelzellen. a Arch.-Nr. II/1085 C, elektronenoptisch 2550:1, Endvergrößerung 7000:1; b Arch.-Nr. II/1083 C, elektronenoptisch 4150:1, Endvergrößerung 16000:1

verändert: Die Endothelzellen sind größtenteils hochgradig ödematös geschwollen und aufgeheilt. Die Lichtung der Capillaren ist dadurch häufig zu einem schmalen Spalt komprimiert, der bei unterschiedlich starken Schwellungszuständen der Endothelzellen auch exzentrisch liegen kann. Darüber hinaus zeigen die Endothelzellen vermehrt fangarmartig in das Lumen hineinragende zottige Fortsätze, die ebenfalls schwellen und sich als Endothelblasen abschnüren können. Nicht geschwollene Endothelzellen werden nur selten gefunden. Die Mikropinocytose ist unterschiedlich stark ausgeprägt; sie ist am stärksten in den leicht bis mittelgradig geschwollenen Endothelzellen. Die Kerne der Endothelzellen zeigen stellenweise eine beginnende Verklumpung des Karyoplasma. Die Basalmembranen sind intakt. Vereinzelt finden sich in der Capillarlichtung eingeklemmte Erythrocyten und Thrombocyten.

b) 30 min 20% CO₂ bei 37° C und Reperfusion (Herzen 31, 32)

Dunkle Herzmuskelbezirke. Die Herzmuskelzellen zeigen keine wesentlichen Veränderungen. Nur das *endoplasmatische Reticulum* ist manchmal noch geringgradig erweitert, hauptsächlich im Bereich der Triaden in Höhe der Z-Streifen. Die *Mitochondrien* sind unauffällig. Die *Cristae* sind manchmal relativ dicht gepackt. Auf 100 Mitochondrienanschnitte finden sich 350—400 Granula, deren mittlerer Durchmesser 280 Å beträgt. Die *Myofibrillen* lassen I- und A-Bande erkennen. Die Abstände der Z-Streifen schwanken zwischen 1,2 und 2,0 µ, in Ausnahmefällen erreichen sie 2,5 µ. Die *Glanzstreifen* sind intakt. Das *Interstitium* ist etwas verbreitert. Die *Blutcapillaren* sind durchwegs entfaltet und gut durchgängig. Die Endothelzellen sind unauffällig oder zeigen nur eine geringgradige, die Lichtung nicht einengende Schwellung.

Helle Herzmuskelbezirke. Im Zentrum der nur sehr kleinen hellen Bezirke finden sich schwere Veränderungen: Das *Grundsarkoplasma* ist unterschiedlich stark aufgeheilt, und die Glykogengranula sind dementsprechend stark vermindert. Die *Perimembranen* sind im Bereich der stark geschwollenen Zellen manchmal etwas verschmiert. Die *transversalen Tubuli* sind nicht oder nur mäßig erweitert. Das *endoplasmatische Reticulum* ist verschieden stark erweitert. Die *Mitochondrien* sind in Herzmuskelzellen mit starker Aufhellung des Grundsarkoplasma dicht und dunkel und enthalten bis zu 350 Granula auf 100 Mitochondrienanschnitte. Der Durchmesser der Granula beträgt etwa 280 Å. Darüber hinaus finden sich aber auch zahlreiche stark geschwollene Mitochondrien mit Aufhellung und Schwund der Matrix, sowie mit Fragmentation, Verklumpung und Verlust der *Cristae* und Schwund der Mitochondriengranula. Die *Myofibrillen* zeigen deutliche M-Linien. Die Abstände der Z-Streifen betragen 0,9—2,0 µ, in Ausnahmefällen bis 2,4 µ. In Herzmuskelzellen mit starker Mitochondrienschwellung finden sich verbreiterte und verschmierte Z-Streifen, sog. Kontrakturstreifen, deren Abstände bis auf 0,5 µ heruntergehen. Die *Kerne* der Herzmuskelzellen zeigen häufig eine beginnende Verklumpung und Margination des Karyoplasma. Die *Glanzstreifen* lassen keine Dehiszenzen erkennen. Das *Interstitium* ist ödematös verbreitert. Die *Blutcapillaren* weisen sehr unterschiedliche Veränderungen auf. Neben unveränderten Endothelzellen finden sich solche mit leichter bis schwerster ödematöser Schwellung und Abschnürung großer Endothelblasen.

Die Lichtungen der Blutcapillaren sind teils eingengt, teils verschlossen. Die Kerne der Endothelzellen sind teilweise etwas verklumpt.

c) 20 min 20% CO₂ bei 37° C (Herzen 33, 36)

Die Befunde entsprechen denen unter 2a beschriebenen (Herzen 28, 29, 30).

d) 20 min 20% CO₂ bei 37° C und Reperfusion (Herzen 34, 35)

Die Befunde entsprechen denen unter 2b beschriebenen (Herzen 31, 32).

3. Hyperkapnie und Anoxie

a) 20 min 100% CO₂ bei 37° C (Herzen 40, 41)

Dunkle Herzmuskelbezirke (Abb. 6). In den nur kleinen dunklen Herzmuskelbezirken ist das *Grundsarkoplasma* der Herzmuskelzellen verschieden stark aufgehellt, oft jedoch nicht oder nur wenig verändert. Die *transversalen Tubuli* sind teilweise mäßig erweitert; in einigen wenigen Herzmuskelzellen finden sich jedoch auch stärker erweiterte transversale Tubuli. Das *endoplasmatische Reticulum* ist gering geschwollen; eine stärkere Schwellung findet man gelegentlich im Bereich der Triaden in Höhe der Z-Streifen. Die *Mitochondrien* sind nur gering verändert. Die Matrix zeigt manchmal eine geringgradige diffuse oder fleckförmige Aufhellung. Mitochondriengranula sind nicht nachzuweisen. Vereinzelt kommen im interfibrillären Sarkoplasma lange konfluierende Mitochondrien vor, die eine Länge bis zu 4 Sarkomeren erreichen können. Die *Myofibrillen* zeigen teilweise breite I-Bande, teilweise sind nur die Z-Streifen zu erkennen. In Zellen mit stärker aufgehelltem Sarkoplasma ist ihr Myofilamentmuster aufgelockert. Die Abstände der Z-Streifen liegen zwischen 1,2 und 2,0 μ . Im Sarkoplasma finden sich rundliche Membranen mit eingeschlossenem granulärem Material. Die *Kerne* der Herzmuskelzellen sind nicht wesentlich verändert. Die *Glanzstreifen* sind intakt. Das *Interstitium* ist etwas aufgehellt. Die *Blutcapillaren* sind entfaltet. Ihre Endothelzellen sind leicht bis mäßig geschwollen, einzelne sind collabiert. Die meisten Endothelzellen zeigen eine stark vermehrte Mikropinocytose und enthalten manchmal auch größere Vacuolen. Die Capillarlichtung ist nicht wesentlich eingengt.

Helle Herzmuskelbezirke (Abb. 7). In den ausgedehnten hellen Bezirken ist das *Grundsarkoplasma* der Herzmuskelzellen stark aufgehellt, bis zum hochgradigen Zellödem. Die Glykogengranula sind dementsprechend stark vermindert oder ganz geschwunden. Der größte Teil des Grundsarkoplasma wird von geschwollenen Mitochondrien eingenommen. Die *Perimembranen* erscheinen stellenweise verschmiert. Die *Protomembranen* sind intakt und zeigen eine nur spärliche Mikropinocytose. Die *transversalen Tubuli* sind leicht erweitert. Das *endoplasmatische Reticulum* ist stark geschwollen und der *Golgi-Apparat* zeigt eine Erweiterung seiner vesiculären und tubulären Membranen. Die *Mitochondrien* sind hochgradig geschwollen, ihre Matrix ist aufgehellt, die Cristae sind fragmentiert, vermindert oder vollkommen verlorengegangen. Mitochondriengranula sind nicht vorhanden. Die *Myofibrillen* sind häufig aufgelockert, die Myofilamente sind auseinandergedrängt und in größeren Bezirken auch kleinfleckig aufgelöst. Die Abstände der Z-Streifen liegen zwischen 1,2 und 1,8 μ . Neben den Z-Streifen sind nur die M-Linien zu erkennen. Gelegentlich finden sich Kontrakturen mit breiten verschmierten Z-Streifen,

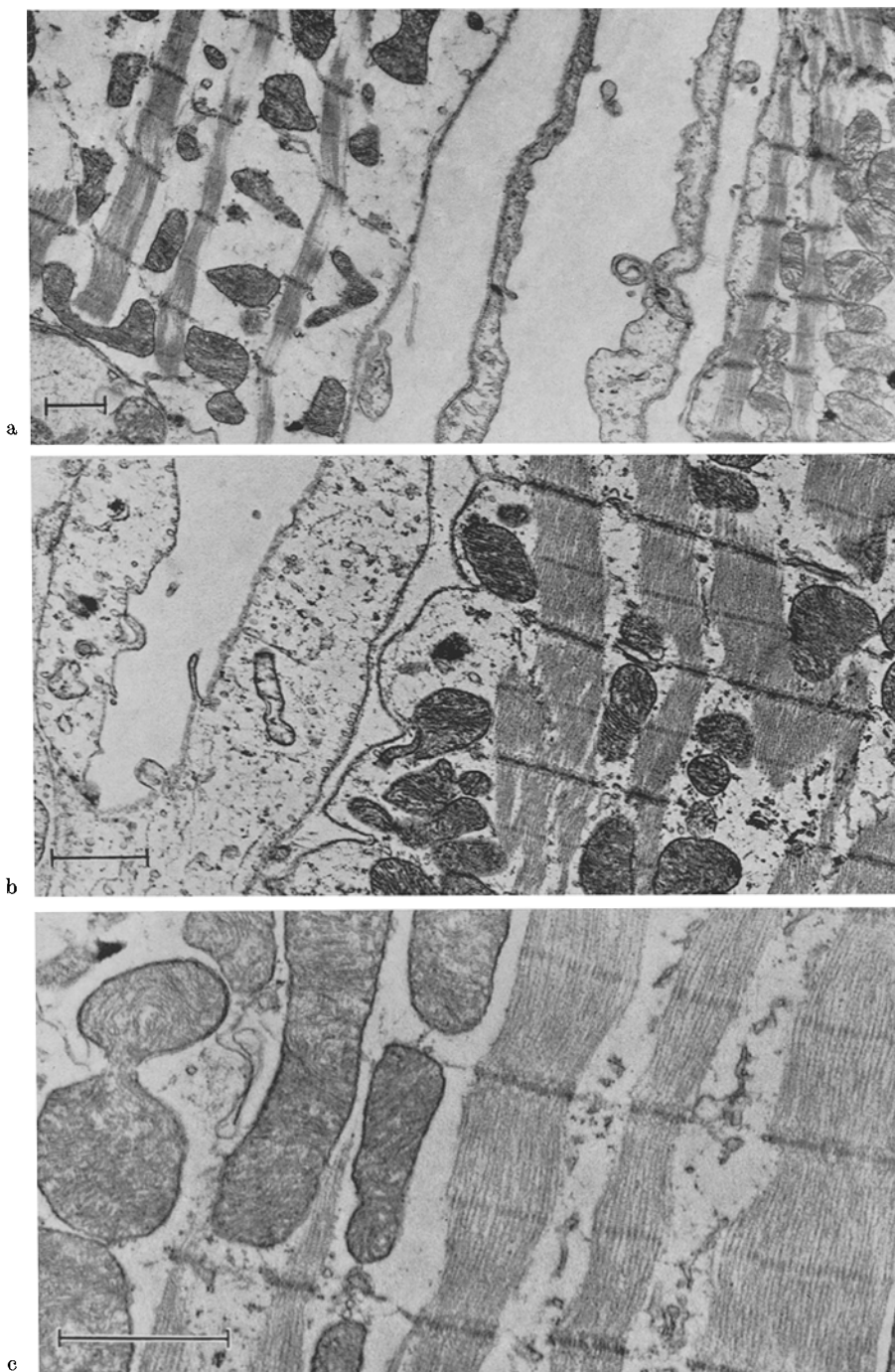


Abb. 6a—c. Dunkler Herzmuskelbezirk eines isolierten Rattenherzens nach 20 min Hyperkapnie und Anoxie mit anschließender Perfusionsfixierung mit Osmium: Entfaltete Blutcapillaren mit geringem Endothelzellödem. Mäßige sog. hypoxische Veränderungen der Herzmuskelzellen. Verlust der Mitochondriengranula. a Arch.-Nr. II/2428 B, elektronenoptisch 2300:1, Endvergrößerung 9000:1; b Arch.-Nr. II/2431 A, elektronenoptisch 3400:1, Endvergrößerung 13000:1; c Arch.-Nr. II/2425 B, elektronenoptisch 6250:1, Endvergrößerung 23000:1

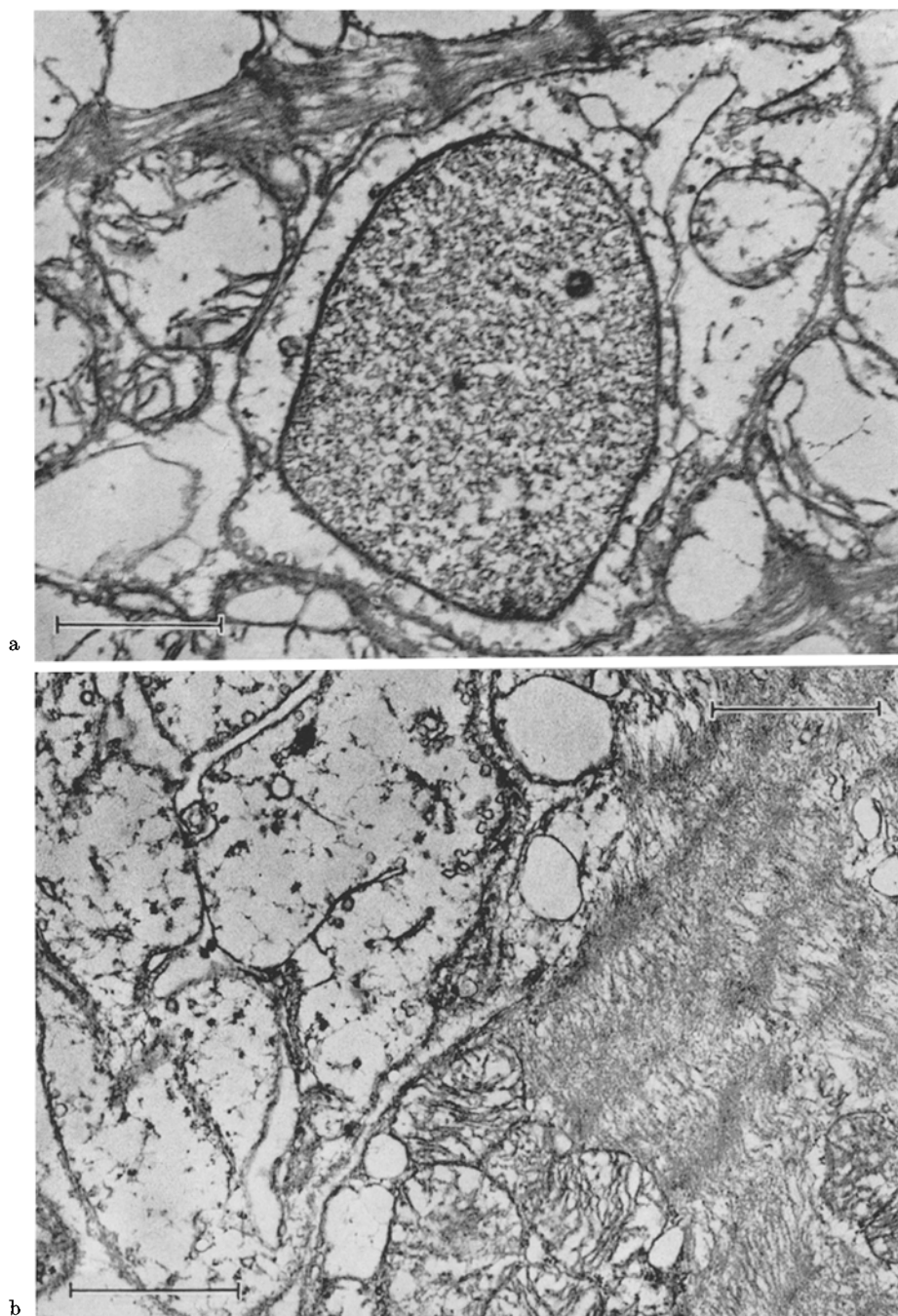


Abb. 7a u. b. Heller Herzmuskelbezirk eines isolierten Rattenherzens nach 20 min Hyperkapnie und Anoxie und anschließender Perfusionsfixierung mit Osmium: Durch Endothelzellödem verschlossene Blutcapillaren. Hochgradige sog. hypoxische Veränderungen der Herzmuskelzellen. a Arch.-Nr. II/2319 C, elektronenoptisch 6250:1, Endvergrößerung 23000:1; b Arch.-Nr. II/2319 B, elektronenoptisch 6250:1, Endvergrößerung 23000:1

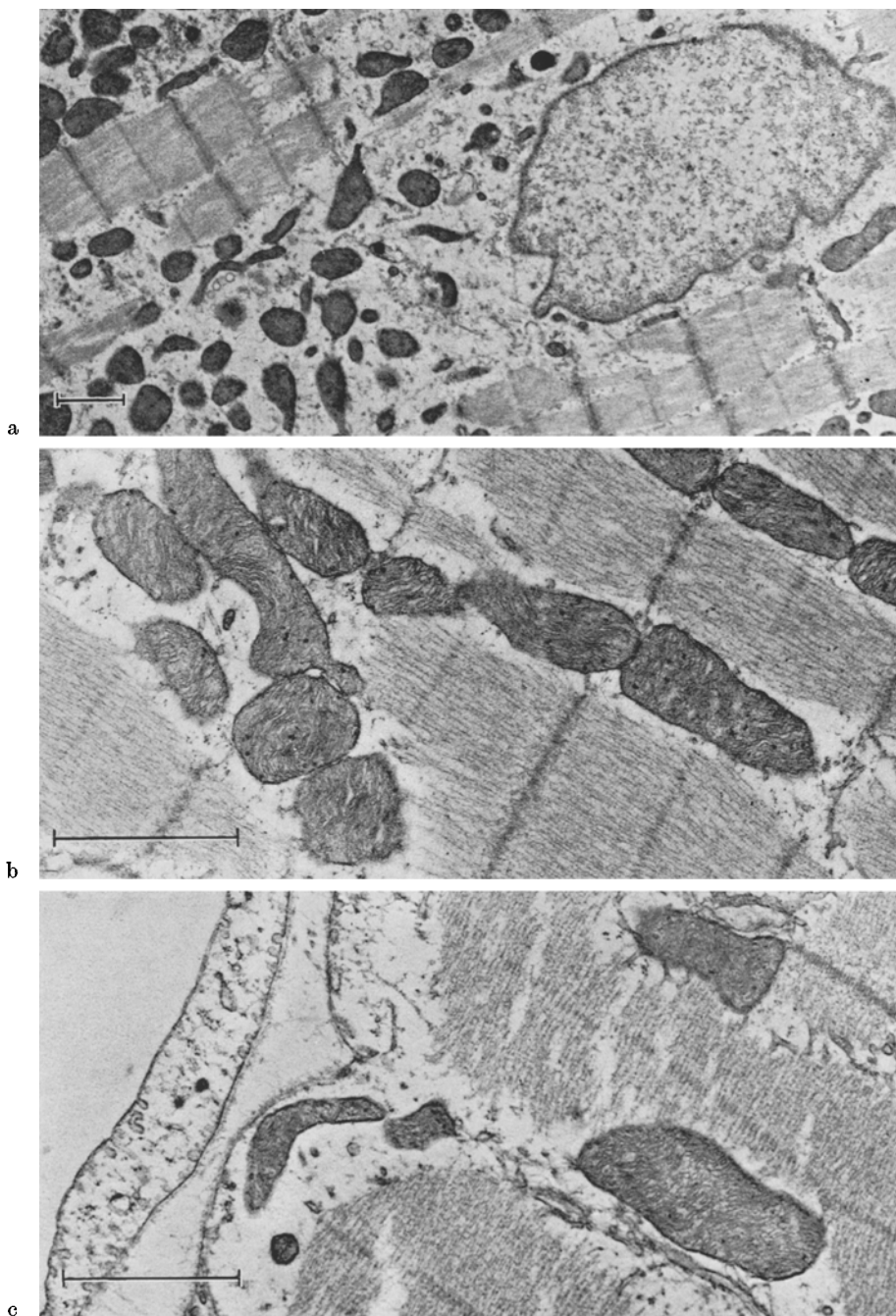


Abb. 8a—c. Dunkler Bezirk eines isolierten Rattenherzens nach 20 min Hyperkapnie und Anoxie, 30 min aerober Reperfusion und anschließender Perfusionsfixierung mit Osmium: Gut entfaltete Blutcapillare. Nur noch sehr geringe sog. hypoxische Veränderungen der Herzmuskelzellen. Mitochondriengranula wieder vorhanden. a Arch.-Nr. II/2496 A, elektronenoptisch 2300:1, Endvergrößerung 8800:1; b Arch.-Nr. II/2496 D, elektronenoptisch 6250:1, Endvergrößerung 25000:1; c Arch.-Nr. II/2518 E, elektronenoptisch 6250:1, Endvergrößerung 24000:1

deren Abstände bis auf $0,5\ \mu$ heruntergehen. Die Kerne der Herzmuskelzellen zeigen eine Verklumpung des Karyoplasma. Die *Glanzstreifen* sind nicht dehiszent. Die *Blutcapillaren* zeigen alle Stadien der Schwellung ihrer Endothelzellen. Die Lichtungen sind durch geschwollene Endothelzellen hochgradig eingeengt oder vollkommen verschlossen. In den stark geschwollenen Endothelzellen findet sich eine nur sehr geringe Mikropinocytose. Endothelzotten und große Endothelblasen sind vermehrt nachweisbar. Die Kerne der Endothelzellen zeigen häufig ein verklumptes Karyoplasma. Die Basalmembranen einiger Blutcapillaren sind etwas verbreitert und verschmiert.

b) 20 min 100% CO_2 bei 37°C und Reperfusion (Herzen 44, 45)

Dunkle Herzmuskelbezirke (Abb. 8). Das *Grundsarkoplasma* ist durchwegs leicht aufgehellert und die Glykogengranula sind noch leicht vermindert. Die *Protomembranen* zeigen lebhaftes Vesikulationen. Die *transversalen Tubuli* sind geringgradig erweitert. In einem Herzen sind die transversalen Tubuli stellenweise stark geschwollen (Herz 45) und erreichen Durchmesser von $1\text{--}1,5\ \mu$. In ihren Lichtungen findet sich spärliches körnig-fädiges Material. Das *endoplasmatische Reticulum* ist teilweise noch mäßig geschwollen, vor allem im Bereich der Triaden in Höhe der Z-Streifen. Die *Mitochondrien* sind meistens intakt. An einzelnen Stellen erkennt man große Mitochondrien, die eine Länge von 3 Sarkomeren erreichen. Auf 100 Mitochondrienanschnitte finden sich bis zu 360 Granula. Die Durchmesser der Granula sind unterschiedlich; ihre Mittelwerte liegen in Herz 44 bei $200\ \text{\AA}$, in Herz 45 bei etwa $100\ \text{\AA}$. Die *Myofibrillen* sind meistens intakt. Die Z-Abstände liegen zwischen $1,2$ und $2,0\ \mu$. Das Myofilamentmuster ist manchmal noch etwas aufgelockert. Die Kerne der Herzmuskelzellen sind intakt. Die *Glanzstreifen* zeigen keine Dehiszenzen. Das *Interstitium* ist etwas ödematös aufgehellert und verbreitert. Die *Blutcapillaren* sind weit und durchgängig. Die Endothelzellen besitzen ein grobkörniges Cytoplasma und zeigen eine deutliche Mikropinocytose. Einige Endothelzellen sind leicht geschwollen, ohne jedoch die Lichtung wesentlich einzuengen.

Helle Herzmuskelbezirke. Es finden sich schwere hypoxische Veränderungen, wie in den hellen Herzmuskelbezirken der Herzen 40 und 41 unter 3a beschrieben. Die Abstände der Z-Streifen liegen zwischen $1,3$ und $2,4\ \mu$.

Erörterung der Befunde

Die Frage, warum bei einem diffusen Sauerstoffmangel die dadurch bedingten Nekrosen des Herzmuskelgewebes herdförmig disseminiert sind, ließ sich bisher noch nicht befriedigend beantworten. RIBBERT (1897) erklärt die herdförmige Anordnung der hypoxischen Herzmuskelnekrosen damit, daß die dem venösen Schenkel der Blutcapillaren zugeordneten Herzmuskelzellen verfetten und schließlich nekrotisch werden. Diese Erklärung, auf die kürzlich ONISHI (1967) zurückgegriffen hat, erscheint uns jedoch allein nicht ausreichend, weil nicht jede hypoxische Herzmuskelnekrose das Stadium einer Verfettung durchläuft, und weil unklar bleibt, warum nicht alle einem venösen Capillarschenkel zugeordneten Herzmuskelzellen nekrotisch werden, sondern immer nur einige wenige. Wir sind bei einer früheren Diskussion der Pathogenese von herdförmigen Herzmuskelnekrosen zu dem Ergebnis gekommen, daß der Tod einer einzelnen Herz-

muskelzelle nach diffusum Sauerstoffmangel immer das Resultat des Zusammenwirkens von cellulären Stoffwechselstörungen und von Änderungen der Umwelt der Zelle ist (MEESSEN u. POCHE, 1963). Daß seit RIBBERT (1897) diese Stoffwechselstörungen und Milieuveränderungen der Herzmuskelzelle nicht näher differenziert werden konnten, erklärt sich aus methodischen Gründen.

Eine geeignete Methode muß es ermöglichen, den unübersichtlichen Komplex der Pathogenese herdförmiger hypoxischer Herzmuskelnekrosen in seine Einzel-faktoren aufzulösen und den Herzmuskel unter einfachen definierten Bedingungen zu untersuchen. Dabei besteht die größte Schwierigkeit darin, daß das Herz den humoralen und nervalen Einflüssen des Gesamtorganismus unterliegt, und daß dieser auf jeden Eingriff mit einer Gegenreaktion antwortet. Diese Gegenreaktionen sind oft schwer zu übersehen und deshalb unerwünscht; sie lassen sich jedoch ausschalten, wenn man am perfundierten *isolierten Herzen* arbeitet. Die von JORDAN und LOCHNER (1962) sowie von ARNOLD und LOCHNER (1965) modifizierte Methode von LANGENDORFF (1895) ermöglicht es, die geforderten einfachen definierten Versuchsbedingungen herzustellen. Ein nach dieser Methode präpariertes, perfundiertes isoliertes Herz ist keineswegs ein absterbendes Organ, auf das die Beobachtungen von CAESAR (1961) an autolysierendem Lebergewebe zuträfen (vgl. BÜCHNER, 1967), sondern in dem von uns untersuchten Zeitraum von längstens 90 min noch ein lebendes Organ, das zu bemerkenswerten vitalen Reaktionen fähig ist, und dessen Sauerstoffverbrauch zusammen mit anderen wichtigen physiologischen Größen, wie Coronardurchfluß, arteriovenöse Sauerstoffdruckdifferenz, coronarvenöser Sauerstoffdruck, arterieller Kohlensäuredruck, arterielle Wasserstoffionenkonzentration und Herzfrequenz, laufend gemessen werden kann. So ergaben unsere Untersuchungen, daß der Sauerstoffverbrauch des isolierten Herzens wieder zur Norm zurückkehrt, wenn es nach einer Anoxie, Ischämie oder Hyperkapnie von 30 min Dauer („Versuchspfusion“) wieder aerob perfundiert wird („Reperfusion“); während der Reperfusion sind die Herzmuskelzellen in der Lage, die während der Versuchspfusion verlorengegangenen Glykogengranula und Mitochondriengranula wieder aufzubauen (vgl. POCHE, ARNOLD, REMBARZ und NIER, 1967). Ein Vorteil der Methode ist auch, daß sie es erlaubt, die Versuche durch eine stoffwechselgerechte Perfusionsfixierung (vgl. LINDNER und WELLENSIEK, 1958, 1959) bei definiertem Perfusionsdruck zu beenden, so daß die jeweilige Versuchsphase (z. B. Anoxie, Ischämie oder Hyperkapnie) und die Erholungsphase (Reperfusion) so exakt getrennt werden können, wie es bei Untersuchungen am Ganztier mit herkömmlicher Stückfixierung des Herzmuskels niemals möglich ist.

Eine Besonderheit der modifizierten Langendorff-Methode liegt darin, daß sie im Moment der Fixierung schon makroskopisch einen groben Überblick über den jeweiligen Zustand des Blutgefäßsystems des Herzens ermöglicht. Wenn man nämlich Osmium, das ja die von ihm erreichten Gewebsanteile sofort schwarz anfärbt, als Fixierungsmittel benutzt, dann kommt das Herz mit dem 2. oder 3. Herzschlag nach Umschaltung des Hahnes an der Perfusionskanüle zum Stillstand. Der Herzmuskel färbt sich dabei schwarz an; diese Anfärbung ist im allgemeinen aber nicht diffus, sondern es bleiben einige Bezirke hell. Daraus ist zu schließen, daß das Blutgefäßsystem in den dunklen Bezirken gut durchgängig, in den hellen Bezirken aber weniger gut durchgängig oder verlegt sein muß.

Lichtmikroskopisch sind an den intramuralen Arterienästen keine entsprechenden Veränderungen zu finden; diese Gefäße sind sowohl bei der lichtmikroskopischen als auch bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung im allgemeinen gut entfaltet und durchgängig. Die Blutcapillaren sind lichtmikroskopisch in den dunklen Bezirken zwar leichter zu erkennen als in den hellen, jedoch weisen sie in den hellen Bezirken keine eindeutig erkennbaren Veränderungen auf. Elektronenmikroskopisch dagegen läßt sich zeigen, daß die Blutcapillaren in den dunklen Bezirken gut entfaltet und durchgängig, in den hellen Bezirken aber häufig kollabiert oder durch ein Ödem der Endothelzellen eingeengt oder verlegt sind. Dieses Endothelzellödem ist wasserklar, so daß die dadurch verlegten Blutcapillaren im Lichtmikroskop eine scheinbar helle Lichtung aufweisen und fälschlich als durchgängig angesehen werden. Die von derartig veränderten Blutcapillaren versorgten Herzmuskelzellen zeigen stets ausgeprägte hypoxische Veränderungen. Diese Befunde lassen zwei Schlußfolgerungen zu:

1. Die seither als hypoxiebedingt bezeichneten Herzmuskelveränderungen sind nicht nur hypoxisch, sondern darüber hinausgehend ischämisch hervorgerufen. Danach kommt einer capillären Ischämie für die Lokalisation von sog. hypoxischen Herzmuskelveränderungen eine besondere Bedeutung zu.

2. Zur Bewertung der Ultrastruktur der Herzmuskelzelle unter verschiedenen experimentellen Bedingungen müssen in erster Linie die dunklen Herzmuskelbezirke, d.h. die Stellen des Herzmuskels mit ungestörter Mikrozirkulation, herangezogen werden.

In der vorliegenden Arbeit ergibt sich aus der elektronenmikroskopischen Untersuchung der *dunklen Herzmuskelbezirke* in Verbindung mit den physiologischen und histologischen Befunden folgendes Bild:

1. Eine *normotherme diffuse Ischämie* führt zu einem langsamen Herzstillstand, aus dem das Herz wiederbelebbar ist; Herzfrequenz, Coronardurchfluß und Sauerstoffverbrauch erreichen — übereinstimmend mit früheren Untersuchungen (ARNOLD, 1965) — nach Reperfusion wieder normale Werte. Lichtmikroskopisch überwiegen nach Ischämie die dunklen Herzmuskelbezirke. Elektronenmikroskopisch zeigen die dunklen Herzmuskelbezirke nach Ischämie nur sehr geringe Veränderungen, wie eine geringe Aufhellung des Grundsarkoplasma oder geringe fleckförmige Aufhellungen der Matrix der Mitochondrien bei erhaltenen Cristae. Die Mitochondriengranula sind, wie bei der Anoxie, völlig geschwunden. Nach Reperfusion erreichen die physiologischen Größen wieder ihre Ausgangswerte, das elektronenmikroskopische Bild der Herzmuskelzelle normalisiert sich und die Mitochondriengranula treten wieder auf. Bei Hypothermie von 4° C ist der Stoffwechsel der Herzmuskelzellen so stark herabgesetzt, daß sich nach diffuser Ischämie von 30 min Dauer keinerlei Herzmuskelveränderungen finden und selbst die Granula der Mitochondrien erhalten bleiben; nach Reperfusion sind die Mitochondriengranula sogar deutlich vermehrt.

2. Eine *Hyperkapnie* mit 20% CO₂ führt zu einer Abnahme des Coronardurchflusses um etwa ein Drittel und zu einer Abnahme des Sauerstoffverbrauchs um etwa die Hälfte. Nach 20 min kommt es zu einer Abnahme der Herzfrequenz um etwa ein Drittel. Der pH-Wert fällt von 7,39 auf 6,85. Lichtmikroskopisch überwiegen die dunklen Herzmuskelbezirke stärker als bei der Ischämie. Die Blutgefäße sind meistens weitgestellt. Elektronenmikroskopisch zeigt sich jedoch, daß

in den dunklen Herzmuskelbezirken zahlreiche Blutcapillaren ein leichtes Ödem der Endothelzellen mit vermehrter Mikropinocytose aufweisen; die Schwellungen der Endothelzellen sind aber im allgemeinen nicht sehr stark und die Lichtung der Blutcapillaren wird dadurch nicht so stark eingeengt, daß es zu nennenswerten hypoxischen Herzmuskelveränderungen käme. So bleiben die Mitochondriengranula erhalten, wenn auch ihre Zahl teilweise etwas vermindert ist. Das Grundsarkoplasma ist nur stellenweise geringgradig aufgehellt, und die transversalen Tubuli sowie das endoplasmatische Reticulum sind nur stellenweise gering erweitert.

3. Die mit Anoxie kombinierte Hyperkapnie (100% CO₂) führt zu einer hochgradigen Bradykardie und zu einer starken Drosselung des Coronardurchflusses, so daß dieser nur noch bei einem von 4 Herzen meßbar war; in diesem einen Falle betrug er nur noch ein Zehntel des Ausgangswertes. Der pH-Wert fällt von 7,34 auf 6,21 ab. Nach Reperfusion normalisieren sich die Herzfrequenz, der Coronardurchfluß und der Sauerstoffverbrauch sehr schnell. Lichtmikroskopisch sind die hellen Herzmuskelbezirke wesentlich stärker ausgeprägt als die dunklen, nach Reperfusion nehmen die dunklen Bezirke wieder an Ausdehnung zu. Elektronenmikroskopisch sind in den kleinen dunklen Herzmuskelbezirken die Herzmuskelzellen etwas stärker verändert als nach Ischämie. Das Grundsarkoplasma ist leicht aufgehellt und zeigt einen mäßigen aber deutlichen Verlust von Glykogengranula. Die transversalen Tubuli sind gering erweitert und auch das endoplasmatische Reticulum ist gelegentlich leicht geschwollen. Die Mitochondrien zeigen eine geringe fleckförmige Aufhellung der Matrix bei erhaltenen Cristae, sowie einen völligen Verlust ihrer Granula. Die Blutcapillaren sind durchgängig, ihre Endothelzellen zeigen aber bei sehr stark vermehrter Mikropinocytose eine leichte bis mäßige ödematöse Schwellung und enthalten manchmal größere Vacuolen, wie wir sie auch bei der reinen Anoxie beobachtet haben. Nach Reperfusion gehen diese Veränderungen wieder etwas zurück. Die transversalen Tubuli bleiben jedoch leicht erweitert, vereinzelt nimmt ihre Schwellung sogar noch zu. Die Mitochondriengranula treten wieder auf. Das Zellödem der Capillarendothelzellen nimmt deutlich ab.

Lichtmikroskopische Untersuchungen von Organveränderungen nach Kohlensäurevergiftung wurden von MEESSEN (1944, 1947, 1948), sowie von ZINCK (1949) und von KLEIN (1949) durchgeführt. Elektronenmikroskopisch stellte HINKE (1964) bei Untersuchungen am Ganztier nach Atmung von 9% CO₂, 21% O₂ und 70% N₂ im Herzmuskel der Ratte eine Erweiterung des endoplasmatischen Reticulum und eine Aufhellung des Grundsarkoplasma der Herzmuskelzellen bis zum Zellödem, eine Auflockerung des Gefüges der Myofibrillen und hochgradige Mitochondrienschwellungen, sowie ein Ödem der Capillarendothelzellen fest. Eine bandförmige Transformation der Mitochondrienmembranen, wie sie SCHULZ (1956) nach CO₂-Atmung im Alveolarepithel der Ratte fand, haben wir in den Herzmuskelzellen nicht beobachtet. Die Ergebnisse der physiologischen Untersuchungen stimmen in den meisten Punkten mit den aus der Literatur bekannten Befunden überein. So kommt es nach McELROY et al. (1958) an isolierten Herzen nach einer Senkung des pH-Wertes zu einer Zunahme des Coronardurchflusses bei gleichzeitiger Abnahme der Kontraktionskraft und der Herzfrequenz, sowie nach OPIE (1965) zu einer Abnahme des myokardialen Sauer-

stoffverbrauches. Der stoffwechselsenkende Effekt einer Acidose konnte auch von GOODYER et al. (1961) am Herzen des Hundes in situ bestätigt werden. FEINBERG et al. (1960) fanden bei Hyperkapnie keine Veränderung der Sauerstoffaufnahme. LOCHNER et al. (1967) beobachteten nach Erhöhung des $p\text{CO}_2$ eine Coronardilatation bei nicht signifikantem Anstieg der Herzarbeit. Neuere Untersuchungen von KAMMERMEIER (1967) zeigen ebenfalls einen leichten coronardilatierenden Effekt der Steigerung des $p\text{CO}_2$, auch wenn der pH-Wert konstant gehalten wird. Der gleiche Effekt findet sich bei Senkung des pH-Wertes mit unverändertem $p\text{CO}_2$. Der einzige mit den zitierten Arbeiten nicht übereinstimmende Befund unserer Untersuchungen ist die Abnahme des Coronardurchflusses unter Hyperkapnie. Daß dieser Befund von anderen Autoren nicht erhoben wurde, liegt sehr wahrscheinlich daran, daß in keinem der zitierten Experimente der Kohlensäurepartialdruck so stark gesteigert wurde, wie in unseren Versuchen. Erklärt wird der verminderte Coronardurchfluß bei unseren Herzen durch den morphologischen Befund eines leichten Ödems der Capillarendothelzellen.

In allen 3 Versuchsgruppen der vorliegenden Arbeit sind die *Glanzstreifen* der Herzmuskelzellen entweder regelrecht, oder sie zeigen nur ganz geringgradige Erweiterungen des Spatium; Glanzstreifendehiszenzen wurden in keinem der untersuchten Herzen beobachtet. Ob dieses damit zusammenhängt, daß die Herzen leerschlugen, also keine Arbeit zu leisten hatten, läßt sich nach den vorliegenden Befunden nicht entscheiden. Die Befunde beweisen jedoch, daß Anoxie, diffuse Ischämie und Hyperkapnie nicht zu den primären Ursachen von Glanzstreifendehiszenzen gehören (vgl. POCHE, 1958, 1960; LÖHR, MEESSEN u. POCHE, 1960; MEESSEN und POCHE, 1963). Zu der Frage, welche Wirkung Anoxie, Hyperkapnie und Ischämie auf die physiologischen Größen und die Ultrastruktur des isolierten Herzens bei Belastung haben, sind weitere Untersuchungen geplant.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der *hellen Herzmuskelbezirke* zeigt in allen 3 Versuchsgruppen der vorliegenden Arbeit durchwegs ein stenosierendes Ödem der Capillarendothelzellen, sowie mittelgradige bis schwere sog. hypoxische Veränderungen der Herzmuskelzellen. Diese Veränderungen sind quantitativ und qualitativ am stärksten ausgeprägt bei der mit Anoxie kombinierten Hyperkapnie (100% CO_2).

Wie stark der Einfluß einer Schwellung der Capillarendothelzellen auf die Durchgängigkeit der Blutcapillaren ist, zeigt eine mathematische Überlegung:

Wenn man die Querschnitte von Blutcapillaren als Kreise betrachtet, so hätte der Gesamtquerschnitt q_1 , d.h. der von der Basalmembran umschlossene Kreis, den Radius r_1 . Die Größe dieses Querschnittes berechnet sich als Kreisfläche nach der Formel

$$q_1 = r_1^2 \pi. \quad (1)$$

Der Radius der ebenfalls als Kreis angenommenen Capillarlichtung sei r_2 ; der Querschnitt der Capillarlichtung q_2 berechnet sich nach der Formel

$$q_2 = r_2^2 \pi. \quad (2)$$

Da wir bei unseren Untersuchungen feststellen konnten, daß sich die Basalmembranen der Blutcapillaren unter den gewählten Versuchsbedingungen in ihrer Grundstruktur nicht verändern, kann r_1 für die einzelne Capillare als feste Größe angesehen werden. Im Falle einer unendlich dünnen Capillarendothelzelle mit der Dicke 0 wäre der Querschnitt der Capillarlichtung gleich dem Gesamtquerschnitt, also $q_2 = q_1$. Dieser Grenzfall ist jedoch nie gegeben: Die Capillarendothelzellen besitzen eine mittlere Dicke, die sich unter den

verschiedenen Versuchsbedingungen stark verändern kann, und die wir mit x bezeichnen wollen. Der Radius der Capillarlichtung ist die Differenz zwischen dem Radius des Gesamtquerschnittes und der mittleren Endothelzelldicke, formelmäßig ausgedrückt:

$$r_2 = r_1 - x. \quad (3)$$

Eingesetzt in Formel (2):

$$q_2 = (r_1 - x)^2 \pi. \quad (4)$$

Die Formel läßt erkennen, daß der Querschnitt der Capillarlichtung sich mit dem Quadrat der Verkürzung des Radius r_1 durch Zunahme der mittleren Endothelzelldicke x verändert. Wenn x die Größe von r_1 erreicht, wird der Querschnitt des Capillarlumens 0. Dieser Grenzfall tritt bei starkem Zellödem der Capillarendothelien gelegentlich ein. Es interessiert nun das Verhältnis y zwischen dem effektiven Capillarquerschnitt q_2 , d.h. dem Querschnitt der Lichtung, und dem Gesamtquerschnitt q_1 . Dieses Verhältnis errechnet sich aus r_1 und x nach der Formel

$$y = \frac{(r_1 - x)^2}{r_1^2}. \quad (5)$$

Diese Zusammenhänge zwischen mittlerer Endothelzelldicke und Weite der Capillarlichtung lassen sich an einem einfachen Zahlenbeispiel verdeutlichen. Der Gesamtquerschnitt q_1 einer Blutcapillare habe den Radius $r_1 = 10$. Die mittlere Endothelzelldicke sei zunächst $x = 1$, möge aber durch Schwellung der Endothelzelle schrittweise bis 10 zunehmen. Dann ergibt sich die Verkleinerung der Lichtung, ausgedrückt durch den prozentualen Anteil y des Lichtungsquerschnittes am Gesamtquerschnitt nach folgender Zahlenreihe:

r_1	10									
x	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
y	81 %	64 %	49 %	36 %	25 %	16 %	9 %	4 %	1 %	0

Bei zahlreichen Messungen von als normal anzusprechenden, entfalteten Blutcapillaren bei den Kontrollen haben wir für y einen Mittelwert von etwa 75 % mit Streuungen zwischen 60 und 90 % errechnet. Von einer merklichen Stenose möchten wir bei einem Wert von $y = 25\%$ sprechen, d.h. wenn die mittlere Endothelzelldicke halb so groß ist wie der Radius des Gesamtquerschnittes. In einem solchen Falle wäre mit einer Herabsetzung des Capillardurchflusses um etwa zwei Drittel des Ausgangswertes zu rechnen.

In der vorliegenden Arbeit haben wir unter den verschiedenen Versuchsbedingungen in den dunklen Herzmuskelbezirken auch leichte Veränderungen an den Blutcapillaren festgestellt. Wir haben deshalb die Blutcapillaren nach der vorstehend beschriebenen Methode vermessen und dabei für den prozentualen Anteil der Lichtung am Gesamtquerschnitt folgende Approximativwerte erhalten:

Kontrollen	$y = 75\%$
Diffuse Ischämie	$y = 70\%$
Hyperkapnie (20% CO ₂)	$y = 60\%$
Hyperkapnie und Reperfusion	$y = 70\%$
Hyperkapnie kombiniert mit Anoxie (100% CO ₂)	$y = 50\%$
Hyperkapnie kombiniert mit Anoxie und Reperfusion	$y = 70\%$

Nach diesen Befunden hat in den dunklen Herzmuskelbezirken die Weite der Capillarlichtung und damit der effektive Capillarquerschnitt bei diffuser Ischämie und Hyperkapnie nur wesentlich abgenommen. Am stärksten ist die Einengung der Capillarlichtung bei der mit Anoxie kombinierten Hyperkapnie; der effektive Capillarquerschnitt beträgt hier jedoch immer noch zwei Drittel des Ausgangswertes, oder umgekehrt ausgedrückt: Der Capillardurchfluß hat nur um etwa

ein Drittel des Ausgangswertes abgenommen. Die starke Abnahme des gesamten Coronardurchflusses bei dieser Versuchsgruppe erklärt sich aus der großen Ausdehnung der hellen Herzmuskelbezirke, deren Blutcapillaren weitgehend verschlossen sind. Auf das ganze Herz bezogen, läßt die starke Drosselung des Coronardurchflusses bei Hyperkapnie mit Anoxie diese praktisch zu einer Ischämie werden. Von der Versuchsgruppe mit diffuser Ischämie unterscheiden sich diese Herzen aber dadurch, daß der pH-Wert gegenüber der Norm um 1,13 absinkt. Daß bei der Versuchsgruppe Hyperkapnie mit Anoxie nicht nur die hellen Herzmuskelbezirke am ausgedehntesten und die Capillarveränderungen und die von ihnen abhängigen hypoxischen Herzmuskelveränderungen qualitativ und quantitativ am stärksten ausgebildet sind, sondern daß auch in den dunklen Bezirken die Herzmuskelveränderungen stärker ausgeprägt sind, als bei der diffusen Ischämie, läßt den Schluß zu, daß ein Anstieg der Kohlensäurespannung und eine Senkung des pH-Wertes wesentliche Faktoren für die Pathogenese von hypoxischen Herzmuskelveränderungen sind. Beide Faktoren sind aber gleichzeitig auch Teilerscheinungen einer Ischämie.

Im Gegensatz zu uns messen BÜCHNER und ONISHI den Störungen der Mikrozirkulation für die Pathogenese der herdförmigen hypoxischen Herzmuskelveränderungen keine Bedeutung zu. Sie geben an, daß bei ihren Hypoxieversuchen die Blutcapillaren des Herzmuskels keine Stenosen aufwiesen, bilden aber gleichzeitig Blutcapillaren ab, deren Lichtung an verschiedenen Stellen durch ein Ödem der Endothelzellen hochgradig eingengt (vgl. BÜCHNER u. ONISHI, 1967, Abb. 9; 1968, Abb. 45) oder fast vollständig verlegt (vgl. BÜCHNER u. ONISHI, 1968, Abb. 47) sind. Wenn man die von den Autoren in Abb. 9 ihrer Arbeit von 1967 dargestellte Blutcapillare nach der vorstehend entwickelten Methode vermißt, so kommt man — unter der Voraussetzung, daß der abgebildete Längsschnitt etwa aus der Mitte des Gefäßrohres stammt — für den Anteil der Lichtung am Gesamtquerschnitt der Blutcapillare auf Werte von $y=28\%$ an der weitesten und $y=1,8\%$ an der engsten Stelle. Wenn BÜCHNER und ONISHI angesichts solcher Befunde von einem „geringen Ödem der Endothelzellen ohne Stenosen“ sprechen, so ist dieses u.E. nur dadurch zu erklären, daß die Autoren sich bei ihren Untersuchungen bemüht haben, die Blutcapillaren möglichst in Längsschnitten zu erfassen. Wir sind demgegenüber der Ansicht, daß sich der Zustand der Blutcapillaren am besten auf Querschnittsbildern erkennen läßt. Die Betrachtung von Blutcapillaren in Längsschnitten ermöglicht zwar einen Überblick über längere Strecken, vermittelt aber keinen zuverlässigen Eindruck von der Größe des effektiven Gefäßquerschnittes. Der Wert eines Blutgefäßes für die Durchblutung seines Versorgungsbereiches hängt aber ausschließlich von der Größe seines Querschnittes an der engsten Stelle ab. Ist also ein Gefäßrohr an einer einzigen Stelle stenotisch bzw. verlegt, so führt dieses im Versorgungsbereich des betreffenden Blutgefäßes zu einer Durchblutungsstörung, d.h. zu einer Ischämie, auch wenn das Gefäß an allen übrigen Stellen ausreichend weit ist. Insofern gelten im capillären Bereich entsprechende Gesetze wie bei den großen Coronararterien. Abschließend können wir also feststellen, daß die objektiven Befunde von BÜCHNER und ONISHI mit den schon früher von uns erhobenen und unseren jetzt vorgelegten Befunden übereinstimmen, so daß Unterschiede nur noch in der Interpretation dieser Befunde bestehen.

Literatur

- ARNOLD, G.: Der Sauerstoffverbrauch des isolierten Warmblüterherzens vor und nach Herzstillstand durch Kaliumchlorid, Anoxie und Ischämie bei 34° C und 4° C. *Z. Kreislforsch.* **54**, 949—955 (1965).
- , u. W. LOCHNER: Die Temperaturabhängigkeit des Sauerstoffverbrauches stillgestellter, künstlich perfundierter Warmblüterherzen zwischen 34° C und 4° C. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **284**, 169—175 (1965).
- 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. THOMA, and R. M. O'NEAL: An electron-microscopic study of myocardial ischemic in the rat. *Circulat. Res.* **6**, 699—709 (1958).
- BÜCHNER, E., E. MÖLBERT u. L. THALE: Das submikroskopische Bild der Herzmuskelzelle nach toxischer Hemmung der Aerobiose. *Beitr. path. Anat.* **121**, 145—169 (1959).
- BÜCHNER, F.: Das morphologische Substrat der Angina pectoris im Tierexperiment. *Beitr. path. Anat.* **92**, 311—328 (1933).
- , u. S. ONISHI: Die akute hypoxische Herzinsuffizienz an der Ratte. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **51**, 139—144 (1967).
- — Frühstadien der akuten hypoxischen Veränderung des Herzmuskels im elektronenmikroskopischen Bild und ihre Bedeutung für die akute hypoxische Herzinsuffizienz. *Beitr. path. Anat.* **135**, 153—183 (1967).
- — Der Herzmuskel bei akuter Koronarinsuffizienz im elektronenmikroskopischen Bild. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1968.
- BURDETTE, W. J., and T. P. ASHFORD: Structural changes in the human myocardium following hypoxia. *J. thorac. cardiov. Surg.* **50**, 210—220 (1965).
- CAESAR, E.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei der Autolyse in vivo. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **45**, 278—284 (1961).
- CAULFIELD, J., and B. KLIONSKY: Myocardial ischemia and early infarction: An electron microscopic study. *Amer. J. Path.* **35**, 489—523 (1959).
- FEINBERG, H. X., A. GEROLA, and L. N. KATZ: Effect of changes in blood CO₂ level on coronary flow and myocardial O₂-consumption. *Amer. J. Physiol.* **199**, 349—354 (1960).
- GLEICHMANN, U., u. D. W. LÜBBERS: Die Messung des Sauerstoffverbrauches in Gasen und in Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **271**, 431—455 (1960).
- — Die Messung des Kohlensäuredruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der pCO₂-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der gleichzeitigen Messung von pO₂, pCO₂ und pH im Blut. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **271**, 456—472 (1960).
- GOODYER, A. V. N., W. E. P. ECKHARDT, R. H. OSTBERG, and M. J. GODDKIND: Effects of metabolic acidosis and alkalosis on coronary blood flow and myocardial metabolism in the intact dog. *Amer. J. Physiol.* **200**, 628—632 (1961).
- GRAYSON, J., and J. A. LAPIN: Observations on the mechanisms of infarction in the dog after experimental occlusion of the coronary artery. *Lancet* **1966****i**, 1284—1288.
- 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).
- — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Wirkung von Alupent® auf die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 225—233 (1965).
- HECHT, A., u. H. HEMLEPP: Vergleichende Untersuchungen zur Muskelfaserquerschnittsgröße normalgewichtiger und hypertrophierter menschlicher Herzen. *Z. ges. inn. Med.* **17**, 474—477 (1962).
- G. KORB u. H. DAVID: Vergleichende histochemische, fluoreszenzmikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Frühdiagnose des Herzinfarktes der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 267—284 (1961).
- HERDSON, P. B., H. M. SOMMERS, and R. B. JENNINGS: A comparative study of the fine structure of normal and ischemic dog myocardium with special reference to early changes following temporary occlusion of a coronary artery. *Amer. J. Path.* **46**, 367—386 (1965).
- HINKE, A. L.: Lichtmikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen am Herzmuskel der Ratte nach Kohlendioxidvergiftung. Inaug.-Diss. Düsseldorf 1964.

- JENNINGS, R. B., J. H. BAUM, and P. B. HERDSON: Fine structural changes in myocardial ischemic injury. *Arch. Path.* **79**, 135—143 (1965).
- JORDAN, J., u. W. LOCHNER: Über den anaeroben und aeroben Stoffwechsel des stillgelegten, künstlich perfundierten Warmblüterherzens. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **275**, 164—172 (1962).
- KAMMERMEIER, H., W. RUDROFF u. E. GERLACH: Veränderungen von Kontraktilität, Koronarfluß und intrazellulären Metaboliten des isolierten Herzens bei Variation von pH und $p\text{CO}_2$. Internat. Symposium Hinterzarten 1967 (im Druck).
- KLEIN, H.: Die vakuolige Degeneration der Hypophysenzellen unter längerer CO_2 -Einwirkung. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **33**, 95—100 (1949).
- KORB, G., u. V. TOTOVIC: Über Spätveränderungen im Herzmuskel der Ratte nach experimenteller Koronarinsuffizienz. *Frankfurt. Z. Path.* **73**, 175—181 (1963).
- — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Frühveränderungen im Zentrum und in der Peripherie experimenteller Herzinfarkte. *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 85—96 (1967).
- LANGENDORFF, O.: Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **61**, 291—332 (1895).
- LINDNER, E.: Die submikroskopische Morphologie des Herzmuskels. *Z. Zellforsch.* **45**, 702—746 (1957).
- , u. H. J. WELLENSIEK: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Langendorff-Herzen unter normalen und abnormen Bedingungen. *Verh. IV. Internat. Kongr. Elektronenmikroskopie II*, S. 326—327, Berlin 1958.
- — Beiträge zur Morphologie des Zellstoffwechsels am Herzmuskel (Langendorff-Herz). *Verh. anat. Ges.* **55**, 260—267 (1959).
- LOCHNER, W., H. J. HIRCHE u. S. KOIKE: Die Wirkung erhöhter Kohlensäuredrucke auf die Koronardurchblutung. *Ärzt. Forsch.* **21**, 408—413 (1967).
- LÖHR, 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).
- MAC CLURE, E., u. R. POCHE: Die experimentelle Chagas-Myocarditis der weißen Maus im elektronenmikroskopischen Bild. *Virchows Arch. path. Anat.* **333**, 405—420 (1960).
- MARTIN, A. M., JR., and D. B. HACKEL: An electron microscopic study of the progression of myocardial lesions in the dog after hemorrhagic shock. *Lab. Invest.* **15**, 243—260 (1966).
- McELROY, W. T., A. J. GERDES, and B. E. BROWN, JR.: Effect of CO_2 bicarbonate and pH on the performance of isolated perfused guinea pig heart. *Amer. J. Physiol.* **195**, 412—416 (1958).
- MEESSEN, H.: Histologische Befunde bei Kohlensäurevergiftung. *Arbeitsgemeinschaft für Ärzte, Prag*, 14. 7. 1944.
- Organveränderungen nach experimenteller Kohlendioxydvergiftung. *Schweiz. med. Wschr.* **77**, 1135—1136 (1947).
- Chronic carbon dioxide poisoning. *Arch. Path. (Chic.)* **45**, 36—40 (1948).
- Morphologische Grundlagen der akuten und der chronischen Myocardinsuffizienz. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **51**, 31—64 (1967).
- Diskussion zum Vortrag von F. BÜCHNER: Die akute hypoxische Herzinsuffizienz an der Ratte. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **51**, 144 (1967).
- , u. R. POCHE: Pathomorphologie des Myokard. In: BARGMANN-DOERR, *Das Herz des Menschen*, Bd. II, S. 644—734. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- MÖLBERT, E.: Die Herzmuskelzelle nach akuter Oxydationshemmung im elektronenmikroskopischen Bild. *Beitr. path. Anat.* **118**, 421—435 (1957).
- Das elektronenmikroskopische Bild der Leberparenchymzelle nach oxydationshemmenden Cytotoxinen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **41**, 303—304 (1957).
- Das elektronenmikroskopische Bild der Herzmuskelzelle nach akuter Hypoxie. In: *Probleme der Koronardurchblutung*. Bad Oeynhausener Gespräche II, 1957, S. 197—198. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- Die Orthologie und Pathologie der Zelle im elektronenmikroskopischen Bild. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. II/5, S. 238—465. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.

- ONISHI, S.: Die Feinstruktur des Herzmuskels nach Aderlaß bei der Ratte. *Beitr. path. Anat.* **136**, 96—132 (1967).
- OPIE, L. H.: Effect of extracellular pH on function and metabolism of isolated perfused rat heart. *Amer. J. Physiol.* **209**, 1075—1080 (1965).
- PAULUSSEN, F., G. HÜBNER, D. GREBE u. H. J. BRETSCHNEIDER: Die Feinstruktur des Herzmuskels während einer Ischämie mit Senkung des Energiebedarfs durch spezielle Kardioplegie. *Klin. Wschr.* **46**, 165—171 (1968).
- POCHE, R.: Submikroskopische Beiträge zur Pathologie der Herzmuskelzelle bei Phosphorvergiftung, Hypertrophie, Atrophie und Kaliummangel. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 165—248 (1958).
- Submikroskopische Morphologie der Herzmuskelzelle unter pathologischen Bedingungen. *Verh. III. Europ. Kardiologenkongr., pars prior*, S. 99—112, Rom 1960.
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Veränderungen des Herzmuskels der Ratte nach Unterdruck und ihre Beeinflussung durch Persantin® und Alupent®. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **108**, 128—129 (1965).
- Über die Bedeutung der Blutkapillaren für die herdförmige Anordnung von sogenannten hypoxischen Herzmuskelveränderungen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **49**, 219—223 (1965).
- Ultrastructure of heart muscle under pathologic conditions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1967) (im Druck).
- Diskussionsbemerkung zum Referat von H. MEESSEN: Morphologische Grundlagen der akuten und der chronischen Myocardinsuffizienz. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **51**, 65—66 (1967).
- G. ARNOLD, H. W. REMBARZ u. H. NIER: Über den Einfluß des Sauerstoffmangels auf die Feinstruktur des Herzmuskels im stillgestellten und im leerschlagenden isolierten Herzen der Ratte. *Beitr. path. Anat.* **136**, 58—95 (1967).
- , u. T. U. HAUSAMEN: Über den Einfluß von Persantin® auf die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte bei Überdosierung und im Unterdruckversuch. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 234—244 (1965).
- , u. H. G. OHM: Lichtmikroskopische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Menschen nach induziertem Herzstillstand. *Arch. Kreisl.-Forsch.* **41**, 86—135 (1963).
- RIBBERT, H.: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Herzens. *Virchows Arch. path. Anat.* **147**, 193—217 (1897).
- SCHULZ, H.: Über den Gestaltwandel der Mitochondrien im Alveolarepithel unter CO₂- und O₂-Atmung. *Naturwissenschaften* **43**, 205—206 (1956).
- SULKIN, N. M., and D. F. SULKIN: An electron microscopic study of the effects of chronic hypoxia on cardiac muscle, hepatic, and autonomic ganglion cells. *Lab. Invest.* **14**, 1523—1546 (1965).
- VOGELL, W., R. VOSS, H. R. SCHOEN u. W. H. BECKER: Elektronenmikroskopische und cytochemische Befunde am Papillarmuskel des Kaninchenherzens nach Sauerstoffentzug. *Acta histochem. (Jena)* **19**, 224—248 (1964).
- ZINCK, K. H.: Organveränderungen bei Kohlensäureeinwirkung verschiedener Konzentration und Dauer auf das Meerschweinchen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **33**, 89—95 (1949).

Prof. Dr. med. R. POCHE
Pathologisches Institut der Städtischen Krankenanstalten
48 Bielefeld, Oelmühlenstr. 26