

## Capillareinengung bei anoxisch und ischämisch bedingtem Anstieg des Coronarwiderstandes im Meerschweinchenherzen

M. F. BAGHIRZADE, U. KIRSCH und U. HAUSCHILD

Pathologisches Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. G. Seifert)  
und Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie (Direktor: Prof. Dr. G. Rodewald)  
der Chirurgischen Universitätsklinik Hamburg

Eingegangen am 29. Juli 1970

### Obstruction of Capillaries in the Guinea Pig Heart Associated with Increased Coronary Resistance Following Anoxia and Ischemia

*Summary.* Isolated guinea pig hearts kept under normothermic conditions were perfused with donor blood via an aortic canule after periods of ischemia of 45, 60 and 75 minutes. Coronary flow and coronary resistance were measured in similar hearts receiving anoxic perfusion immediately after inflow occlusion. Following ischemic arrest, mechanic heart action during reperfusion was limited to cases displaying satisfactory coronary blood flow. During anoxic perfusion, coronary resistance rises within the same period of time in which the hearts begin to contract, indicating the onset of rigor. Vital staining showed that during this period myocardial perfusion is obstructed in increasing regions of the heart, especially in the inner left ventricular layers. Fixation by perfusion reveals that in the obstructed regions, the capillary lumina of anoxic and ischemic hearts remain collapsed, even when increased pressure is applied. The difference from capillary behaviour of normal tissue is striking. The failure of capillaries to distend appears to be due to the focal onset of rigor and to myocardial edema. The findings suggest that seemingly normal heart action following ischemic arrest does not necessarily imply full recovery of the myocardium.

*Zusammenfassung.* Bei isolierten Meerschweinchenherzen führte die Reperfusion mit Spenderblut nach Ischämiezeiten von 45, 60 und 75 min zu mechanischen Herzaktionen nur in solchen Fällen, bei denen auch ein guter Coronarfluß nachweisbar war. Bei anoxischer Perfusion stieg der Coronarwiderstand im gleichen Zeitraum, in dem sich die Herzkammern unter Ausbildung der Totenstarre verkleinern. Ein hiermit gleichzeitig auftretender Perfusionsblock, besonders der linken Kammerinnenschicht, ließ sich durch Farbstoffperfusion darstellen. In den nicht perfundierbaren Kammerabschnitten anoxisch oder ischämisch geschädigter Herzen sind die Capillarlichtungen trotz Reperfusion und Perfusionsfixation mit erhöhtem Druck nicht entfaltet. Dieser Befund wird als Substrat des Perfusionshindernisses und des Widerstandanstieges angesehen und auf das hypoxische Gewebsödem sowie auf die mit Muskelkontraktion einhergehende, beginnende Totenstarre zurückgeführt. Die irreversible Schädigung tritt zunächst herdförmig auf, so daß die Wiederaufnahme mechanischer Aktivität nicht mit einer vollständigen Restitution des Gewebes gleichzusetzen ist.

Perfundiert man ischämisch oder hypoxisch geschädigte Herzen mit Farbstofflösungen, so läßt sich beobachten, daß größere Myokardbezirke, besonders die Innenschicht der linken Kammer, von der Perfusion ausgeschlossen werden (Schütz, 1956; Salisbury u. Mitarb., 1963). Die Perfundierbarkeit des Myokard ist jedoch Voraussetzung für die Wiederbelebbarkeit nach Ischämie. Kenntnisse über die zeitliche Entstehung und über das morphologische Substrat der Per-

fusionsstörungen sind daher von praktischer Bedeutung, insbesondere auch im Hinblick auf die Ischämietoleranz bei operativen Eingriffen am Herzen. In der Annahme, daß Zusammenhänge zwischen dem Coronarwiderstand, den erwähnten Perfusionsstörungen und der sich entwickelnden Totenstarre (ischämische Kontraktur) bestehen, wurden Untersuchungen an anoxisch perfundierten, ischämischen und postischämisch reperfundierten Meerschweinchenherzen durchgeführt. Da nach den Untersuchungen von Bretschneider (1967) und Kübler (1969) unter vergleichbaren Bedingungen die myokardiale Komponente des Coronarwiderstandes ansteigt, wurde dem Verhalten der Capillarlichtungen besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

### Material und Methodik

33 unausgelesene bunte Meerschweinchen, bis auf zwei Ausnahmen Weibchen, mit einem Gewicht von 370—900 g (Durchschnitt 530 g) wurden in Urethan-Narkose (1,5 g/kg i. p. als 25%ige wäßrige Lösung) tracheotomiert und beatmet.

#### *I. Vitale Perfusionsfixation in situ*

Bei 3 Tieren wurden die Herzen von der Aorta aus nach Abtrennen der Herzhoren in situ 15—20 sec lang unter einem Überdruck von 100 cm H<sub>2</sub>O mit oxygeniertem Periston® durchspült und sofort danach 5—10 min lang mit 10%igem, gepuffertem isotonischen Formalin perfusionsfixiert.

#### *II. Perfusionsfixation nach Ischämie, nach anoxischer Perfusion und nach post-ischämischer Reperfusion*

Bei den restlichen 31 Tieren wurde nach Eröffnung des Thorax und Injektion von 1000 IE Liquemin® die V. azygos und — wenn erforderlich — die V. hemiazygos unterbunden und durch Ligatur beider Hohlvenen eine sog. inflow occlusion herbeigeführt. Die von diesem Augenblick an verstrichene Zeit galt als Ischämiezeit. Nach Unterbindung und Durchtrennung der Lungenwurzeln wurde das Herz unter Ringerlösung von 37° C gebracht. Aorta und Truncus pulmonalis wurden über je eine Kanüle gestreift. Sodann wurde das Präparat in Ringerlösung bei 37° C inkubiert. Bis zu diesem Augenblick betrug die Ischämiezeit 8 bis maximal 11 min.

a) *Perfusionsfixation nach 60 min Ischämie.* 6 Herzen wurden nach einer Gesamt-Ischämiezeit von 60 min mit Periston® gespült und sofort danach perfusionsfixiert.

b) *Anoxische Perfusion.* 8 Herzen wurden sofort über die Aortenkanüle mit konstantem Fluß von 1—2 ml/min perfundiert (Perfusor Braun). Der Perfusionsdruck wurde mit einem Statham-Element gemessen. Obwohl versucht wurde, das Perfusat mit N<sub>2</sub> zu desoxygenieren, muß angenommen werden, daß beim Umfüllen und während des Durchflusses durch den Siliconschlauch der Apparaturen O<sub>2</sub> aufgenommen wurde. Wahrscheinlich enthielt also das Perfusat gelösten Sauerstoff. Das Perfusat bestand in 7 Fällen aus einer plegischen Lösung und enthielt K<sup>+</sup> (100 mVal/l), Mg<sup>++</sup> (110 mVal/l als Mg-d,l-Aspartat), Cl<sup>-</sup> (100 mVal/l) und 4,5% Sorbit, einige Tropfen Trispuffer wurden zugesetzt. Im achten Fall (Nr. 171) wurde als Perfusat Ringerlösung verwendet. Bei 6 dieser Herzen wurde zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Eintritt der anoxischen Widerstandserhöhung dem Perfusat Evans-blue Farbstoff zugesetzt (s. Tabelle 1).

c) *Reperfusion nach Ischämie.* 17 Herzen wurden nach Ischämiezeiten von 45 min (2mal), 60 min (12mal) und 75 min (3mal) von den Halsgefäßen eines Spendertiers aus (Urethan-Narkose, Spontanatmung, T rect. 38° C) 60 min lang reperfundiert. Anschließend erfolgte Spülung mit Periston® und Perfusionsfixation mit 10% Formalin bei einem Überdruck von 100 cm H<sub>2</sub>O wie bei den Kontrolltieren.

Alle Herzen wurden sofort in Formalin nachfixiert und lichtmikroskopisch untersucht (Paraffineinbettung, Färbungen: Hämatoxylin-Eosin, PAS, Gomori, Azan, Goldner).

Tabelle 1. *Anoxische Perfusion. Farbstoffperfusion nach Erhöhung des Coronarwiderstandes*

Vers. Nr.	Wider- stand (mm Hg · min/ml)	Fluß (ml/min)	Wid.	An-	Ergebnis der Farbstoffperfusion
			Anst.	färbung	
			(min n. inflow ocel.)		
162	13	2	13	—	—
163	8	1 + 2	13	—	—
168	8	2	—	10	Vollst. Färbung ungleicher Intensität
166	6	1	14	24	Helle Flecken in der li. Kammer, Pap.-Muskeln ungefärbt
167	10	1	14	34	Li. Kammer weitgehend ungefärbt
164	8	1	19	69	Li. Kammer stellenweise angefärbt
165	18	1	16	76	Li. Kammer praktisch ungefärbt
171	6	2	29	74	Li. Kammer nur außen gefärbt

## Ergebnisse

### I. Makroskopische Befunde

#### 1. Vitale Perfusionsfixation

Die 3 in situ perfusionsfixierten Herzen kamen unmittelbar nach Beginn der Durchströmung mit Formalin zum Stillstand. Die Herzen waren völlig blutfrei und gleichmäßig fixiert.

#### 2.

a) *Perfusionsfixation nach 60 min Ischämie.* Alle 6 Herzen zeigten einen nur geringen Perfusionsfluß. Während die rechte Kammer und die Außenschichten der linken Kammer gut fixiert waren, erschien die Fixierung der linken Kammerinnenschicht und der Papillarmuskel ungenügend.

b) *Anoxische Perfusion.* Die wesentlichen Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Zu Beginn der Perfusion bestand bei allen 8 Herzen ein niedriger Strömungswiderstand von durchschnittlich 10 mm Hg · min · ml<sup>-1</sup> (Maximum 18, Minimum 6) für das Gesamtsystem. Der Widerstand blieb einige Minuten konstant oder fiel nach 2—3 min auf einen konstanten Wert ab, wahrscheinlich nicht nur wegen zunehmender Relaxation, sondern auch wegen Auswaschens des höher viskösen Blutes. Bei Verwendung der plegischen Lösung (Tabelle 1, Nr. 162—168) begann der Perfusionswiderstand 13—19 min (im Mittel 15,3 min) nach Beginn der Ischämie plötzlich zu steigen und erreichte in 20—40 min Werte um 100 mm Hg · min · ml<sup>-1</sup>. Gleichzeitig verkleinerte sich zunächst der linke Ventrikel, dann das gesamte Herz. Das mit Ringerlösung perfundierte Herz (Tabelle 1, Nr. 171) schlug zunächst weiter, wobei der Perfusionswiderstand im systolischen Rhythmus stieg und fiel. Erst nach 29 min begann hier der Coronarwiderstand nach Sistieren der sichtbaren Kontraktionen zu steigen.

Die Perfusionsanfärbung mit Evan's blue wurde in einem Fall (Nr. 168) sofort nach der Stabilisierung des Widerstandes durchgeführt und in den übrigen fünf

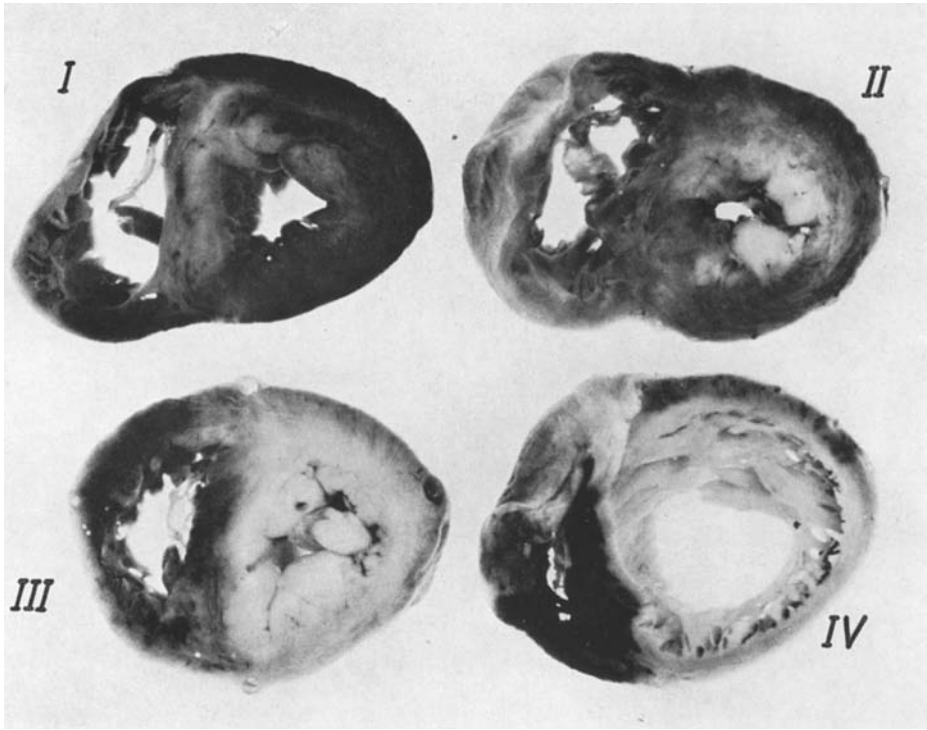


Abb. 1. Ventrikelquerschnitte 4 anoxisch perfundierter Meerschweinchenherzen mit erhöhtem Coronarwiderstand. Bei (I) Farbstoffperfusion sofort nach Beginn des Widerstandanstiegs, bei (II), (III) und (IV) jeweils 10, 20 und 60 min danach. Zunehmende Perfusions-Aussparung besonders der linken Kammer

Fällen jeweils 10, 20, 45, 50 und 60 min nach Beginn des Widerstandanstiegs. Es fand sich eine mit der verstrichenen Zeit zunehmende Aussparung der linken Kammer von der Perfusion (Abb. 1), beginnend an den Papillarmuskelansätzen und in der Innenschicht. 60 min nach Beginn des Widerstandanstiegs (Nr. 165) wurde der linke Ventrikel nicht mehr perfundiert; er hatte inzwischen dem hohen Perfusionsdruck nachgegeben.

c) *Reperfusion nach Ischämie.* Die beiden für 45 min ischämischen Herzen (Tabelle 3, Nr. 68 und 69) zeigten sofort nach Beginn der Reperfusion mit Spenderblut mechanische Aktivität und nach 3 bzw. 3,5 min normalen Sinusrhythmus. Sie überlebten 60 min und arbeiteten mechanisch, soweit äußerlich beurteilbar, einwandfrei. Der Coronarfluß betrug während dieser Zeit 2 ml/min (bubbleflow-Technik). Von den 12 Herzen mit einer Ischämiezeit von 60 min zeigten 9 nach Beginn der Reperfusion mechanische Aktionen und Sinusrhythmus. Auch hier lag der Coronarfluß in der erwähnten Größenordnung von 2 ml/min. Bei 2 der 3 mechanisch nicht wiederbelebbareren Herzen, von denen eines (Nr. 73) auch keine elektrischen Lebenszeichen entwickelte, war kein Coronarfluß meßbar; beim dritten (Nr. 86) lag der Fluß unter 0,5 ml/min. Von den 3 Herzen mit einer

Ischämiezeit von 75 min schlug eines kräftig (Nr. 82) und hatte einen guten Coronarfluß, ein zweites (Nr. 96) zeigte kaum mechanische Aktionen bei sehr spät einsetzendem Sinusrhythmus und minimalem Coronarfluß; das dritte (Nr. 95) zeigte weder mechanische noch elektrische Lebenszeichen und einen nicht meßbaren Coronarfluß.

Nach den wenig strengen Maßstäben dieser Versuche waren also über 50% der Meerschweinchenherzen nach 60 min Ischämie durch Reperfusion mit Spenderblut wiederbelebbar. Sämtliche wiederbelebbareren Herzen hatten im Gegensatz zu den nicht wiederbelebbareren einen guten Coronarfluß.

Allen nicht oder schlecht wiederbelebbareren Herzen gemeinsam war eine ungenügende Perfusionsfixation der linken Kammerinnenschicht, die den Befunden bei der Farbstoffperfusion entsprach.

## *II. Mikroskopische Befunde*

Als verhältnismäßig leicht objektivierbare histologische Kriterien erwiesen sich der Entfaltungszustand der Capillaren sowie das Vorhandensein oder Fehlen eines Zellödems.

Bei der Perfusionsfixation treten die Capillarlichtungen im histologischen Schnitt sehr viel deutlicher in Erscheinung als bei der üblichen Immersionsfixation. Die Perfusionsfixation lebensfrischer Meerschweinchenherzen unter einem überhöhten Druck von 100 cm H<sub>2</sub>O führte zu einer maximalen Entfaltung der Capillarlichtungen, so daß — besonders auf Querschnitten — der Eindruck einer Schwammstruktur des Myokard entsteht (Abb. 2a). Die Capillaren erscheinen dabei als annähernd kreisrunde, optisch leere Gebilde mit sichelförmig an den Rand gepreßten Endothelzellen und flachen Endothelkernen. Dieses Bild lebensfrisch perfusionsfixierter Capillaren war bei allen drei in situ fixierten Herzen in allen Wandanteilen beider Kammern gleichmäßig ausgebildet und wurde als Entfaltungsgrad „2“ der Capillaren bewertet. Ausgehend von dieser Vergleichsbasis, konnten bei den übrigen Herzen Capillaren mit nicht erkennbarer Lichtung als Entfaltungsgrad „0“ (Abb. 2b) und solche mit spaltförmigen oder engen Lichtungen, deren Durchmesser den der Endothelkerne kaum übertrifft, als Entfaltungsgrad „1“ abgegrenzt werden. Diese Einteilung ist eine nur grobquantitative und basiert auf dem Verhalten der Gesamtzahl der Capillaren in größeren Gewebekomplexen, z. B. in der linken Kammer im Vergleich zur rechten, oder in den Innenschichten im Vergleich zu den Außenschichten der linken Kammer. In Übergangszonen oder bei uncharakteristischem Verhalten der Capillaren sind subjektive Fehler bei der Beurteilung der Grade 0 und 1 möglich. Der Entfaltungsgrad 2 ist jedoch immer einwandfrei erkennbar.

Zusätzlich zu den genannten Kriterien wurde auch versucht, zu Aussagen über den Kontraktionszustand der Herzmuskelzellen zu gelangen. Obwohl unter Oelimmersion sowohl bei den ischämischen als auch bei den anoxisch perfundierten Tieren in Übereinstimmung mit den makroskopischen Befunden zahlreiche kontrahierte Zellen und Zellgruppen auffielen, wurde wegen des insgesamt sehr ungleichmäßigen Bildes der Querstreifung und der methodischen Ungenauigkeit vorläufig auf eine quantitative Auswertung verzichtet. Diese wäre zweckgerechter polarisations- oder elektronenoptisch durchzuführen.

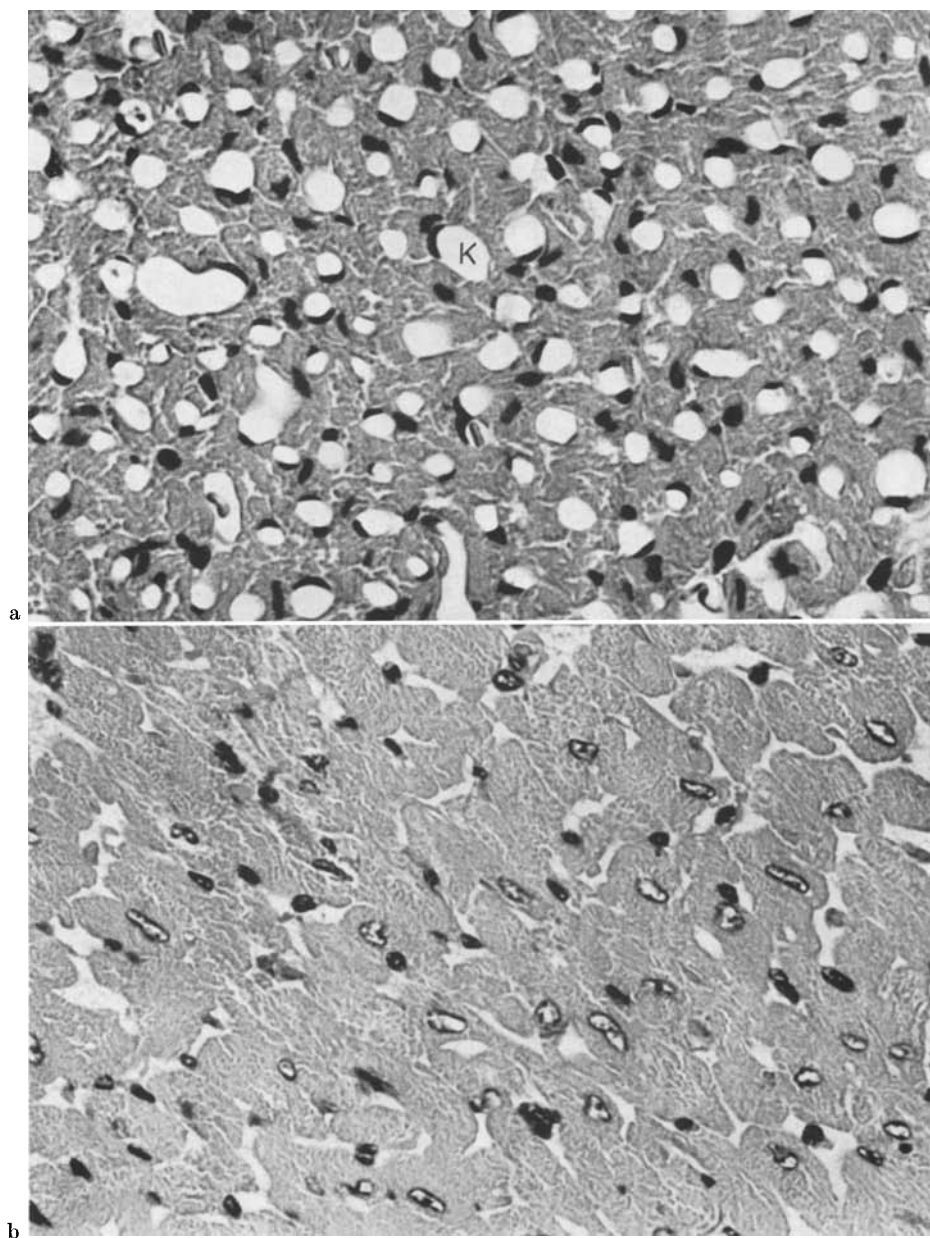


Abb. 2. a Normales Meerschweinchenherz. Perfusionsfixation in situ. Capillaren (*K*) voll entfaltet. b Meerschweinchenherz nach 60 min Ischämie. Capillaren trotz Perfusionsfixation unter erhöhtem Druck nicht entfaltet. Schwellung und Kernödem der Herzmuskelzellen. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 650fach

Tabelle 2. *Perfusionsfixierung vitaler und für 60 min ischämischer Herzen*

Vers. Nr.	Ischämie (min)	Faser- schwel- lung	Kern- ödem	Capillaren		
				li. innen	li. außen	re.Ventr.
97	0	—	—	2	2	2
98	0	—	—	2	2	2
100	0	—	—	2	2	2
87	60	+	+	0	0—1	1—2
88	60	+	+	0—1	1	1—2
89	60	(+)	(+)	0—1	1—2	1—2
90	60	+	+	0—1	1	1—2
91	60	+	+	0—1	1	1—2
92	60	+	+	0—1	1—2	2

Die histologischen Befunde der 3 vital perfusionsfixierten und der 5 nach 60 min Ischämie perfusionsfixierten Herzen sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt. Während die vitalen Herzen erwartungsgemäß ein unauffälliges Zellbild und maximal entfaltete Capillaren aufweisen (Abb. 2a), zeigen die ischämischen Herzen in allen Fällen ein Faser- und Kernödem sowie Capillareinengungen (Abb. 2b). Die Capillaren sind besonders in der Innenschicht der linken Kammer verschlossen oder sehr eng, in der Außenschicht der linken Kammer und in der rechten Kammer dagegen teils eng, teils maximal entfaltet. Die Verschlüsse treten stellenweise ausgesprochen herdförmig auf (Abb. 3), an anderen Stellen bestehen, wie bereits erwähnt, uncharakteristische Übergangszonen zwischen engen und weiten Capillaren. Zahlreiche Capillaren enthalten Erythrocytensäulen, ein Zeichen, daß hier die Spülung mit Periston nicht wirksam war.

Auch bei den nach Anoxie mit Evan's blue perfundierten und anschließend perfusionsfixierten Herzen (Tabelle 1) fanden sich bevorzugt in der linken Kammer, insbesondere in deren Innenschicht, ausgedehnte Myokardbezirke mit vollständig verschlossenen oder nur sehr engen Capillaren. In 4 Fällen (Nr. 167, 171, 164 und 165), bei denen der Farbstoff jeweils 20, 45, 50 und 60 min nach Eintritt der Coronarwiderstandserhöhung perfundiert wurde, konnten einwandfreie Übereinstimmungen zwischen makroskopisch nicht-angefärbten hellen Bezirken und verschlossenen oder stark eingengten Capillaren nachgewiesen werden. Manche „helle“ Bezirke entsprachen allerdings frischen Mikroblutungen. Bei den beiden sofort bzw. 10 min nach der Widerstandserhöhung perfundierten Herzen (Nr. 168 und 166) fehlte dagegen die Übereinstimmung insofern, als trotz fast vollständiger Anfärbung beider Kammern die Capillaren ebenso wie bei den später perfundierten Herzen überall eingengt erschienen. Möglicherweise wurde der einengende Mechanismus erst nach erfolgtem Farbstoff-Durchstrom wirksam.

Die Ergebnisse der nach vorausgegangener Ischämie reperfundierten Herzen sind in der Tabelle 3 dargestellt. In der Gruppe mit 60 min Ischämie ist kein wesentlicher Unterschied im Verhalten der Capillaren gegenüber den nicht reperfundierten Herzen feststellbar, die nach 60 min Ischämie perfusionsfixiert

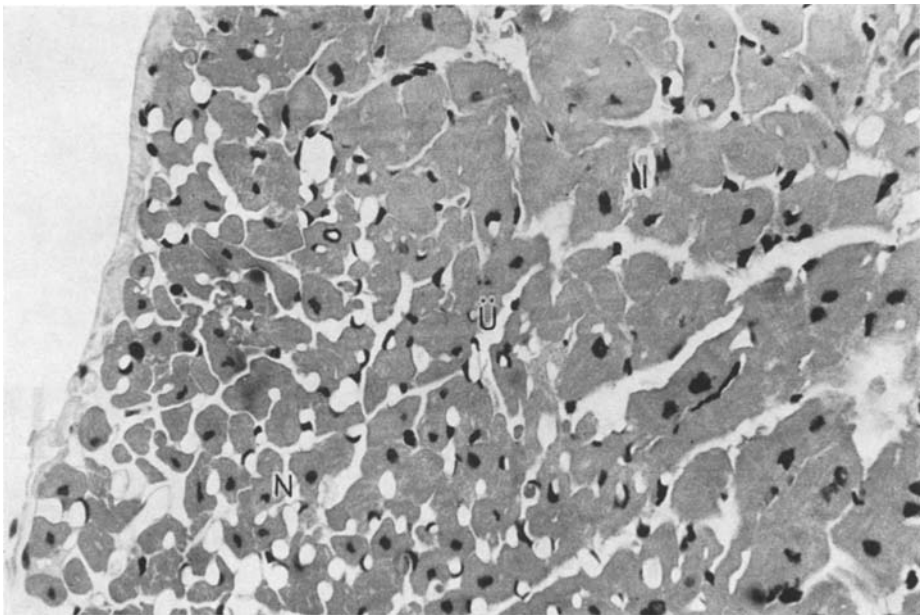


Abb. 3. Meerschweinchenherz nach 60 min Ischämie und 60 min post-ischämischer Reperfusion mit Spenderblut. Rechts oben ischämisch geschädigter Bezirk (I) mit überwiegend verschlossenen Capillaren, links unten gut erhaltener Bezirk (N) mit voll entfalteten Capillaren. Schmale, diagonal verlaufende Übergangszone (Ü). Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 400fach

Tabelle 3. 60 min Reperfusion nach Ischämie von 45, 60 und 75 min

Versuch Nr.	Ischämie (min)	Sinus- rhythmus nach (min)	Mech. Akt.	Faser- schwel- lung	Kern- ödem	Capillaren		
						li. innen	li. außen	re. Ventr.
68	45	3,5	+	(+)	—	0—1	1	2
69	45	3,0	+	(+)	—	0—2	1—2	2
70	60	—	0	+	+	0	0—1	2
72	60	4,5	+	—	—	0—1	1—2	2
73	60	—	0	+	+	0—1	1	1—2
74	60	3,5	+	(+)	—	1—2	1—2	2
76	60	5,0	+	+	+	1	1	1—2
77	60	14	+	++	+	0	0—1	2
78	60	5,0	+	+	—	0—1	1—2	1—2
80	60	5,0	+	+	—	0—1	1—2	1—2
84	60	4,0	+	—	—	1—2	1—2	1—2
85	60	7,0	+	—	—	1—2	1—2	1—2
86	60	8,0	0	+	+	0	0—1	1
94	60	5,0	+	—	—	2	2	2
82	75	5,5	+	(+)	—	0	1—2	1—2
95	75	—	0	+	+	0—1	0—1	1
96	75	18,5	(+)	+	+	0—1	1—2	1—2



wurden. Das gleiche gilt für die reperfundierten Tiere mit 45 oder 75 min Ischämie. Lediglich die Faserschwellung und das Kernödem scheinen etwas zurückzutreten. In der Tabelle nicht wiedergegeben ist das bei den reperfundierten Tieren wechselhaftere Verhalten der Capillarlichtungen innerhalb gleicher Herzen, insbesondere auch in der wie üblich von Verschlüssen stärker betroffenen Innenschicht der linken Kammer. Auch das Zellödem ist hier herdförmig unterschiedlich stark ausgeprägt, wobei die Grenze zur Nekrobiose wie immer sehr schwierig zu bestimmen ist. Bei 2 Tieren mit 60 bzw. 75 min Ischämie (Nr. 73 und 96) wurden umschriebene Bezirke der linken Kammerinnenschicht, in denen keine Capillarlichtungen erkennbar waren, aufgrund der Sarkoplasmabeschaffenheit und mangelnder Kernfärbbarkeit als sichere Nekrobiosen klassifiziert. Ein Kausalzusammenhang mit dem Versuch kann angenommen, jedoch nicht bewiesen werden.

Unter Berücksichtigung der Aussagefähigkeit der angewandten Methode lassen sich die histologischen Ergebnisse dahingehend zusammenfassen, daß sowohl nach 60 min Ischämie als auch nach anoxischer Perfusion Capillarverschlüsse und Capillareinengungen in Verbindung mit einer ödematösen Schwellung der Herzmuskelzellen auftreten. Die ischämisch bedingten Veränderungen werden durch Reperfusion mit Blut nicht wesentlich beeinflusst. Die Capillareinengungen und -verschlüsse zeigen häufig einen herdförmigen Charakter. Am stärksten betroffen ist regelmäßig die Innenschicht der linken Kammer, am wenigsten die gesamte rechte Kammer. Inwieweit Verkürzungen der Herzmuskelzellen ursächlich an diesen Vorgängen beteiligt sind, konnte bei der angewandten lichtmikroskopischen Methode nicht sicher beurteilt werden.

### Diskussion

Nach einem ischämischen Herzstillstand von 60 min führte die Reperfusion mit Spenderblut bei 9 von 12 normotherm inkubierten Meerschweinchenherzen zur Wiederaufnahme elektrischer und mechanischer Aktivität, ebenso bei 2 Herzen nach 45 min Stillstand und bei einem von 3 Herzen nach 75 min Stillstand. Die 12 wiederbelebten Herzen hatten einen wesentlich höheren Coronarfluß als die 5 nicht wiederbelebten, bei denen er nicht oder kaum meßbar war und sich auch durch den Versuch längerer Reperfusion nicht verbessern ließ. Gegen methodische Fehler spricht die bei den anoxisch perfundierten Herzen gemachte Beobachtung, daß der Coronarwiderstand innerhalb eines gewissen Zeitraums, in dem unter den gleichen Versuchsbedingungen auch die Totenstarre einsetzt (Kirsch, 1970), ansteigt. Die Drosselung des Coronarflusses geht offensichtlich mit einem Perfusionsblock in zunehmend größer werdenden Myokardabschnitten einher. Dies ließ sich durch Farbstoffperfusion überzeugend darstellen (Abb. 1). Im Zusammenhang betrachtet, sprechen diese Beobachtungen für wechselseitige Beziehungen zwischen Coronarwiderstand, Perfusionsfähigkeit und Beginn der Totenstarre. Der ansteigende Coronarwiderstand wird dadurch zu einem wichtigen Parameter für die Beurteilung der Ischämietoleranz bzw. für die Grenze der vollständigen Wiederbelebbarkeit ischämisch stillgelegter Herzen.

In gewisser Hinsicht einschränkend muß hier auf frühere Befunde hingewiesen werden (Kirsch, 1970), nach denen bei Meerschweinchenherzen unter den hier

gegebenen Bedingungen die Totenstarre regelmäßig innerhalb von 50 min in Form einer registrierbaren Kammerverkürzung einsetzt. Demnach müssen sich auch die 13 mechanisch wiederbelebbaren Herzen bereits im Stadium beginnender Totenstarre — mit entsprechenden Faserverkürzungen — befunden haben. Dies läßt nur den Schluß zu, daß entweder die sog. Totenstarre — zumindest in den Anfangsstadien — in einem Teil der Fälle durch Reperfusion mit Spenderblut reversibel ist, was unwahrscheinlich ist, oder aber daß sie als disseminierter Prozeß mit großer zeitlicher Streuung fortschreitet, ähnlich wie es Mangold (1920) bereits vor Jahrzehnten auf rein theoretischer Basis formuliert hat. In letzterem Falle wäre die Wiederbelebung der 13 Herzen eine nur unvollständige, und irreversible Herdläsionen wären zu erwarten. In diesem Punkt stößt die histologische Auswertung des Materials auf die bei der kurzen Überlebenszeit übliche Schwierigkeit in der Abgrenzung reversibler Zellschäden gegen echte Nekrobiosen. Für ein zeitlich und örtlich disseminierte Fortschreiten der Totenstarre sprechen jedoch der herdförmige Charakter des Perfusionsblockes (Abb. 3) im anoxisch geschädigten Herzmuskel und die Tatsache, daß die nach 60 min Ischämie gefundenen Veränderungen durch die Reperfusion nicht beeinflußt werden konnten (Tabelle 3).

Im Zusammenhang mit dem hypoxisch ausgelösten Widerstandsanstieg, der auf einer Erhöhung der myokardialen Komponente des Coronarwiderstandes beruht (Bretschneider, 1967; Kübler, 1969), und unter Berücksichtigung des nach Anoxie beobachteten herdförmigen Perfusionsblockes, erscheinen die lichtmikroskopisch an den Capillaren erhobenen Befunde besonders aufschlußreich. Sowohl in den ischämischen als auch in den anoxisch geschädigten Herzen traten herdförmige, zum Teil größere Myokardabschnitte einbeziehende Capillareinengungen auf, wobei in Übereinstimmung mit den Farbstoff-Perfusionsergebnissen die Innenschicht der linken Kammer regelmäßig am stärksten betroffen ist (Abb. 2a und b). Dieser Befund zeigt Parallelen mit der bekannten Anfälligkeit der linken Kammerinnenschicht für hypoxische Läsionen (Büchner, 1965). Inwieweit auch hier Druck- und Spannungsverhältnisse in der Kammerwand (Müller, 1962; Schütz, 1956; Doerr, 1970) eine Rolle spielen, bedürfte einer weiteren Abklärung. Die Capillarlichtungen der rechten Kammer erwiesen sich dagegen als kaum verändert.

Das charakteristische Verhalten der Capillarlichtungen unter den geschilderten Bedingungen kann bei der üblichen Immersionsfixierung schlaffer Herzen, die die Möglichkeit haben auszubluten — ein vitaler Herzmuskel enthält etwa 15–22% Blut (Hirche und Lochner, 1962) — nicht in Erscheinung treten. Erst die hier angewandte Perfusionsfixierung deckt Unterschiede im Entfaltungsgrad der Capillaren auf.

Eine Teilursache der beobachteten Capillareinengung ist wahrscheinlich die ödematöse Schwellung des Gewebes (Gehl, 1965; Bretschneider, 1967, Abb. 2b). Grundsätzlich muß jedoch auch die Möglichkeit einer Capillareinengung durch die Kontraktur totenstarrer Herzen (Kirsch, 1970) erwogen werden. Theoretisch müßte die ischämisch bedingte Kontraktur ebenso wie die physiologische Systole (Puff, 1960; Bretschneider, 1967) zu einer Kompression des Capillarbettes führen. Für einen solchen Mechanismus sprechen vor allem die oben erwähnten Korrelationen zwischen Coronarwiderstand, Perfusionsfähigkeit und Wiederbelebbarkeit der Herzen. Auch der Befund, daß die Capillaren der rechten Kammer kaum

eingengt werden, stützt diese Annahme; denn abgesehen von ihrer geringeren Wandstärke und loseren Textur setzt die ischämische Kontraktion der rechten Kammer bei der hier angewandten Versuchsanordnung regelmäßig wesentlich später ein als die der linken. Möglicherweise spielt hierbei die unterschiedliche Substrat- und Fermentausrüstung der Kammern (Jedeikin, 1964) eine Rolle.

Die zur Diskussion gestellte These, daß Capillareinengungen als Substrat eines Perfusionshindernisses die Wiederbelebbarkeit ischämisch stillgelegter Herzen beeinflussen, ergibt Berührungspunkte zu der aus anderen Befunden abgeleiteten Theorie eines mangelhaften Spüleffekts im hypoxisch geschädigten Gewebe (Hausamen und Poche, 1965; Poche, 1965; Poche u. Mitarb., 1967, 1969; Meessen, 1967), stellt jedoch die unmittelbare Schädigung der Herzmuskelzelle (Büchner und Onishi, 1967, 1968; Mölbert, 1968) zeitlich und ursächlich in den Vordergrund. Geht man davon aus, daß infolge dieser Schädigung zunächst nur wenige Zellen in Kontraktur gehen, dann erscheint es denkbar, daß durch Schwellung und Kontraktur eng benachbarter Zellen auch zu noch intakten Zellen gehörende Capillaren verlegt und auf diese Weise Mikrozirkulationsstörungen in vitalem Gewebe verursacht werden. Ein gewisser Prozentsatz gleichmäßig verteilter Herde dieser Art — z. B. als Folge einer Coronarinsuffizienz — würde genügen, um die Mikrozirkulation in den betroffenen Wandabschnitten soweit zu beeinträchtigen, daß mechanische Insuffizienz, Rhythmusstörungen und disseminierte Nekrosen mit entsprechendem Narbenmuster (Büchner, 1932; Büchner und Weyland, 1968) die Folge wären.

### Literatur

- Bretschneider, H. J.: Akute Probleme der Koronardurchblutung und des Myokardstoffwechsels. Regensburger Jb. ärztl. Fortbildung **15**, 1—27 (1967).
- Büchner, F.: Die Rolle des Herzmuskels bei der Angina pectoris. Beitr. path. Anat. **89**, 644—667 (1932).
- Der Herzinfarkt. In: Spezielle Pathologie, 4. Aufl., S. 34. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1965.
- Onishi, S.: Die akute hypoxische Herzinsuffizienz an der Ratte. Verh. dtsch. Ges. Path. **51**, 139—145 (1967).
- — Der Herzmuskel bei akuter Coronarinsuffizienz im elektronenmikroskopischen Bild. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1968.
- Weyland, R.: Die Insuffizienz des hypertrophierten Herzmuskels im Lichte seiner Narbenbilder. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1968.
- Doerr, W.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufs. In: Handbuch allgemeiner Pathologie, Bd. III/4, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
- Gehl, H.: Experimentelle Untersuchungen zur Bestimmung der Dauer eines gut reversiblen Herzstillstandes bei selektiver tiefer Hypothermie durch intermittierende Koronarperfusion. Z. ges. exp. Med. **139**, 663—712 (1965).
- Hausamen, T. U., Poche, R.: Die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte nach einmaligen und wiederholten Unterdruckversuchen. Virchows Arch. path. Anat. **339**, 212—224 (1965).
- Hirche, H., Lochner, W.: Messung der Durchblutung und der Blutfüllung des koronaren Gefäßbettes mit der Teststoffinjektionsmethode am narkotisierten Hund bei geschlossenem Thorax. Pflügers Arch. **274**, 624—632 (1962).
- Jedeikin, L. A.: Regional distribution of glycogen and phosphorylase in the ventricles of the heart. Circulat. Res. **14**, 202—211 (1964).
- Kirsch, U.: Untersuchungen zum Eintritt der Totenstarre an ischämischen Meerschweinchenherzen in Normothermie. Der Einfluß von Procain, Kalium und Magnesium. Arzneimittel-Forsch. **20**, 1071—1074 (1970).

- Kübler, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Myokardstoffwechsel im Angina-pectoris-Anfall und beim Herzinfarkt. *Bibl. cardiol.* (Basel) No 22 (1969).
- Mangold, E.: Über den feineren Mechanismus der Totenstarre und die Erregbarkeit des totenstarren Muskels. *Pflügers Arch.* **182**, 205—214 (1920).
- Meessen, H.: Morphologische Grundlagen der akuten und der chronischen Myokardinsuffizienz. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **51**, 31—64 (1967).
- Mölbart, E.: 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.
- Müller, A.: Physiologie des Coronarkreislaufs. *Kardiologica* (Basel) **40**, 62—76 (1962).
- Poche, R.: Über die Bedeutung der Blutkapillaren für die herdförmige Anordnung von sog. hypoxischen Herzmuskelveränderungen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **49**, 219—223 (1965).
- Arnold, G., Rembarz, W., Nier, H.: Über den Einfluß des Sauerstoffmangels auf die Feinstruktur des Herzmuskels im stillgelegten und im leerschlagenden isolierten Herzen der Ratte. *Beitr. path. Anat.* **136**, 58—95 (1967).
- Niehr, H.: Die Ultrastruktur der Muskelzellen und der Blutcapillaren des isolierten Rattenherzen nach diffuser Ischämie und Hyperkapnie. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **346**, 239—268 (1969).
- Puff, A.: Die funktionelle Bedeutung des elastisch-muskulären Systems in den Kranzarterien. *Gegenbaurs morph. Jb.* **100**, 546—558 (1960).
- Salisbury, P. F., Cross, C. E., Rieben, P. A.: Acute ischemia of inner layers of ventricular wall. *Amer. Heart J.* **66**, 650—658 (1963).
- Schütz, E.: Über den Einfluß des intraventrikulären systolischen Druckes auf die Koronardurchblutung. *Z. Kreisl.-Forsch.* **45**, 708—712 (1956).

Dr. med. M. F. Baghirzade  
Pathologisches Institut der Universität  
D-2000 Hamburg 20, Martinistraße 52