

Lichtmikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen am Herzmuskel der Ratte nach chronischer Digitalis-Applikation

J. KONRADT und H. NEMETSCHKEK-GANSLER

Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Universität Heidelberg
(Prof. Dr. W. Doerr), Arbeitsgruppe für Ultrastrukturforschung

Eingegangen am 20. Januar 1970

Histological and Ultrastructural Changes in the Rat Myocardium after Chronical Application of Digitalis

Summary. Chronic application of small doses of digitalis produces perivascular, interstitial und intracellular edema with an increase in the membrane systems and the sarcosomes in the hearts of normal rats. These alterations are reversible if the animals are stressed by physical activity (swimming). The electronmicroscopic findings lead to the assumption that the Glycoside effect is localized at the biologically active membranes. Furthermore, it is assumed that the loss of the Glycoside effect in a stress-situation is caused by a Corticosteroid Glycosid antagonism.

Zusammenfassung. Chronische Applikation geringer Mengen Digitalis führt am Herzmuskel normaler Ratten zu perivaskulären, interstitiellen und intracellulären Ödemen, bei gleichzeitiger Vermehrung der Membransysteme und Sarkosomen. Diese Veränderungen sind reversibel, wenn die Tiere zusätzlich einer körperlichen Belastung (Schwimmen) unterzogen werden. Die elektronenmikroskopischen Befunde sprechen für die Annahme, daß die Glykosidwirkung an die intracellulären Membranen gebunden ist. Ferner wird vermutet, daß die Aufhebung der Glykosidwirkung durch Stress auf einem Corticosteroid-Glykosid-Antagonismus beruht.

Einleitung

Die bisher vorliegenden elektronenmikroskopischen Untersuchungen über Digitalisanreicherung im Herzmuskel wurden mit toxischen oder letalen Dosen durchgeführt (Lindner, 1957). Uns interessierte demgegenüber das morphologische Substrat bei therapeutischen Digitalisgaben. Da die Ratte im Gegensatz zu anderen Labortieren relativ unempfindlich auf Herzglykoside reagiert (Lendle und Oldenburg, 1950), erschien es aussichtsreich, gerade an diesem Versuchstier die „physiologische“ Wirkung der Herzglykoside bzw. deren morphologisches Substrat zu untersuchen.

Material und Methode

1. Gruppe. 7 adulten männlichen Ratten eines Wistar-Inzuchtstammes wurde während 5 Wochen täglich eine Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht Digitoxin s.c. injiziert. Das Körpergewicht der Tiere blieb während der Versuchsdauer konstant zwischen 250 und 350 g.

2. Gruppe. 7 adulten männlichen Ratten eines Wistar-Inzuchtstammes wurde wie bei Gruppe 1 ebenfalls über dieselbe Versuchszeit täglich 0,5 mg/kg Körpergewicht Digitoxin s.c. appliziert. 3 Wochen vor Versuchsende mußten diese Tiere wöchentlich zweimal je 15 min frei schwimmen. Der letzte Schwimmversuch fand unmittelbar vor der Tötung der Tiere statt.

3. Gruppe. Als Kontrolltiere dienten 6 unbehandelte Ratten von entsprechendem Alter und Gewicht.

Zur Einleitung der Perfusionsfixierung wurden die Tiere mit Chloralhydrat narkotisiert (1 ml/100 g Körpergewicht einer 3%igen Lösung). Dann wurde der Thorax eröffnet, die Herzspitze abgeschnitten, eine Kanüle in den linken Ventrikel bzw. die Aorta eingeführt und nach Abklemmen der absteigenden Aorta mit 30 cm³ körperwarmem Hämaccel® durchspült, der sich sofort die Perfusion mit körperwarmen, gepufferten, isotonischen Glutaraldehyd (50 cm³) anschloß (Nemetschek, 1964). Nachdem auf diese Art und Weise die Herzen in situ anfixiert waren, wurden Proben entnommen, in Stücke von 2–3 mm zugeschnitten und insgesamt 20–30 min in gepuffertem Glutaraldehyd fixiert. Dann wurden die Proben in Phosphatpuffer gewaschen und in ebenfalls gepuffelter OsO₄-Lösung nachfixiert. Nach erneutem Waschen wurden die Proben über aufsteigende Alkoholreihe und Propylenoxid in Epoxyharz eingebettet. Für die lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden sowohl Paraffinschnitte (HE-Färbung) als auch Epon-Semidünnschnitte (Toluidin-Färbung) verwandt. Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden die Ultradünnschnitte mit Uranylacetat und Bleihydroxyd nachkontrastiert. Für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen stand ein Siemens-Elmiskop Ia und ein Zeiss-Mikroskop EM 9A zur Verfügung. Von allen Tieren wurde je ein EKG zu Versuchsbeginn, nach 2 Wochen und unmittelbar vor der Tötung angefertigt.

Befunde

A. EKG

Die Elektrokardiogramme zeigen so wenig charakteristische Unterschiede zwischen normalen und digitalisierten Ratten, daß hieraus eine ungestörte elektrische Aktivität der digitalisierten Herzen mit und ohne Belastung angenommen werden kann.

B. Morphologische Befunde

Bereits makroskopisch war bei allen Versuchstieren eine deutliche Zunahme der Wanddicke des linken Ventrikels festzustellen. Der AZ der Tiere schien durch die Versuche nicht beeinträchtigt.

I. *Lichtmikroskopische Befunde.* Lichtmikroskopisch unterscheiden sich alle Proben des Herzmuskels der Versuchstiere deutlich von denen normaler Tiere. Am geringsten sind dabei die Unterschiede bei den Tieren, die einer zusätzlichen Schwimmbelastung ausgesetzt waren. Das morphologische Bild dieser Herzen bezeichneten wir mit Stadium I. In diesem steht die Erweiterung des Capillarnetzes im Vordergrund. Im Unterschied zum normalen Herz sind alle Zwischenräume zwischen Einzelfaser und Faserbündel auf ein Minimum reduziert (Abb. 1). Im übrigen sieht man genau wie beim normalen Muskel erschlaffte und kontrahierte Bereiche nebeneinander. Ferner ist bereits lichtmikroskopisch eine disseminierte Vacuolisierung in der Herzmuskelfaser zu erkennen; perivaskuläre Ödeme sind nur sehr vereinzelt ausgebildet.

Im Unterschied hierzu zeigen alle digitalisierten Ratten, die keiner Belastung ausgesetzt waren, starke perivaskuläre und interstitielle Ödeme von wechselnder Ausdehnung (Abb. 2, Stadium II). Die Capillaren sind hier normal und dilatiert. Daneben gibt es in den Präparaten der „Nichtschwimmer“ auch Bereiche, die wir als Stadium III definierten. Sie erscheinen schon lichtmikroskopisch gequollen, ohne erkennbare Querstreifung und mit arkadenförmig abgehobenem Sarkolemm. In diesen Bereichen ist das interstitielle Ödem zumindest teilweise von der Faser aufgenommen worden.

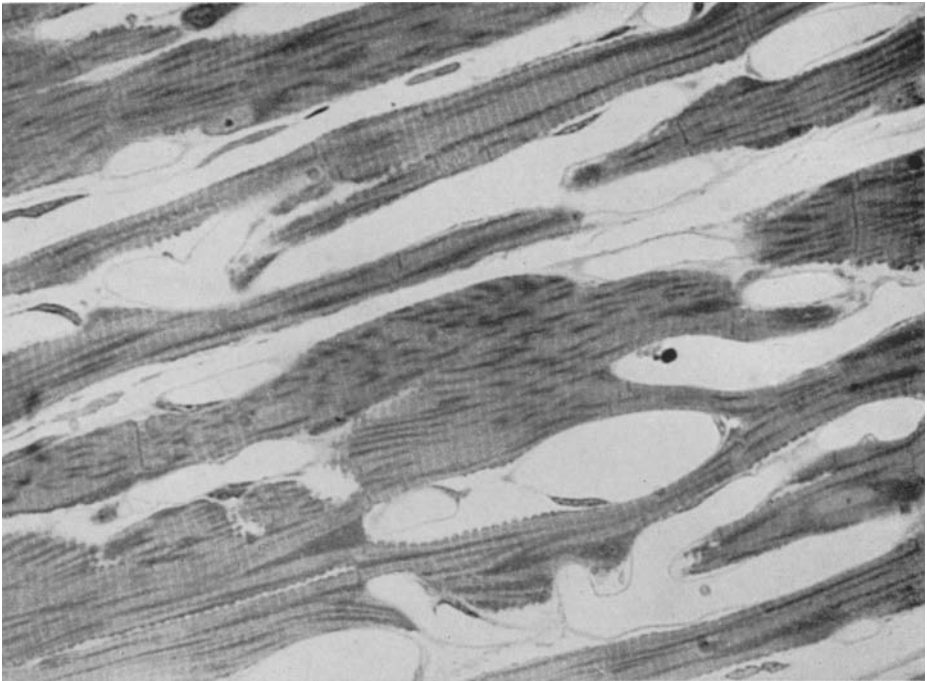


Abb. 1. Lichtmikroskopisches Bild aus dem Herzmuskel einer chronisch digitalisierten Ratte ohne Schwimmbelastung. Man erkennt die starke Ausbildung von perivaskulären und interstitiellen Ödemen. Im Bereich der Ödeme hebt sich das Sarkolemm arkadenförmig von der Herzmuskelfaser ab. Vergr. 560 \times

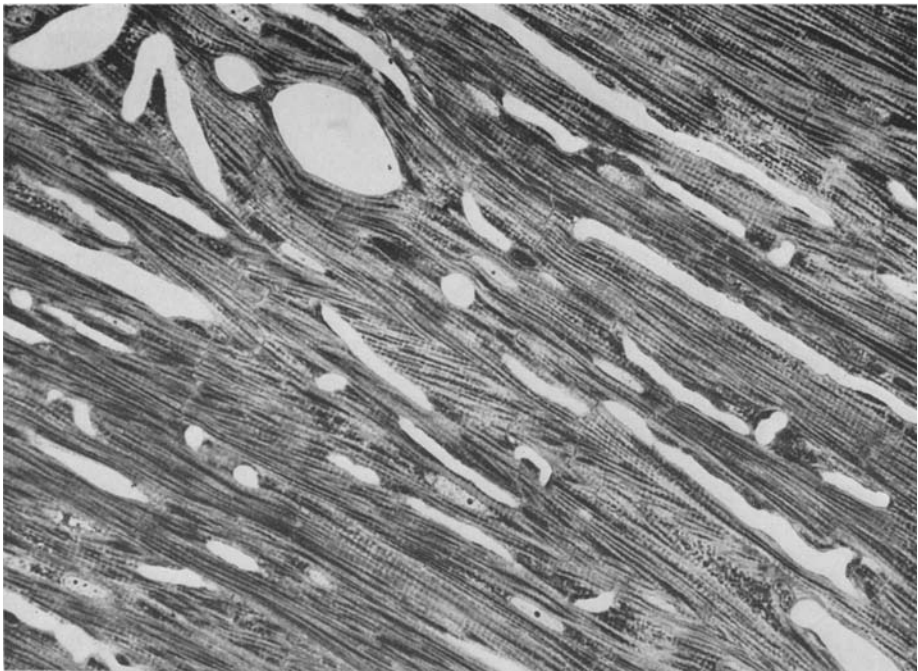


Abb. 2. Lichtmikroskopisches Bild aus dem Herzmuskel einer digitalisierten Ratte nach Schwimmbelastung. Im Gegensatz zu Abb. 1 finden sich hier eng den Herzmuskelfasern anliegende Gefäße. Vergr. 430 \times

Tabelle. Übersicht der lichtmikroskopischen Befunde am Rattenherzmuskel nach chronischer Digitalisierung

	Digitalis/Schwimmen	Digitalis
Gefäßsystem	Starke Erweiterung des Capillarnetzes	Kein Unterschied zu den Kontrolltieren, starkes perivaskuläres Ödem
Interstitium	Enges Interstitium	Interstitielles Ödem, vereinzelt Mastzellen
Muskelfaser	Zwischenräume der Fasern und Faserbündel reduziert, erschlaffte und kontrahierte Bezirke	Intracelluläres Ödem, homogenisierte Bezirke mit undeutlicher Querstreifung, arkadenförmiges Abheben des Sarkolemm
Sarkosomen	Vermehrung der Sarkosomen, ausgeprägte Vacuolisierung im Bereich der Sarkosomen	Kaum Vacuolisierung, aber Vermehrung der Sarkosomen
Kerne	Unauffällig, teilweise hell und oval, eventuell etwas gequollen	Unauffällig

II. Elektronenmikroskopische Befunde. Schon bei Übersichtsvergrößerung ist nach chronischer Digitalisierung neben perivaskulären und interstitiellen Ödemen eine signifikante Vermehrung der Sarkosomen zu beobachten. Darüber hinaus gibt es unterschiedlich große Areale, in denen die Feinstruktur der Muskelfasern weniger geordnet erscheint, ausgelöst durch ein intracelluläres Ödem, das Grundplasma und Myofilamente in unterschiedlichem Ausmaß betrifft. Bei der Gruppe, die nach der Digitalisierung einer Schwimmbelastung unterzogen wurde, ist das perivaskuläre und interstitielle Ödem weitgehend verschwunden; auffallend bleibt auch hier die Sarkosomenvermehrung sowie eine starke Vacuolenbildung im Bereich der Sarkosomen (Abb. 3). Letztere sind auch bei den normalen Tieren gelegentlich anzutreffen, jedoch nie so zahlreich, daß diese schon lichtmikroskopisch als vacuoläre Veränderungen erkennbar sind. Diejenigen Zellorganellen, die als morphologisches Substrat der Digitalisierung von besonderer Bedeutung zu sein scheinen, sind die Oberflächen- und endoplasmatischen Membranen, die Sarkosomen und das Grundplasma sowie das Capillarsystem.

1. Sarkolemm und endoplasmatische Cytomembranen

Die stärksten Veränderungen der Membransysteme beobachtet man bei den chronisch digitalisierten Tieren, deren Herzen bereits lichtmikroskopisch perivaskuläre und interstitielle Ödeme erkennen ließen. Das aus einer dreischichtigen Membraneinheit bestehende Sarkolemm zeigt in großen Bereichen einen arkadenförmigen Verlauf, und zwar auch dann, wenn die darunterliegenden Sarkomeren erschlafft sind. Nicht selten findet man auch tiefe Einbuchtungen des Sarkolemm, die ebenfalls eine Vergrößerung der Zelloberfläche zur Folge haben. Auch die Ausbildung pinocytotischer Bläschen im unmittelbaren Bereich der Oberflächenmembran ist gegenüber den Normaltieren deutlich vermehrt (Abb. 4). Das longitudinale (LR) und transversale (TR) Reticulum, das als

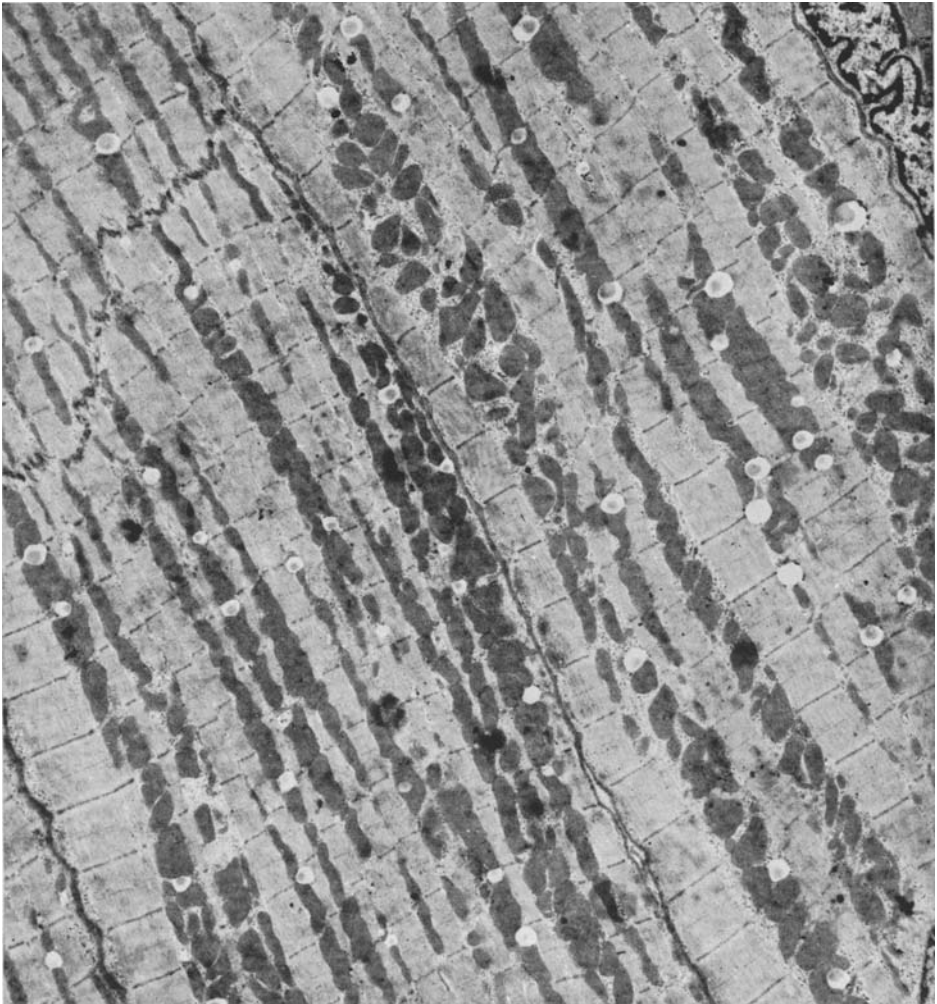


Abb. 3. Herzmuskelbild einer digitalisierten und belasteten Ratte. Auch elektronenmikroskopisch ist bei dieser Gruppe eine perivaskuläre und interstitielle Ödembildung nicht mehr nachzuweisen. Auffallend ist eine starke Vacuolisierung in Bereich der Mitochondrien. Vergr. 7200 \times

morphologisches Substrat für Erregungsleitung und Ionentransport eine Rolle spielt, kommt bei günstiger Schnittführung als dreidimensionales Netzwerk bzw. Kanälchensystem, das mit dem Sarkolemm kommuniziert, gut zur Darstellung. Auffallend ist bei den nur digitalisierten Tieren die Diskontinuität dieses Membransystems; man sieht weit häufiger Bläschen einzeln oder in Gruppen, wobei dahingestellt bleibt, ob es sich dabei um echte Bläschen handelt, die sich aus dem Membransystem abgelöst haben, oder um Anschnitte eines stark gewundenen Membransystems. Nicht selten sind tatsächlich auch stark gewundene Membransysteme zu beobachten. Eine ausgesprochene Erweiterung der Kanäl-



Abb. 4. Bei höherer Auflösung erkennt man hier die vermehrte Ausbildung pinocytotischer Bläschen im Bereich der Oberflächenmembran. Vergr. 13700×

chen ist selten. An den *Glanzstreifen* der digitalisierten Ratten ist in Bereichen mit stark ödematös geschwollenem Grundplasma häufig eine Abnahme der zu beiden Seiten der Glanzstreifenmembranen angelagerten Substanz hoher Massendicke zu sehen. In diesen Partien finden sich häufig breite Öffnungen der Membranen des Discus intercalaris in das Interstitium (Abb. 5). In weniger veränderten Herzmuskelabschnitten zeigen normale Glanzstreifen vacuoläre Aufweitungen der beiden osmiophilen Membranen. Neben diesen vacuolär-dehiszenten Stellen der osmiophilen Membranen gibt es helle Vacuolen in unmittelbarer Nachbarschaft der Glanzstreifen, jedoch ohne erkennbaren Anschluß an diese, außerdem Glanzstreifen mit kollabierten, filiformen Membranen.

Die digitalisierten Tiere, die zusätzlich einer Schwimmbelastung unterzogen wurden, zeigen qualitativ vergleichbare Veränderungen der Membrankomplexe mit Ausnahme der Glanzstreifen, die sich kaum von denen der Normaltiere unterscheiden. Das Sarkolemm ist auch hier häufig arkadenförmig und hat vor allem in diesem Bereich zahlreiche Pinocytosebläschen. Die Kontinuität von Sarkolemm, Glanzstreifen und longitudinalem Reticulum ist gut zu erkennen. Die transversalen Membranen sind im Bereich der Z-Regionen häufig bandartig gefaltet, während die longitudinalen Reticula auch in Vesikel zu zerfallen scheinen.

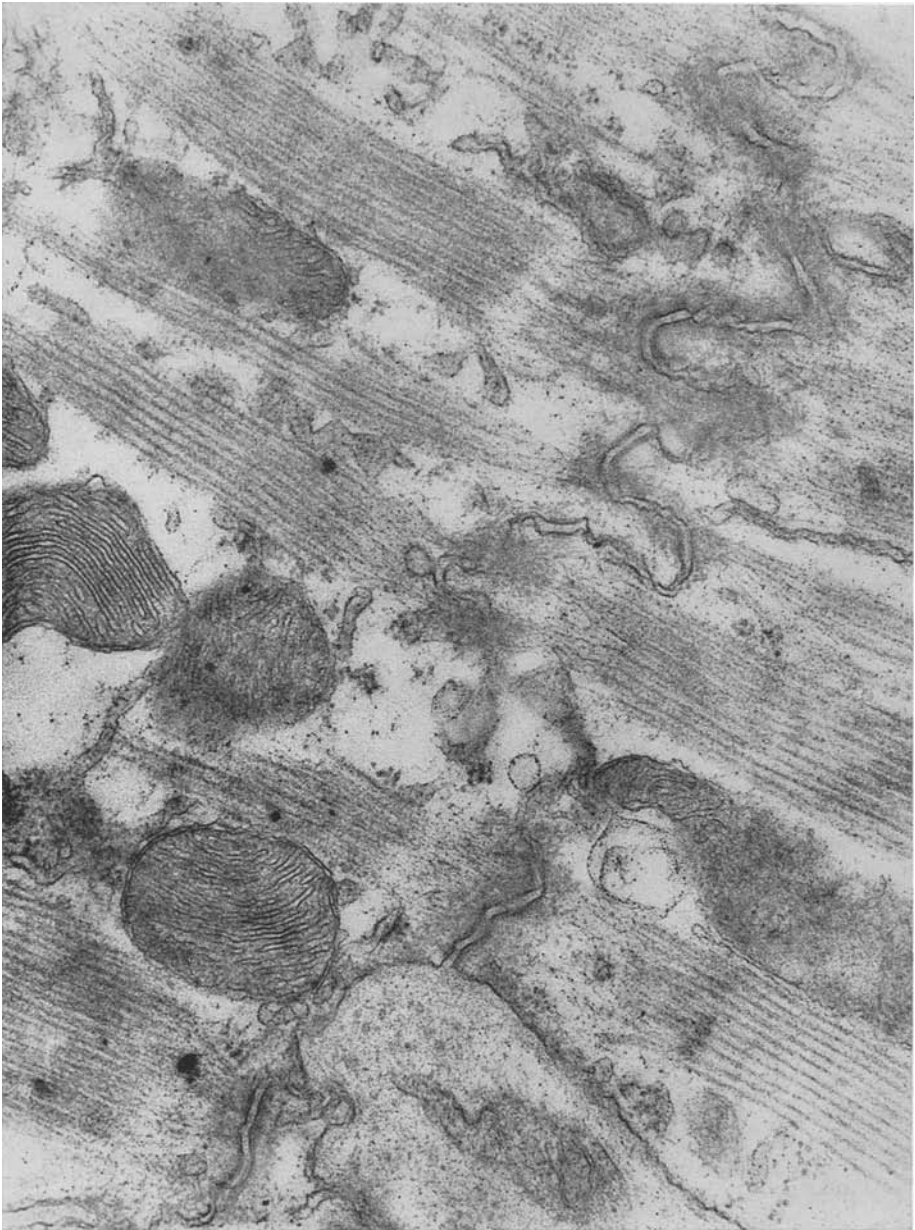


Abb. 5. Ausschnitt aus dem Herzmuskel einer chronisch digitalisierten, unbelasteten Ratte. In dem ödematösen Grundplasma sind viele Bläschen zu erkennen, die teilweise dem transversalen- und longitudinalen Reticulum angehören, teilweise mit dem Glanzstreifen kommunizieren. Die osmiophilen Randsäume des Glanzstreifen (Bildmitte) sind etwas aufgeht. Der Glanzstreifen eröffnet sich in einem Abschnitt in ein verbreitertes, mit osmiophilem Grundplasma angefülltes Interstitium. Vergr. 41 000 \times

2. Glykogen

Die Muskelfasern der unbelasteten digitalisierten Ratten zeigen eine deutliche Abnahme des Glykogengehaltes, während bei den zusätzlich belasteten Tieren genauso wie bei den Kontrolltieren reichlich Glykogen sublemmal, perinucleär und im Grundplasma zu erkennen ist.

3. Sarkosomen

Abgesehen von der bereits erwähnten Vermehrung der Sarkosomen sieht man in beiden Versuchsgruppen zahlreiche Sarkosomen, deren Cristae konzentrisch angeordnet sind, wobei die Grundsubstanz der Sarkosomen deutlich dichter ist als die zwischen den Membranen gelegene. In den stärker veränderten Herzmuskelpräparaten der unbelasteten Ratten sind oft geschwollene Mitochondrien mit aufgehellter Matrix zu sehen. Vereinzelt war eine Cristolyse ausgebildet. Die vermehrte Vacuolenbildung (Abb. 3) im Bereich der Sarkosomen bei der Gruppe der Schwimmratten ist offenbar mit der Entschwellung des Grundplasmas in Verbindung zu bringen. Ob die Entstehung dieser Vacuolen auf einer Dilatation der vorhandenen Cytomembransysteme beruht, ist unsicher, da die Vacuolen nur gelegentlich von elektronenmikroskopisch sichtbaren Membranen begrenzt sind. Auffallend ist in jedem Fall, daß zwischen der Dichte des Grundplasmas und der Anzahl der Vacuolen eine Beziehung besteht, d.h. Muskelfasern mit hellem Grundplasma haben praktisch keine Vacuolen und umgekehrt.

4. Übrige Zellorganellen

Die übrigen Zellorganellen, wie Golgimembranen, granuläres Reticulum und Zellkern, wären für die Beurteilung einer möglichen Zellhypertrophie von Interesse. Wir konnten jedoch keine morphologischen Befunde erheben, die für eine Hypertrophie sprechen würden. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine eigenartige „Faserspaltung“ entlang der endoplasmatischen Membranen, wodurch offenbar eine echte Dickenzunahme einzelner Zellen bzw. Fasern verhindert wird.

5. Kontraktile Substanz

Die Feinstruktur der Myofilamente ist größtenteils unverändert. Nur in umschriebenen Bezirken findet man die in der Literatur beschriebenen herdförmigen „Nekrosen“ bei der Gruppe der digitalisierten Tiere (Abb. 6). Diese erscheinen bei niedriger Vergrößerung annähernd homogen, während bei höherer Auflösung noch deutlich Filamente zu erkennen sind, die jedoch jede sarkomere Ordnung vermissen lassen. Eine Dichteabnahme des Z-Streifens ist hiermit korreliert.

F. Gefäßsystem

Die Capillaren der nur digitalisierten Ratten unterscheiden sich weder in ihrer Größe noch in ihrer Feinstruktur von denen der Kontrollen. Die schmal ausgezogenen Endothelien zeigen sowohl im basalen als auch im apikalen Bereich keine vermehrten Pinocytosebläschen. Im Cytoplasma sieht man freie und membrangebundene Ribosomen sowie vereinzelt Mitochondrien. Lediglich die Basalmembranen sind im Vergleich mit den Kontrollen verbreitert und gehen unscharf in das perivaskuläre Ödem über. In Bereichen ausgedehnter perivaskulärer



Abb. 6. Ausschnitt aus der kontraktilen Substanz eines Herzmuskels nach chronischer Digitalisierung. Das Bild zeigt einen, in der elektronenmikroskopischen Übersicht homogenen Bezirk, der hier eine regellose Myofilamentstruktur ohne sarkomere Ordnung erkennen läßt.

Die Z-Streifen haben an Dichte abgenommen und sind deutlich verbreitert. Vergr. 29500 ×

Öderme findet man sehr schmal ausgezogene bzw. gedehnte strukturarme Endothelien. Die Basalmembran ist hier nicht mehr zu erkennen. Im Unterschied hierzu sind die Capillaren der digitalisierten Schwimmratten meist stark dilatiert, liegen unmittelbar den Muskelfasern an und zeigen eine starke Zunahme der Pinocytose an der Lumenseite. Häufig findet man Flachschnitte durch Capillar-endothel, wobei das Cytoplasma fast nur aus Bläschen besteht. Die Häufigkeit der Flachschnitte scheint für eine Schwellung der Endothelien zu sprechen. Auch

Bläschenaggregate, die sich in die Lichtung der Gefäße vorwölben, sind keine Seltenheit. Die Basalmembran tritt bei den Schwimmratten als massendicke, homogene Substanz sehr deutlich in Erscheinung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß chronische Digitalisierung zu einem perivaskulären, interstitiellen und teilweise intracellulären Ödem führt, wobei die Capillaren nicht verändert erscheinen. Bei zusätzlicher Belastung (bei unseren Versuchen: Schwimmen) verschwindet das Ödem, verbunden mit einer Weiterstellung der Capillaren.

Diskussion

Die chronische Applikation geringer Mengen von Digitalisglykosiden beeinträchtigt weder das Allgemeinbefinden normaler Ratten, noch kommt es zu signifikanten Veränderungen des Elektrokardiogramms. Dennoch sind morphologische Veränderungen zu beobachten, die lichtmikroskopisch vor allem als interstitielles bzw. perivaskuläres und intracelluläres Ödem imponieren und mit den morphologischen Veränderungen bei Herzinsuffizienz vergleichbar sind. Zur Deutung der Befunde kann angenommen werden, daß die Glykoside vor allem den Transportmechanismus von K^+ - und Na^+ -Ionen durch die Zellmembran beeinflussen. Nach Repke (1964) gilt die in den Membranen lokalisierte Transport-ATPase als spezifischer Digitalisreceptor. Ist also dieses Fermentsystem durch Digitalis blockiert, so soll die Leistungsreserve des Transportsystems für K^+ - und Na^+ -Ionen eingeschränkt sein. Dadurch kommt es schließlich zu einem Verlust der Zelle an K^+ -Ionen und einem vermehrten Einstrom von Na^+ -Ionen. In den zahlreichen Arbeiten über die Membranwirkung der Glykoside sind auch die Folgen des Kaliumausstroms bzw. des Natriumeinstroms für die Zelle untersucht worden. Kühns (1958) geht in seiner Arbeit über „Digitalis und Elektrolytkonzentrationen des Herzmuskels“ auf die Relation Digitalis und Natrium-Kaliumpumpe einerseits, Natrium-Kaliumverschiebung und Herzmuskelschädigung andererseits ein. Er stellte eine signifikante Erniedrigung der Letaldosis für Digitalis bei Kaliummangeltieren fest. Bei der Untersuchung der morphologischen Zusammenhänge fand er die engsten Beziehungen zwischen dem Grad der Schädigung und dem Ausmaß der cellulären Natriumanreicherung. Vermutlich bewirkt das perivaskuläre und interstitielle Ödem eine Mangeldurchblutung, d.h. eine Hypoxie des Herzmuskels, wie dies auch bei der Herzinsuffizienz der Fall ist. Ob hier tatsächlich der O_2 -Mangel oder der Ca^{2+} -Mangel, wie von Fleckenstein (1967) vermutet, eine entscheidende Rolle spielt, ist für unsere Betrachtungen nicht von Bedeutung. Nun haben vor allem Büchner und seine Mitarbeiter (Büchner, Onishi, 1967 und 1968; Büchner, Mölbert, Thale, 1959) sowie Poche u. Mitarb. (1969) die morphologischen Veränderungen des Herzmuskels unter Sauerstoffmangel beschrieben. Allerdings geben beide Gruppen den nach Hypoxie beschriebenen Veränderungen der Feinstruktur des Herzmuskels (Pericapilläres Ödem und Schwellung der Endothelien, Cristolyse sowie Nekrose der Muskelfasern) eine verschiedene Deutung. So sieht Büchner in der Cristolyse die primäre Ursache der hypoxischen Schäden, während Poche die Störung der Mikrozirkulation für den auslösenden Faktor hält. Abgesehen davon, daß die These Büchners sicher zu sehr vereinfacht (s. Diskussion bei Doerr, 1970, S. 397), steht auch bei den von uns beschriebenen Veränderungen der nur digitalisierten

Ratten das generalisierte pericapilläre und interstitielle Ödem im Vordergrund. Der auslösende Faktor dieses Ödems dürfte bei unseren Versuchen in der durch Digitalis induzierten intracellulären Na-Anreicherungen zu sehen sein (Repke, 1954; Kühns, 1958; Reiter, 1958). Zu der von Doerr (1970, S. 391) erörterten Frage, ob und inwieweit durch Zirkulationsstörungen hervorgerufene Läsionen morphologisch in Infarkte und kleinherdige Nekrosen unterteilt werden können, sprechen unsere Befunde an nur digitalisierten Ratten für die Existenz kleinster Parenchymnekrosen, die nur einen umschriebenen Bezirk einer Einzel-faser betreffen; es wäre außerdem denkbar, daß diese partiell homogen erscheinenden Bereiche der kontraktilen Substanz, die von anderen Autoren als Nekrose gedeutet werden (Büchner u. Onishi, 1968), durch die Na⁺-Anreicherung im Zellinnern hervorgerufen wird. Es würde sich also eher um ein „In-Lösung-Gehen“ der kontraktilen Proteine handeln, wie dies auch im Reagensglas unter bestimmten Elektrolytlösungen erfolgt. Für diese Deutung spricht auch die schnelle Reversibilität der Veränderungen bei den belasteten Ratten, bei denen „Nekrosen“ nicht vorkommen. Die Frage, ob bei unserer Versuchsanordnung eine Funktionsminderung der chronisch digitalisierten Ratten vorlag, kann nicht beantwortet werden, da im Elektrokardiogramm keine Veränderungen registriert wurden und andere Messungen, wie z.B. die energiereicher Phosphate und Orthophosphate nicht durchgeführt werden konnten. In diesem Zusammenhang ist aber die Vermehrung der Membransysteme von Interesse. Es könnte sein, daß die teilweise Blockierung der Transport-ATPase durch Digitalis eine Membranneubildung mit entsprechender Enzymausstattung auslöst, um den für die Funktion benötigten Ionentransport zu ermöglichen. Da alle für biologische Membranen erforderliche Bausteine (Lipide und Peptide) ubiquitäre Bestandteile des Grundplasmas sind, ist eine Membranbildung im Bereich des Möglichen und läßt sich auch unter physiologischen Bedingungen beobachten. In der gleichen Richtung weist auch die Membranvermehrung in den Sarkosomen in Form konzentrisch angeordneter Cristae. Als Ausdruck eines unter hoher Anforderung stehenden Enzymstoffwechsels kann man wahrscheinlich auch die vorher beschriebenen Mitochondrien mit verdichteter, osmiophiler Matrix und eng gepackten Cristae deuten. Poche und Hausamen (1965) fanden sie bei Überdosierungsversuchen mit Persantin und nannten sie „fingerabdruckartig“. Die Sarkosomenvermehrung als solche dürfte als Anpassung an ein chronisch hypoxisches Milieu gedeutet werden. Bozner und Meessen (1969) beschrieben eine Sarkosomenvermehrung bereits nach relativ kurzdauernden Schwimmversuchen.

Die chronische Applikation geringer Digitalismengen am Herzmuskel gesunder Ratten führt also zu einer Störung der Ionenpumpe, die morphologisch als Ödembildung in Erscheinung tritt. Möglicherweise konnte die Vermehrung der Membransysteme die Hypoxie noch kompensieren.

Folgt man der Vorstellung, daß die Leistungsreserve des Transportsystems für K⁺- und Na⁺-Ionen durch Gaben von Digitalis eingeschränkt wird, so sollte man erwarten, daß eine zusätzliche Belastung digitalisierter Tiere eine Zunahme morphologischer und funktioneller Störungen bewirkt. Da gerade das Gegenteil der Fall ist, müssen auch andere Möglichkeiten in Rechnung gestellt werden. So findet man bereits bei Wilbrandt (1959) den Hinweis auf die Ähnlichkeit der chemischen Struktur von Steroiden und Glykosiden. Wilbrandt nimmt an, daß

Corticosteroide eine wichtige Rolle als Vehikel für den Ionentransport durch Membranen spielen; eine These, die auch experimentell bestätigt wurde. Während Wilbrandt einen kompetitiven Antagonismus beider Substanzen vermutet, gibt es auch Hinweise auf Umkehreffekte. Die Ursachen für diesen kompetitiven Wirkungsmechanismus von Glykosiden und Corticosteroiden sind noch unklar. In diesem Zusammenhang wäre noch der Befund von Repke (1964) zu erwähnen, demzufolge die größte Digitalisspeicherung in der Nebenniere erfolgen soll. Zur Deutung unserer Befunde kann also angenommen werden, daß das Schwimmen nicht nur unmittelbar eine größere Herzleistung erforderte, sondern auch mittelbar eine Stresssituation auslöste, die wegen des Glykosid-Steroid-Antagonismus zu einer Normalisierung der morphologischen Veränderungen führt.

Literatur

- Bargmann, W., Doerr, W.: Das Herz des Menschen. Stuttgart: Thieme 1953.
- Bozner, A., Meessen, H.: Feinstruktur des Herzmuskels der Ratte nach einmaligem und wiederholtem Schwimmtraining. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* **3**, 248—269 (1969).
- Büchner, F., Mölbert, E., Thale, E.: Das submikroskopische Bild der Herzmuskelzelle nach toxischer Hemmung der Aerobiose. *Beitr. path. Anat.* **121**, 145—169 (1959).
- Onishi, S.: Frühstadien der akuten hypoxischen Veränderungen 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.
- Doerr, W.: Entzündliche Erkrankungen des Myocard. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **51**, 67—99 (1967).
- Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufes. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. III/4, S. 205—752. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
- Fleckenstein, A.: Stoffwechselprobleme bei der Myocardinsuffizienz. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **51**, 15—30 (1967).
- Hausamen, T. U., Poche, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Wirkung von Alupent auf die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 225—233 (1965).
- Kühns, K.: Digitalis- und Elektrolytkonzentrationen des Herzmuskels. In: *Herzinsuffizienz und Digitaliswirkungen*. Bad Oeynhausener Gespräche III. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- Lendle, L., Oldenburg, D.: Prüfung extracardialer Wirkungen an der digitalisunempfindlichen Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **82**, 131—139 (1917).
- Lindner, E.: Die submikroskopische Morphologie des Herzmuskels. *Z. Zellforsch.* **45**, 702—746 (1957).
- Nemetschek-Gansler, H.: Die Bedeutung der Perfusionsfixierung für die Morphologie des Zentralnervensystems. *Acta anat. (Basel)* **57**, 112—122 (1964).
- Poche, R.: Submikroskopische Beiträge zur Pathologie der Herzmuskelzelle bei Phosphorvergiftung, Hypertrophie, Atrophie und Kaliummangel. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 165—248 (1958).
- 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).
- Die kleinherdige hypoxidotische Herzmuskelnekrose. *Dtsch. med. Wschr.* **94**, 1851—1855 (1969).
- Arnold, G., Nier, H.: Die Ultrastruktur der Muskelzellen und der Blutcapillaren des isolierten Rattenherzens nach diffuser Ischämie und Hyperkapnie. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **346**, 239—268 (1969).

- Poche, R., Hausamen, T. U.: 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).
- Reiter, M.: Wirkung von Strophantin auf Kontraktionskraft und Sauerstoffverbrauch des Herzstreifens der Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac.* **233**, 271—279 (1958).
- Repke, K.: Über den biochemischen Wirkungsmodus des Digitalis. *Klin. Wschr.* **42**, 157—165 (1964).
- Wilbrandt, W.: Die Bedeutung der Corticosteroide für den Ionentransport. *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 363—367 (1959).

Prof. Dr. Hedi Nemetschek-Gansler
Institut für Allgemeine Pathologie
und Pathologische Anatomie
D-6900 Heidelberg, Berliner Str. 5