

## Capillarkompression als Ischämiefolge

### Elektronenoptische Untersuchungen an Papillarmuskeln des Menschen und des Meerschweinchens

ULRICH HAUSCHILD, MOSTAFA F. BAGHIRZADE und ULRICH KIRSCH

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

#### Compression of Capillaries as a Result of Ischemia

##### Electronmicroscopic Investigations on Papillary Myocardium of Man and Guinea-Pigs

*Summary.* Along with hypoxic alterations of mitochondria, ultrastructural signs of tension were seen to develop within 45 to 90 minutes in papillary myocardium of man in the course of ischemia under normothermic conditions. The tension seems to be caused by oedema and by contractions of an increasing number of cells, some of which no longer show a normal filament pattern. Apart from leading to stretching of cells which are otherwise intact and to filament tearing, the most important effect of the tension appears to be the compression of capillary vessels. Compression is mainly observed adjacent to contracted cells. This mechanism is considered to be the cause of the rise in coronary resistance observed after myocardial hypoxia and ischemia. Additional studies on papillary muscles of guinea pigs support this view. Ischemic contraction may partly be explained by a loss of function of the relaxing system, due to a lowering of the ATP concentration under a critical level, followed by terminal shortening, using up the residual ATP.

*Zusammenfassung.* Bei normotherm inkubierten menschlichen Papillarmuskeln entwickelten sich im Verlauf der Ischämie zusätzlich zu hypoxischen Mitochondrienveränderungen Zeichen einer zunehmenden Gewebsspannung, die offensichtlich durch ein Gewebsödem sowie durch physiologische und pathologische Verkürzungen des kontraktile Apparats bedingt ist. Wichtigste Folge der Spannungszunahme scheint eine Kompression der Capillaren zu sein. Gestützt durch ergänzende Untersuchungen an Meerschweinchenpapillarmuskeln, wird dieser Mechanismus als das morphologische Substrat des unter anoxischen und ischämischen Bedingungen ansteigende Coronarwiderstandes angesehen. Zur Erklärung der physiologischen Verkürzungserscheinungen wird die Hypothese einer Insuffizienz des relaxierenden Systems mit nachfolgender terminaler Kontraktion diskutiert.

Die Frage, ob in der Pathogenese der Myokardnekrosen bei Sauerstoffmangel neben der Mitochondrienschädigung (Büchner und Onishi, 1967, 1968; Mölbert, 1968) auch Mikrozirkulationsstörungen, bedingt durch stenosierende Capillarendothelschwellungen oder pericapilläres Ödem (Hausamen und Poche, 1965; Poche, 1965; Poche u. Mitarb., 1967, 1969) eine Rolle spielen, ist Gegenstand einer seit einigen Jahren anhaltenden Diskussion (Meessen, 1967; Doerr, 1970). Zirkulationsstörungen im weiter gefaßten Sinne spielen bei hypoxisch, anoxisch oder ischämisch geschädigten Herzen offensichtlich insofern eine Rolle, als die hierbei auftretende Coronarwiderstandserhöhung (Coffman u. Mitarb., 1960; Bretschneider, 1967; Kübler, 1969; Kübler und Spieckermann, 1970) mit Perfusionsstörungen, besonders der linken Kammerinnenschicht, einhergeht (Schütz,

1956; Salisbury, 1963; Bretschneider, 1967). Nachdem Zusammenhänge zwischen Widerstandserhöhung und beginnender Totenstarre vermutet (Kirsch, 1970 a, b) und lichtmikroskopisch nachgewiesene Capillareinengungen als wahrscheinliches Substrat der anoxisch oder ischämisch bedingten Widerstandserhöhung und Perfusionstörung diskutiert wurden (Baghirzade u. Mitarb., 1970), erschien es angezeigt, das Verhalten des kontraktile Apparats im Zusammenhang mit der Capillareinengung elektronenoptisch zu untersuchen.

### Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an lebensfrisch gewonnenen menschlichen Papillarmuskeln und an Meerschweinchenpapillarmuskeln durchgeführt. Das menschliche Untersuchungsmaterial wurde von der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik Hamburg zur Verfügung gestellt und stammte von Patienten mit Mitralklappen, bei denen eine künstliche Herzklappe eingesetzt wurde<sup>1</sup>.

#### A. Menschliche Papillarmuskel

Die Mitralklappen wurden sofort nach der Resektion zur weiteren Bearbeitung übergeben. An den Klappen befanden sich in der Regel vier bis fünf bis zu 1 cm lange Papillarmuskelspitzen. Eines der Muskelstücke wurde als „lebensfrische“ Probe sofort fixiert, die restlichen zur Untersuchung des zeitlichen Ablaufs der ischämischen Veränderungen in einem 37° C warmen Bad mit nicht-oxygenierter Ringer- oder Periston®-Lösung inkubiert. Die Fixierung erfolgte nach den in der Tabelle angegebenen Ischämiezeiten.

Tabelle. Ischämiezeiten der untersuchten Gewebsproben

Patient	Ischämiezeiten (min)						
	„lebensfrisch“	Inkubiertes Material					
1 Senta B. 57 J.	7	30	60	90	120	150	—
2 Georg Y. 60 J.	27	45	60	75	90	120	—
3 Frieda S. 46 J.	7	15	30	45	60	90	120

Alle Gewebsproben wurden 1,5 Std in 6% Glutaraldehyd (pH 7,2—7,4) fixiert, 1 Std mit Osmium (Paladelösung, pH 7,2) nachfixiert, in der aufsteigenden Acetonreihe entwässert, in Vestopal eingebettet und 3 Tage bei 60° C auspolimerisiert. Eine genaue Längsorientierung der Schnitte wurde mit Hilfe eines eigens konstruierten parallel schneidenden Metallbügels (Hauschild, 1970) erzielt. Die Schnitte für lichtmikroskopische Kontrollen wurden auf einem Porter Blum-, die Feinschnitte auf einem Reichert UM 2 Ultramiktotom hergestellt. Untersucht wurden mit dem Zeiss Elektronenmikroskop EM 9 A.

#### B. Meerschweinchenversuche

An Meerschweinchenherzen wurde die Struktur der Sarkomere im ungedehnten, im gedehnten und im kontrahierten Zustand sowie im Zustand der ischämischen Totenstarre untersucht. Vier weibliche Tiere von 600—840 g Körpergewicht wurden mit 1,5 g Urethan pro kg Körpergewicht narkotisiert,

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. G. Rodewald, Vorstand der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik Hamburg (Direktor: Prof. Dr. F. Stelzner), danken wir für die Überlassung des Untersuchungsmaterials.

tracheotomiert und mit Überdruck beatmet. Nach Eröffnung des Thorax, Präparation der herznahen Gefäße und Injektion von 1000 IE Liquemin®, wurde entsprechend dem Verfahren bei intrakardialen Eingriffen eine „inflow occlusion“ (Unterbindung des venösen Zuflusses zum Herzen) durchgeführt. Daraufhin schlägt das Herz leer und kommt nach 1–2 min zum ischämischen Stillstand. Im folgenden wurde die Versuchsanordnung entsprechend den gewünschten Zustandsbildern der Sarkomere variiert.

1. *Ungedehntes Herz.* Herzstillstand durch Ischämie (1 Tier). In die Aorta wurde ein Katheter eingebunden. Nach den letzten Schlägen wurde das Herz über diesen nach vorherigem Durchspülen mit einigen ml reinen Peristons mit einer 2% Glutaraldehydlösung in Periston (pH 7,2) perfusionsfixiert. Der Perfusionsdruck betrug 100 cm Wassersäule. Der Abfluß des Perfusates erfolgte über den Sinus coronarius in den rechten Vorhof und in die rechte Kammer und von dort aus über einen in die A. pulmonalis eingebundenen Katheter. Der Abfluß und Druckausgleich des sich durch Undichtigkeiten der Aortenklappe füllenden linken Ventrikels erfolgte durch einen über den linken Vorhof in den linken Ventrikel eingeführten Katheter. Der Perfusionsfluß war sehr gut, alle Schichten wurden gleichmäßig fixiert.

2. *Gedehntes Herz.* Herzstillstand durch Ischämie (1 Tier). Der linke Ventrikel wurde in diesem Fall nicht druckentlastet, der Abfluß des Perfusates erfolgte ausschließlich über den in die A. pulmonalis eingebundenen Katheter. Durch Anheben des Katheters wurde der intraventriculäre Druck auf 12–15 cm H<sub>2</sub>O gesteigert und unter diesem Druck blähte sich das Herz während des Vorlaufs mit Periston ballonartig auf. Unter Beibehaltung des Druckes wurde das Herz wie oben perfusionsfixiert. Der Perfusionsfluß und die Fixation waren sehr gut, beide Kammern waren stark dilatiert.

3. *Kontrahiertes Herz.* Herzstillstand durch Ischämie und CaCl<sub>2</sub> (1 Tier). Sofort nach der „inflow occlusion“ und vor der Unterbindung der A. pulmonalis wurde 5 ml CaCl<sub>2</sub> (10%) in den rechten Vorhof injiziert. Die Lösung gelang über den kleinen Kreislauf in den Coronarkreislauf. Nach erfolgtem Herzstillstand wurde mit der gleichen Anordnung wie im Fall 1 perfusionsfixiert. Der Perfusionsfluß und die Fixation waren gut, die Kammern waren deutlich kontrahiert.

4. *Totenstarres Herz.* Herzstillstand durch Ischämie, Fixation nach 75 min Ischämie (1 Tier). Nach erfolgtem Herzstillstand wurde ein Steigrohr in die Aorta eingesetzt. Alle anderen großen Gefäße wurden unterbunden und durchtrennt. Dann wurde das Herz reseziert und in ein 37° C warmes Bad aus nicht-oxygenierter Ringerlösung verbracht und das Steigrohr mit Ringerlösung auf 1 cm Wassersäule eingestellt (Kirsch, 1970a). Als Zeichen der beginnenden ischämischen Verkürzung erfolgte nach etwa 45 min ein Druckanstieg im Steigrohr. Nach voll ausgeprägter Totenstarre wurde das Herz wie in den übrigen Fällen perfusionsfixiert. Der Perfusionsfluß war in diesem Fall sehr schlecht und die Innenschicht des linken Ventrikels wirkte unfixiert. Die histologischen Proben wurden daher sofort nachfixiert. Die Kammerlichtungen waren spaltförmig eingengt.

Nach der Fixation wurden die Herzen aus allen vier Versuchen knapp unterhalb der Ventilebene aufgeschnitten und die Papillarmuskeln präpariert. Die weitere Bearbeitung erfolgte unter Berücksichtigung der Längsorientierung wie bei den menschlichen Papillarmuskeln (s.o.).

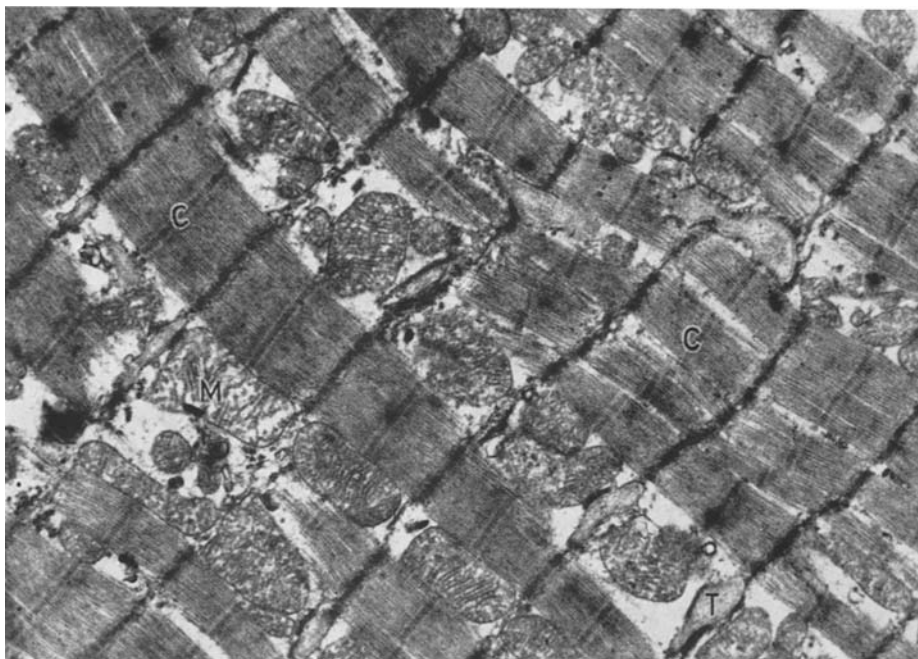


Abb. 1. Menschlicher Papillarmuskel (Fall 1), 45 min Ischämie. Erste ischämische Veränderungen: leichte Schwellung der Mitochondrien (*M*) mit beginnender Cristolyse, Ödem des Sarkoplasma und erweiterte transversale Tubuli (*T*), Kontraktion der Sarkomere mit Ausbildung schmaler C-Kontraktionsbänder (*C*). Vergr. 16100fach

## Ergebnisse

### A. Menschliche Papillarmuskel

1. *Lebensfrisches Material.* Die Gewebeproben, die sofort nach der Klappenresektion als „lebensfrisches“ Material immersionsfixiert wurden, ergaben erwartungsgemäß eine normale Ultrastruktur. Die Sarkomere zeigen keine oder nur einzelne sehr schmale I-Bänder. Die Capillaren sind unauffällig, jedoch nicht so weit offen, wie bei den vital perfusionsfixierten Meerschweinchenherzen.

2. *Inkubiertes Material.* Abgesehen von einer Verminderung des Glykogengehaltes (Themann, 1963) blieb die normale Ultrastruktur bei der angewandten normothermen Inkubation bis zu 30 min nach Beginn der Ischämie erhalten. Nach 45 min zeigen einzelne Zellen eine geringe Schwellung und Aufhellung der Mitochondrien, geringe Schwellungen des tubulären Systems sowie Sarkomere mit I-Bändern oder mit C-Kontraktionsbändern (Abb. 1). Nach 60 min zeigen die Mehrzahl der Zellen typische Veränderungen. Neben den klassischen Zeichen einer hypoxischen Mitochondrienschädigung mit Schwellung und Aufhellung der Matrix, Cristolyse, Homogenisierung der Cristae und osmiophilen Einschlusskörperchen, finden sich charakteristische Veränderungen des kontraktile Apparats. Zusätzlich zu den bereits erwähnten Dehnungs- und Verkürzungserscheinungen, sieht man nun die als Kontraktions- oder Kontrakturbänder oder

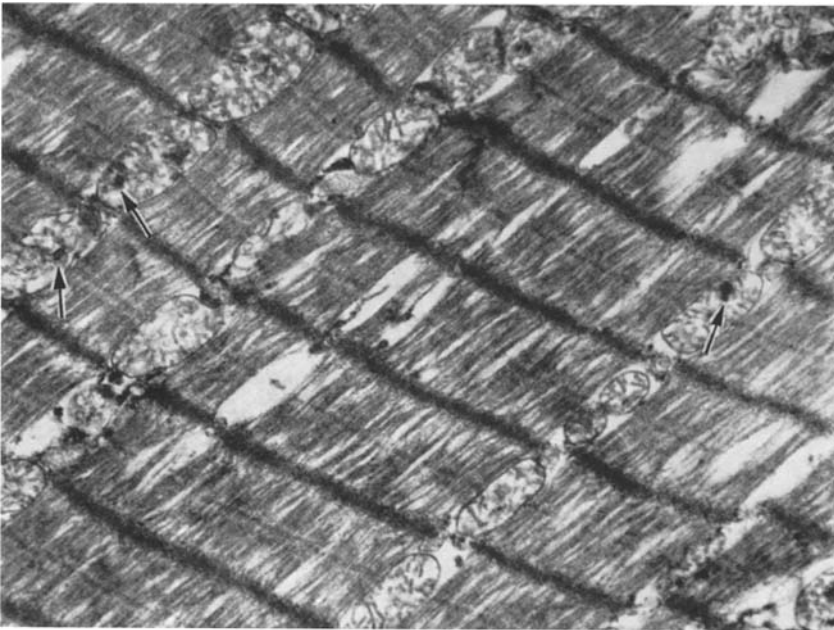


Abb. 2. Gleicher Fall, 90 min Ischämie. Verkürzte Sarkomere mit pathologischen Veränderungen: streifige Verklumpung der Myofilamente. Einzelne osmiophile Einschußkörperchen (Pfeile). Vergr. 16100fach

als Partialnekrosen bekannten und lichtmikroskopisch z.T. als hyaline Querbänder beschriebenen pathologischen Veränderungen des Myofilaments. Sehr zahlreiche verkürzte Sarkomere zeigen eine scheinbare zahlenmäßige Verringerung und Verdickung der Myofilamente, so daß der Eindruck einer Verpackung bzw. Verklumpung benachbarter Actin- und Myosinfäden entsteht (Abb. 2). Zwischen den Filamenten entstehen schmale, längliche Spalträume. Der Grad der Verkürzung von Sarkomeren mit verklumpten Myofilament reicht im Extremfall bis zu einer scheinbaren Verschmelzung benachbarter Z-Streifen (Abb. 3).

In Verbindung mit dieser pathologischen Verkürzung ist die Kontinuität des Myofilamentes häufig unterbrochen; es erscheint hier aufgelöst oder schollig zerfallen. Oft läßt sich nachweisen, daß diesen Erscheinungen eine Zerreißung der Filamente zugrunde liegt (Abb. 3). Es scheinen vor allem die Actinfilamente zu reißen, denn die Abrißstelle liegt fast immer im Bereich der Z-Streifen, häufig auch über größere Strecken entlang der Glanzstreifen. Echte Dehiszenzen der interkalaren Disci wurden dagegen nur selten beobachtet.

Die Verkürzungen der Sarkomere einerseits und die Zerreißungen des Myofilamentes andererseits vermitteln den Eindruck einer starken Gewebsspannung. Aufgrund der Volumenzunahme der Mitochondrien und des Zellödems würde man abgerundete Zellen mit glatten Zellmembranen erwarten. Man findet jedoch im Gegenteil, daß die im entspannten Myokard flachen Arkaden des Sarkolemm als Zeichen einer Zellverkürzung größtenteils zu einer Kette spitzer „Sägezähne“

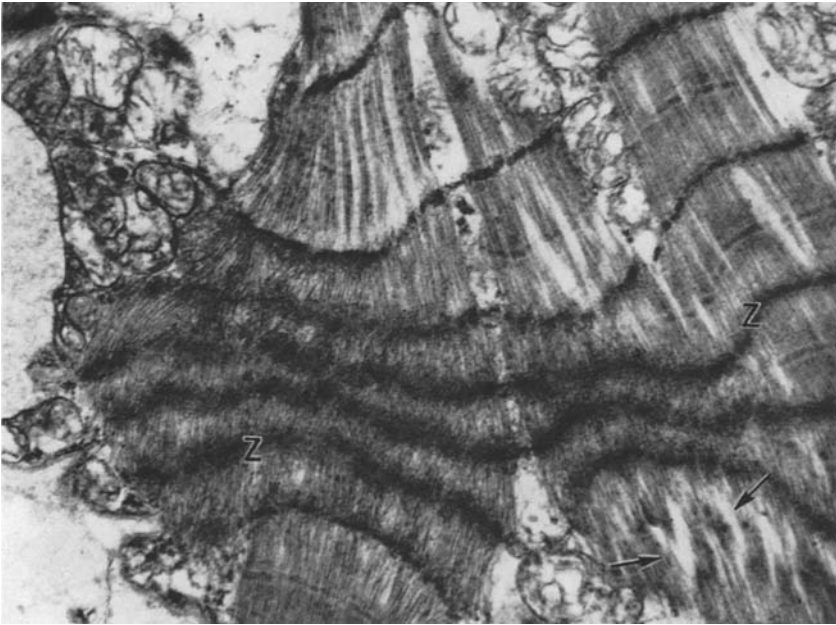


Abb. 3. Menschlicher Papillarmuskel (Fall 2), 120 min Ischämie. Ultrastruktur eines hyalinen Querbandes, das durch extreme Verkürzung von verklumptem Myofilament entsteht. Verdickte Z-Streifen (Z), Risse des Myofilaments in benachbarten Sarkomeren (Pfeile). Vergr. 16100fach

zusammengeschoben werden (Hort, 1970). Einige Arkaden sind auch durch hineingepreßte Mitochondrien taschenförmig erweitert.

Im Zusammenhang mit den offensichtlich entstehenden Spannungen im ischämischen Myokard ist das Verhalten der Capillaren von besonderem Interesse. Eine Schwellung der Endothelzellen konnte nicht nachgewiesen werden. Nur gelegentlich wurde eine vermehrte Vesikulation der Endothelfortsätze beobachtet. Von entscheidender Bedeutung erscheint jedoch der Befund, daß ab 60 min Ischämie die Capillarlichtungen in zunehmendem Maße durch Faltungen der Endothelfortsätze eingeengt oder völlig verschlossen sind. Gelegentlich ist ein direkter Zusammenhang zwischen der Auffaltung der Capillarwand und der Verkürzung angrenzender Sarkomere nachweisbar (Abb. 4). Bei kompletten Verschuß sind die Capillaren nicht selten nur noch an Hand indirekter Indizien, z. B. durch einen eingeschlossenen Erythrocyten identifizierbar und können daher leicht übersehen werden (Abb. 5).

Die Untersuchungen nach 75—150 min ergeben in qualitativer Hinsicht keine neuen Befunde. Die degenerativen Veränderungen der Mitochondrien sind stärker ausgeprägt, pathologische Verkürzungen sind noch zahlreicher vorhanden und als Folge der sich hieraus entwickelnden Zugspannung des Myofilamentes sind Abrisse häufiger nachweisbar. Desgleichen nimmt die Zahl verschlossener Capillaren zu. Die Kerne zeigen zunehmend randständige Verklumpungen des Chromatins. Das tubuläre System bleibt bis auf einzelne Schwellungen unauffällig.



Abb. 4. Menschlicher Papillarmuskel (Fall 2), 120 min Ischämie. In Bildmitte geschädigte Zelle mit geschwollenen Mitochondrien und starkverkürzten Sarkomeren mit verklumptem Myofilament. Faltung einer Capillarwand (Pfeile) genau entsprechend der Verkürzung, der gegenüber liegende freie Wandabschnitt folgt in größeren Wellen. In der Nachbarzelle links ist die Myofilamentstruktur besser erhalten, die Sarkomere sind weniger stark verkürzt (*L* Sarkomerenlänge). Diese Zelle wird zusammengeschoben. Vergr. 6700fach

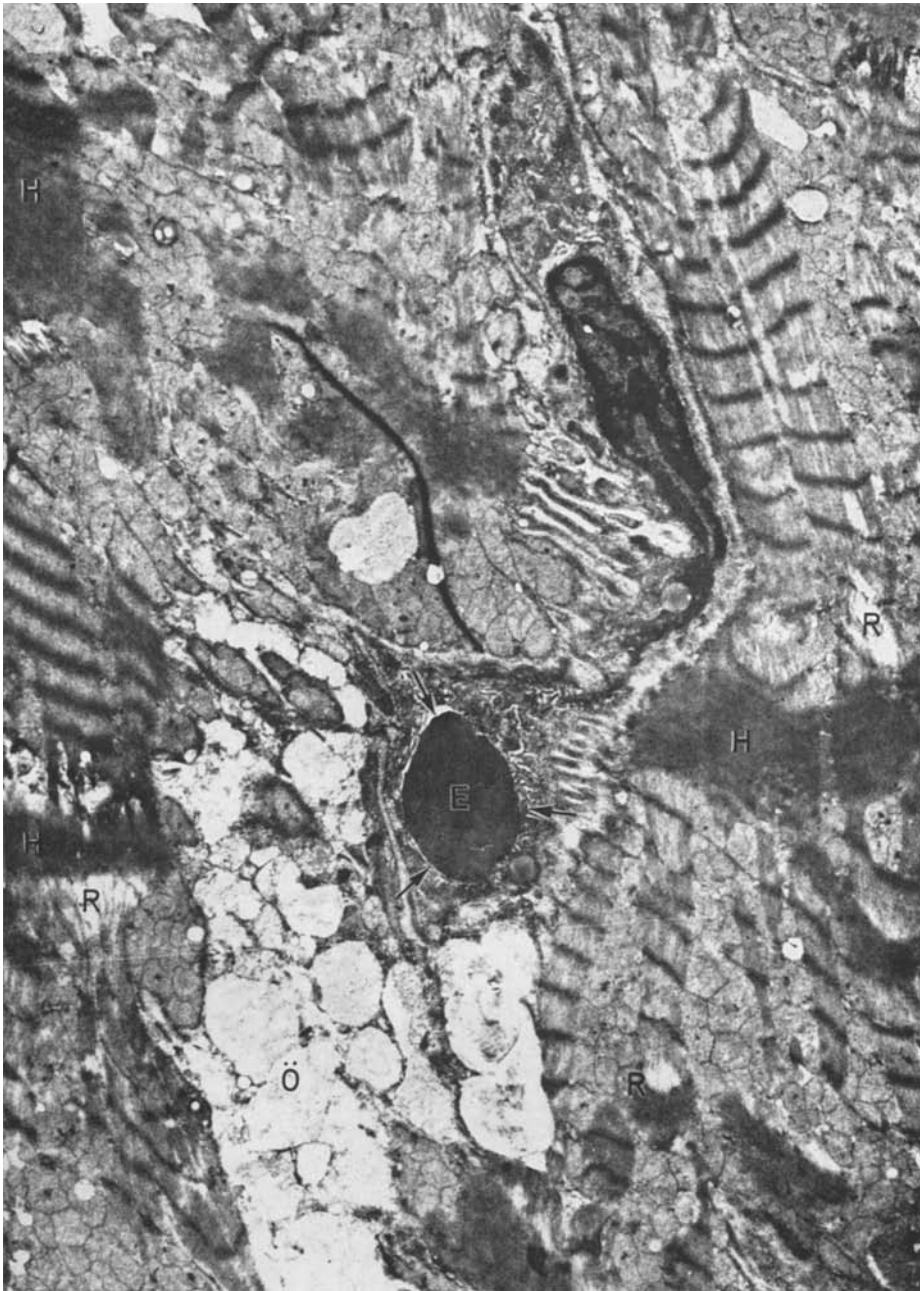


Abb. 5. Menschlicher Papillarmuskel (Fall 3), 150 min Ischämie. Kompression einer Capillare bei starker Verkürzung des kontraktile Apparats der umliegenden Zellen und interstitiellem Ödem. Capillarlichtung (Pfeile) durch starke Auffaltung des Endothels nur noch im Bereich des eingeschlossenen Erythrocyten (*E*) identifizierbar. (*H* hyaline Querbänder, *R* Zerreißungen des Myofilaments). Vergr. 7600fach



### B. Meerschweinchenherzen

Die Versuchsanordnung bei den Meerschweinchenherzen diente der weiteren Untersuchung der bei den menschlichen Papillarmuskeln beobachteten Wechselwirkungen zwischen dem Dehnungs- bzw. Kontraktionszustand der Sarkomere und dem Entfaltungsgrad der Capillaren.

1. und 2. *Ungedehnt und gedehnt fixierte Meerschweinchenherzen.* Bei den in gedehntem oder ungedehntem Zustand sofort nach Beginn der Ischämie fixierten Herzen entsprach die Ultrastruktur dem Normalbefund. Überraschenderweise zeigten jedoch nicht die Sarkomere des mit erhöhtem intraventriculärem Druck fixierten Herzen breite I-Bänder, sondern auch die Sarkomere des druckentlasteten Herzens. Obwohl die I-Bänder des gedehnten Herzens etwas breiter erschienen, konnte in vergleichenden Messungen der Sarkomerenlänge die Dehnung nicht signifikant nachgewiesen werden. Erst nachdem die auf Schwankungen des Schnittwinkels zur Längsachse der Sarkomere beruhende Streuung der Sarkomerenlänge durch Berechnung des prozentualen Anteils der I-Bänder an der Gesamtlänge der Sarkomere eliminiert wurde, ergab sich ein Unterschied mit 5% Signifikanz. Der prozentuale Anteil der I-Bänder an der Sarkomerenlänge betrug beim ungedehnten Herzen  $21,1 \pm 1,9\%$ , beim gedehnten Herzen  $23,6 \pm 2,3\%$ .

Die Perfusionsfixation ergibt ein sehr plastisches Bild der Capillaren (Abb. 6a). Im Gegensatz zu dem konventionell fixierten menschlichen Papillarmuskel, bei dem nur ganz vereinzelte Capillaren voll entfaltet sind, ist die volle Entfaltung der Capillaren im vital perfusionsfixierten Material die Regel (Baghirzade u. Mitarb., 1970).

3. *Kontrahiertes Herz.* Übersichtsaufnahmen des mit  $\text{CaCl}_2$  nach „inflow occlusion“ stillgelegten Herzens wirken sehr unruhig, da hier die normalerweise niveaugleiche Ausrichtung der Querstreifung durch sehr unterschiedliche Breiten der I-Bänder gestört ist. Dementsprechend unterschiedlich sind die Sarkomerenlängen. In den längsten Sarkomeren sind echte H-Zonen zu erkennen. Andere Sarkomere zeigen dagegen C-Kontraktionsbänder. Die Verkürzung innerhalb der Sarkomere ist häufig sehr unregelmäßig, so daß auch die C-Kontraktionsbänder nur als unregelmäßige dunkle Schatten in Erscheinung treten.

Die extremen Verkürzungen mancher Sarkomere und die auf Überdehnung hinweisenden H-Zonen in anderen, deuten auf starke Kräfte innerhalb des Muskels. Das Bild innerer Gewebsspannung steht in auffallenden Gegensatz zu den weit entfalteten Capillaren. Andererseits steht dieser Befund in Einklang mit der Tatsache, daß sich der Perfusionsfluß trotz systolischen Stillstands nicht merklich verändert hatte. Die transversalen Tubuli und das endoplasmatische Reticulum sind geschwollen und häufig von einer Ödemzone umgeben, ein Befund, der nach Legato u. Mitarb. (1968) mit der Calcium-Perfusion zusammenhängt.

4. *Totenstarres Herz.* Das im Zustand der Totenstarre fixierte Meerschweinchenherz zeigt fortgeschrittene ultrastrukturelle Veränderungen (Abb. 7a—b). Wie bei den menschlichen Papillarmuskeln in der entsprechenden Degenerationsphase, sind die Mitochondrien stark geschwollen und zeigen Auflösungen oder Homogenisierungen der Cristae, häufig auch osmiophile Einschußkörperchen,

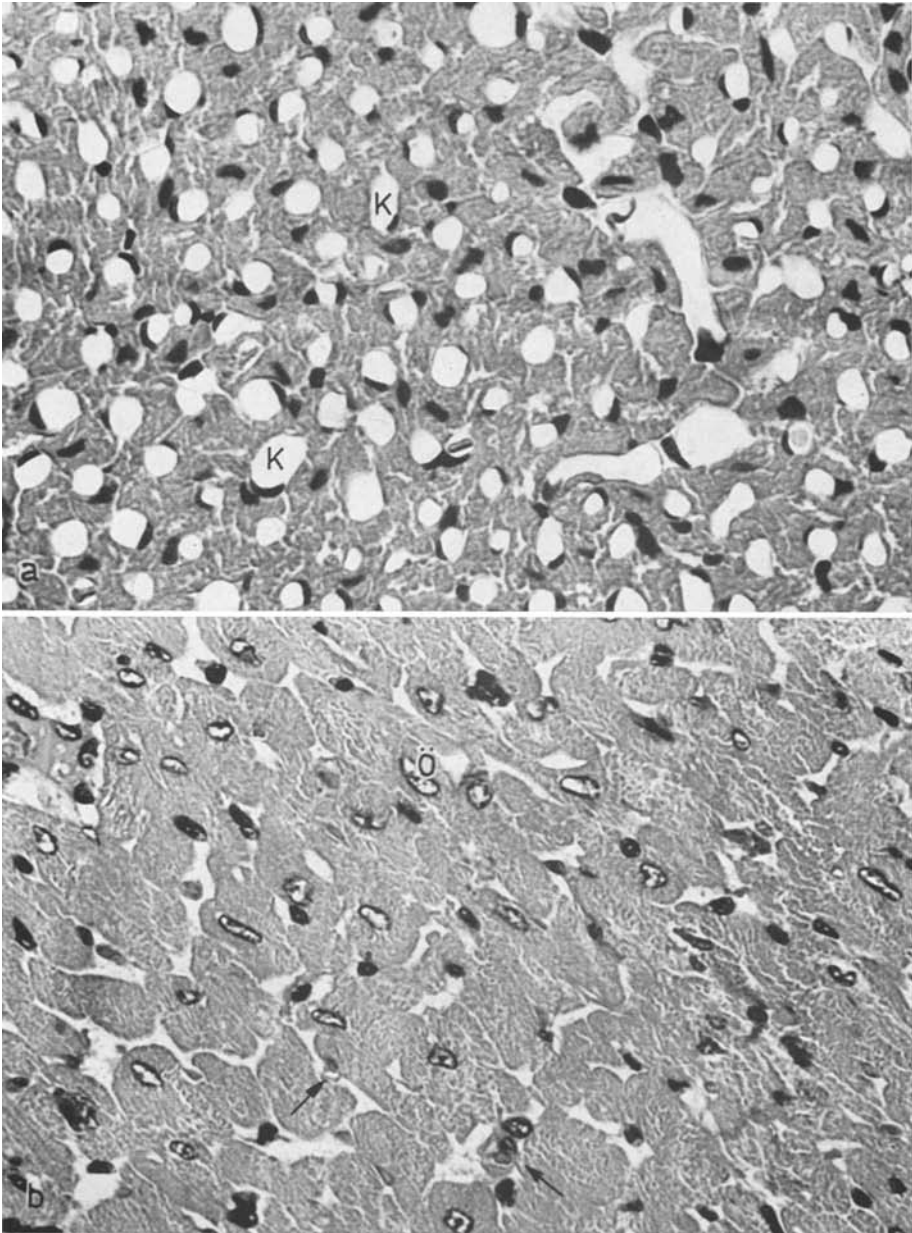


Abb. 6 a u. b. Meerschweinchenpapillarmuskel. a Vitales Gewebe. Perfusionsfixation: Capillaren (K) voll entfaltet. b Totenstarres Herz. Perfusionsfixation: nur ganz vereinzelt spaltförmige Capillarlichtungen erkennbar (Pfeile). Herzmuskelzellen geschwollen, Kernödem (Ö). Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 650fach

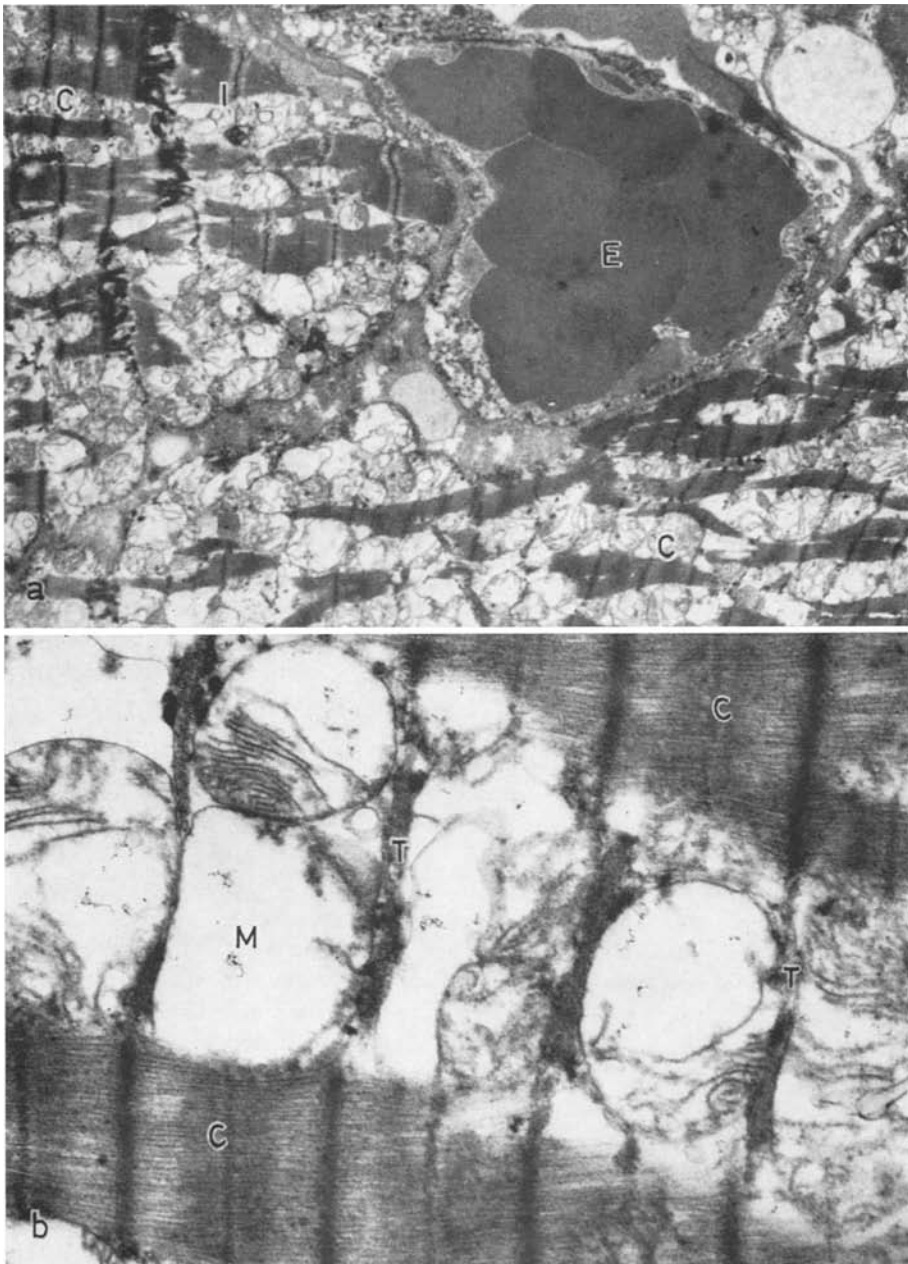


Abb. 7a u. b. Meerschweinchenpapillarmuskel, ischämische Totenstarre. a Hochgradige Mitochondrienschwellung mit Cristolyse. Myofilament durch geschwollene Mitochondrien auseinandergedrängt, überwiegend kontrahiert (*C* *C*-Kontraktionsbänder), an einer Stelle gedehnt (*I* *I*-Bänder). Capillare mit zusammengepreßten Erythrocyten (*E*). Vergr. 5500fach. b Stark verkürzte Sarkomere mit breiten *C*-Kontraktionsbändern (*C*) bei erhaltener Myofilamentstruktur. Die Schwellung der Mitochondrien (*M*) scheint der Verkürzung entgegenzuwirken. Tubuläres System (*T*) unauffällig. Vergr. 21 700fach

die als Calciumniederschläge gedeutet werden (Mölbart, 1968). Soweit es noch möglich ist, das tubuläre System auf Grund seiner Beziehungen zu den Z-Streifen, dem Sarkolemm oder dem Kern eindeutig zu identifizieren, konnte am endoplasmatischen Reticulum keine und an den transversalen Tubuli nur stellenweise eine geringe Erweiterung festgestellt werden. Die Kernoberflächen sind oft stark eingefaltet, das Chromatin ist randständig verklumpt und die zentralen Kernpartien sind aufgeheilt. Der Glykogengehalt der Zellen ist vermindert. Im Cytoplasma sieht man gelegentlich große helle Vacuolen mit flockigem Inhalt (Abb. 7a). Die Stränge des Myofilamentes sind durch die starke Schwellung der Mitochondrien weit auseinandergedrängt und stellenweise unterbrochen. Die niveaugleiche Orientierung der Querstreifung ist häufig aufgehoben. In wenigen kleinen Gebieten findet man noch Sarkomere mit breiten I-Bändern (Abb. 7a), der größte Teil der Sarkomere ist hingegen stark kontrahiert und zeigt auffallend breite C-Kontraktionsbänder (Abb. 7b). Verkürzungen mit pathologisch verändertem Myofilament konnten im untersuchten Material nicht nachgewiesen werden. Im Bereich der Actinfilamente finden sich häufig Abrisse des Myofilamentes, breite Abrisse findet man auch an den Glanzstreifen. Lösungen der intercellulären Verbindungen in den Glanzstreifen konnten dagegen hier nicht nachgewiesen werden. Die Capillarlichtungen sind durch Endothelfaltungen verschlossen, stark eingengt oder von zusammengepreßt erscheinenden Erythrocyten ausgefüllt (Abb. 7a). Einzelne Erythrocyten liegen auch als Extravasate im ödematös erweiterten Interstitium.

### Diskussion

In normotherm inkubierten menschlichen Papillarmuskeln wurden im Verlauf der Ischämie zusätzlich zu den bekannten hypoxischen Mitochondrienveränderungen (Mölbart, 1957, 1968; Poche und Ohm, 1963; Herdson u. Mitarb., 1965; Meessen, 1967; Poche u. Mitarb., 1967, 1969; Büchner und Onishi, 1968) zunehmende Verkürzungserscheinungen des kontraktile Apparats nachgewiesen. Die ischämische Verkürzung erfolgt einerseits unter dem strukturellen Bild einer physiologischen Kontraktion (Huxley, 1961; Spiro und Sonnenblick, 1964), andererseits in Verbindung mit einem pathologischen Strukturwandel des kontraktile Apparats, der durch Verklumpungen des Myofilamentes gekennzeichnet ist (Abb. 2—5). Letztere Form der Verkürzung kann in extremen Fällen zu den als Kontraktions- oder Kontrakturbändern (Korb und Totović, 1967a, b) und Partialnekrosen (Büchner und Onishi, 1968), oder lichtmikroskopisch als hyaline Querbänder (Büchner, 1932; Schmidt, 1910) bekannten Veränderungen überleiten.

Gemeinsam ist den verschiedenen Graden der pathologischen Verkürzungen die Verklumpung des Myofilamentes. Es erscheint daher sinnvoll, sie auch begrifflich gegen physiologische Verkürzungen mit intaktem Myofilament abzugrenzen. Es wäre vorzuschlagen, den morphologischen Begriff der Kontraktur, der bisher nur auf die hyalinen Querbänder angewandt wurde und somit nur quantitativ einen höheren Grad der Verkürzung ausdrückte, zu erweitern und die Kontraktur allgemein als eine mit Strukturveränderungen des Myofilamentes einhergehende Verkürzung zu definieren. Damit wäre auch eine qualitative Abgrenzung gegen die normale Kontraktion erreicht.

In Verbindung mit dem hypoxischen Gewebsödem, insbesondere mit der Mitochondrienschwellung, entwickeln sich offensichtlich als Folge der Zellverkürzungen im Verlauf der Ischämie Zeichen einer zunehmenden Gewebsspannung. Die Spannungszunahme läßt sich unter Berücksichtigung der grundlegenden Untersuchungen von Sonnenblick u. Mitarb. (1963, 1964) über die Längenspannungskurve der Herzmuskelsarkomere und von Huxley (1961) sowie von Spiro und Sonnenblick (1964) über das Verhalten der Sarkomere bei extremer Verkürzung anhand der Strukturbilder des kontraktilen Apparats verfolgen.

Im „lebensfrisch“ fixierten menschlichen Papillarmuskel zeigten die Sarkomere keine I-Bänder. Dies stimmt mit dem völlig entspannten Zustand des Muskels überein (Sonnenblick u. Mitarb., 1963). Nach 45 min wurden gleichzeitig mit den ersten Mitochondrienveränderungen bei noch intaktem Myofilament gehäuft I-Bänder beobachtet. Nach den oben genannten Untersuchungen ist es jedoch falsch, die betroffenen Sarkomere als relaxiert anzusehen. Aufgrund seiner höheren Eigenelastizität gleiten im entspannten Herzmuskel — im Gegensatz zum Skelettmuskel — die Filamente soweit ineinander, bis die A-Bänder beiderseits von Z-Streifen begrenzt werden (Sonnenblick u. Mitarb., 1963) *I-Bänder im Herzmuskel sind daher Zeichen einer erhöhten Spannung.* Da im eigenen Material äußere Spannungsursachen fortfallen, muß sich die Spannung im Muskel selbst entwickelt haben, wobei die ursächliche Bedeutung der ischämischen Verkürzung direkt nachweisbar ist (Abb. 8). Die Abbildung zeigt beispielhaft, daß ischämisch geschädigte Zellen mit funktionsfähigem Myofilament nicht erschlaffen, sondern daß sie, indem sie sich verkürzen, zur Dehnung benachbarter intakter Zellen führen. Wahrscheinlich wirkt neben dem elastischen Verhalten intakter Zellen auch die Schwellung der Mitochondrien der Verkürzung entgegen. Die geschwellenen Mitochondrien sehen stellenweise aus wie kleine hydraulische Pressen, die sich der Verkürzung der Sarkomere entgegenstemmen (s. auch Abb. 7b). Besonders an Stellen, an denen sich Kontrakturen ausgebildet haben, erreicht die Spannung der entgegengesetzten Kräfte einen Punkt, an dem ihr das Myofilament offensichtlich nicht mehr gewachsen ist (Abb. 3, 5). Es kommt zu Zerreißen, vorwiegend der Actinfilamente (Herdson u. Mitarb., 1965). Echte Dehiszenzen der interkalaren Disci (Poche, 1958; Büchner und Onishi, 1968) wurden im untersuchten Material nur vereinzelt beobachtet.

Untersucht man die Wirkung der Verkürzungen und der Gewebsspannung auf die Capillaren, erkennt man, daß die Endothelien genau entsprechend der Verkürzung der Sarkomere gefaltet werden (Abb. 4) und daß das Lumen schließlich völlig komprimiert werden kann (Abb. 5). Daß nicht die Capillaren verschlossen sind, liegt wahrscheinlich vorwiegend daran, daß die Zellen in disseminierter Form von den hypoxischen Veränderungen erfaßt werden, möglicherweise auch daran, daß manche Capillaren noch Blutflüssigkeit enthalten, die auf Grund umschriebener Stenosierungen nicht mehr entweichen konnte. Da es im Zuge der Spannungen zu Zerreißen des Myofilamentes kommt, muß angenommen werden, daß die Kompression der Capillaren zeitweise mit beträchtlicher Kraft erfolgt. Stenosierende Endothelzellschwellungen (Hausamen und Poche, 1965; Poche, 1965; Poche u. Mitarb., 1967, 1969) konnten im untersuchten Material nicht nachgewiesen werden.

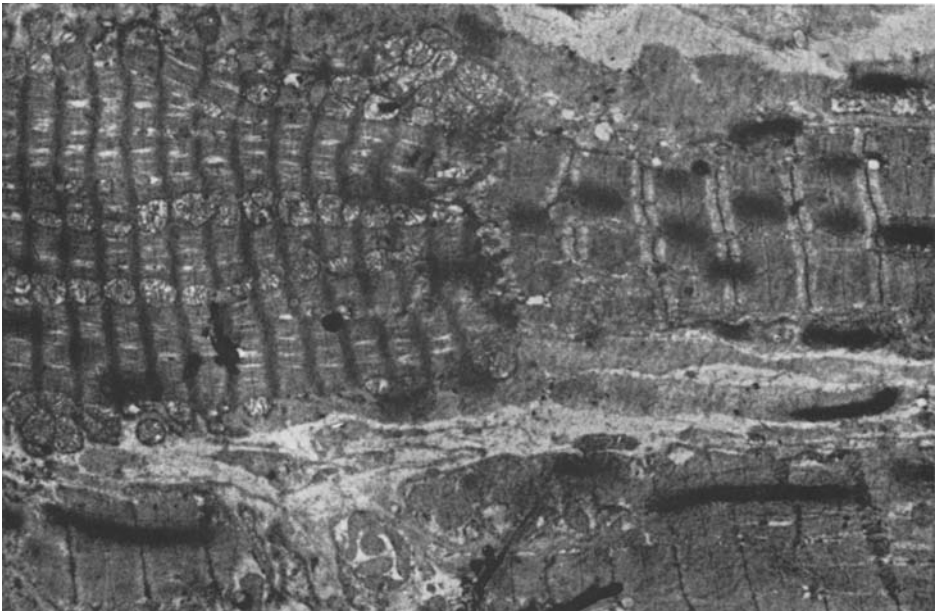


Abb. 8. Menschlicher Papillarmuskel (Fall 3), 45 min Ischämie. Links im Bild ischämisch geschädigte Zelle mit geschwollenen Mitochondrien, Cristolyse, stark verkürzten Sarkomeren und verklumptem Myofilament. Die Verkürzung dieser Zelle bewirkt, daß die in Zugrichtung angrenzende Zelle (rechts im Bild), deren Mitochondrien noch fast normal erscheinen, gedehnt wird. Ihre Sarkomere zeigen breite I-Bänder. Die Sarkomere der seitlich angrenzenden Zellen (unten) sind entspannt. (Die schwarzen Flecken sind Kontrastmittelniederschläge.) Vergr. 5425fach

Die These einer *Wechselwirkung zwischen dem Dehnungs- bzw. Kontraktionszustand der Sarkomere und dem Entfaltungsgrad der Capillaren* konnte durch die Versuche an den Meerschweinchenherzen bestätigt werden. Im Gegensatz zu den immersionsfixierten menschlichen Papillarmuskeln, waren die Capillarlichtungen der perfusionsfixierten lebensfrischen Meerschweinchenpapillarmuskeln prall erweitert (Abb. 6a, b). Die Sarkomere zeigten nicht nur bei dem unter erhöhtem Kammer-Innendruck, sondern auch bei dem unter Druckentlastung fixierten Herzen deutliche I-Bänder, d.h. sie müssen im zweitgenannten Fall trotz der Druckentlastung gedehnt worden sein. Als Erklärung hierfür bietet sich nur die Entfaltung der Capillaren unter dem Perfusionsdruck (100 cm H<sub>2</sub>O) an. Die Dehnung war im Hinblick auf den parabelförmig ansteigenden Verlauf der Ruhespannungskurve (Sonnenblick u. Mitarb., 1963) beträchtlich, denn bei dem unter erhöhtem Ventrikeldruck gedehnt fixierten Herzen war der prozentuale Anteil der I-Bänder an der Gesamtlänge der Sarkomere nur um 2,5% höher als bei dem ungedehnt fixierten Herzen. Eine ähnliche Wechselwirkung zwischen dem Entfaltungszustand und dem Dehnungszustand der Sarkomere wurde im systolisch stillgelegten Meerschweinchenherzen beobachtet. Der Perfusionsdruck führte auch hier zu einer vollen Entfaltung der Capillaren. Als Ausgleich zu den

systolisch kontrahierten Bezirken wurden sogar häufig überdehnte Sarkomere mit echten H-Zonen, die nach den Untersuchungen von Sonnenblick u. Mitarb. (1964) im Herzmuskel nur bei extremer Dehnung auftreten sollen, beobachtet.

Die geschilderten Befunde sprechen dafür, daß eine volle Entfaltung der Capillaren nur bei gleichzeitiger Dehnung der Sarkomere möglich ist und erlauben weiterhin den Schluß, daß für das Zustandekommen einer Perfusion (oder Reperfusion nach Ischämie) die Dehnbarkeit der Sarkomere erhalten sein muß. Letzteres ist aber, wie noch zu besprechen sein wird, bei der Totenstarre nicht mehr der Fall. Die erstgenannte Folgerung deckt sich sowohl mit der bekannten Tatsache, daß der Coronarfluß während der Systole unterbrochen wird (Puff, 1960, Doerr, 1970), als auch mit Beobachtungen über die myokardiale Komponente des Coronarwiderstandes (Bretschneider, 1967): auch bei maximaler Dilatation der Coronargefäße zwecks Ausschaltung der vasalen Widerstandskomponente, kommt ein Perfusionsfluß erst dann zustande, wenn der Perfusionsdruck 5–10 mm Hg übersteigt. Es ist naheliegend anzunehmen, daß dieser kritische Druck erforderlich ist um die Sarkomere zu dehnen und damit die Entfaltung der Capillaren zu ermöglichen. Darüber hinaus kann mit sehr großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die durch das Gewebsödem und durch Zellkontraktionen bedingte Einengung der Capillaren das morphologische Substrat des nach Hypoxie und Ischämie (Bretschneider, 1967; Kübler, 1969) beobachteten Anstiegs der myokardialen Komponente des Coronarwiderstandes darstellt.

Aus dem bisher Besprochenen geht hervor, daß die Veränderungen des Myofilamentes zwar nur ein Teilsubstrat der ischämisch geschädigten Zelle darstellen, darüber hinaus jedoch zu Stenosierungen der Capillaren beitragen und damit zu einem entscheidenden Faktor für die Schädigung des Gewebes werden könnten. Die Frage nach dem Entstehungsmechanismus und nach der Reversibilität der Verkürzungserscheinungen, die offensichtlich die Totenstarre einleiten (Kirsch, 1970a), wird dadurch in den Mittelpunkt der Betrachtung über die ischämische Degeneration des Herzmuskels gerückt.

Die Entstehungsweise der Verkürzungserscheinungen muß im Zusammenhang mit dem im ischämischen Herzmuskel stattfindenden Substrataufbrauch (Kübler, 1959; Thorn, 1961; Fleckenstein, 1963; Kübler und Spieckermann, 1970) diskutiert werden. Nach neueren Erkenntnissen bildet das ATP nicht nur die Energiequelle für den Kontraktionsvorgang (Weber und Portzehl, 1954; Huxley, 1957; Weber, 1958; Huxley und Hanson, 1960) sondern auch für die  $\text{Ca}^{++}$ -Pumpen des relaxierenden Systems. Letztgenannte Funktion ist auch als sogenannte Weichmacherwirkung im Sinne einer actomyosinspaltenden Wirkung des ATP aufgefaßt worden (Gergerly, 1956; Weber, 1956; Bárány und Bárány, 1960; Bárány und Jaisle, 1960; Maruyama und Gergely, 1962). In vivo bewirken die Membranpumpen durch aktiven  $\text{Ca}^{++}$ -Transport eine Senkung der freien  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration an den kontraktilen Proteinen und damit die Dissoziation von Actomyosin (Hasselbach, 1964; Reichel und Bleichert, 1970). Sie sind im Skelettmuskel erwiesenermaßen in den Vesikeln des tubulären Systems lokalisiert (Bergely und Parker, 1960; Hasselbach und Makinose, 1961; Ebashi und Lipmann, 1962; Constantin, 1965; Winegrad, 1968). Auch für den Herzmuskel

gilt ihre Existenz und Bedeutung für die diastolische Erschlaffung trotz umstrittener Lokalisation als gesichert (Winegrad und Shanes, 1962; Hasselbach, 1964; Fanburg u. Mitarb., 1964; Fawcett und McNutt, 1969). Die Funktion der Membranpumpen hängt von einer ausreichenden ATP-Konzentration ab. Beim Skelettmuskel führt das Absinken der ATP-Konzentration unter  $10^{-2}$  bis  $10^{-3}$  Mol zu ihrer Insuffizienz (Nagai u. Mitarb., 1960), mit der Folge, daß die freie  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration den kritischen Schwellenwert von  $10^{-7}$  bis  $10^{-6}$  überschreitet (Hasselbach und Makinose, 1961; Weber und Winicur, 1961; Weber und Hertz, 1962; Portzehl u. Mitarb., 1964) und Actomyosin gebildet wird. Den damit verbundenen Verlust der Dehnbarkeit sah bereits Huxley (1960) als Äquivalent der Totenstarre an. Interessanterweise liegt die oben erwähnte ATP-Schwellenkonzentration in der gleichen Größenordnung wie die von Kübler (1969) ermittelte ATP-Konzentration von  $3 \mu$  Mol/g, bei deren Unterschreiten die Wiederbelebung ischämischer Herzen nicht mehr möglich sein soll.

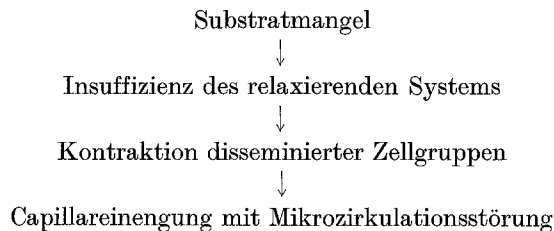
Abgesehen von der auf Actomyosin-Bildung beruhenden Erstarrung, ist bekannt, daß die Totenstarre sowohl beim Skelettmuskel als auch beim Herzmuskel mit einer Faserverkürzung einhergeht (Bendall, 1951; Döring, 1963; Forster, 1964; Döring u. Mitarb., 1970), die zumindest für den Skelettmuskel nachgewiesenermaßen zeitlich mit einem steilen Abfall der ATP-Konzentration korreliert ist (Bendall, 1951). Die Verkürzung in der Totenstarre wurde daher biochemisch einer normalen Kontraktion gleichgesetzt (Bendall, 1951; Lawrie, 1953) und von Letterer (1959) als „supravitaler Vorgang“ der postmortalen Lösung der Starre gegenübergestellt. Eine terminale Faserverkürzung als letztes vitales oder „supravitales“ Ereignis läßt sich unter Zugrundelegung der doppelten Rolle des ATP als Energiespender für den Kontraktions- und Erschlaffungsvorgang zwanglos erklären, denn bei erniedrigten ATP-Konzentrationen, bei denen das relaxierende System bereits voll insuffizient ist, ist das Actomyosin als ATPase noch voll wirksam. Die Spaltung des noch verbliebenden ATP in einer terminalen Kontraktion erscheint daher nicht nur möglich, sondern sehr wahrscheinlich. Die im eigenen Material unter Substratmangel erhobenen Befunde, insbesondere die sehr breiten C-Kontraktionsbänder (Huxley, 1961; Spiro und Sonnenblick, 1964) in intakten Sarkomeren (Abb. 7b), stehen in völligem Einklang mit diesen Folgerungen. Dies trifft auch für die Befunde am systolisch stillgelegten Meerschweinchenherzen zu. Hier waren die ATP-Reserven anders als beim totenstarren Herzen nicht erschöpft, so daß das relaxierende System offensichtlich in der Lage war, den  $\text{Ca}^{++}$ -Überschuß am Myofilament wenigstens teilweise zu beseitigen. Die Bildung von Actomyosin und die terminale Kontraktion wurde daher in der Mehrzahl der Sarkomere verhindert, bzw. das Actomyosin so schnell wieder gespalten, daß die Sarkomere unter dem Entfaltungsdruck der Capillaren gedehnt und zur Kompensation für verkürzte Sarkomere teilweise überdehnt werden konnten.

Berücksichtigt man das Verhalten glycerinextrahierter Muskelfasern, deren Starre auch nach monatelanger Lagerung durch Wiederaufnahme von Energie rückgängig gemacht werden kann (Huxley, 1960), so kann mit gutem Grund angenommen werden, daß die ohne pathologische Strukturveränderung einhergehende Form der ischämischen Verkürzung einen reversiblen Zustand darstellt. Der Zustand wäre vielleicht vergleichbar mit dem eines vorübergehend stillgelegten,



jedoch grundsätzlich funktionsfähigen Motors. Anders verhält es sich dagegen bei den als Kontrakturen definierten Verkürzungsformen. Da ihnen strukturelle Veränderungen des kontraktile Apparats zugrundeliegen, sind sie mit größerer Wahrscheinlichkeit irreversibel. Ihre Entstehung kann nicht allein durch die Unterbrechung der Zellatmung geklärt werden, da ein reiner Substratmangel, wie oben ausgeführt, lediglich zur Bildung von Actomyosin ohne pathologische Veränderungen des Myofilamentes führen müßte. Sie müssen vielmehr auf Veränderungen des chemischen Milieu im Gefolge der Ischämie zurückgeführt werden. Da hyaline Querbänder auch gehäuft in Infarkttrandzonen beobachtet werden, spielen möglicherweise auch mechanische Faktoren eine Rolle (Herdson u. Mitarb., 1965; Korb und Totović, 1967a, b; Büchner und Onishi, 1968). Die Frage, ob die in den menschlichen Papillarmuskeln nachgewiesenen Kontrakturen mit einer Vorschädigung dieser Herzen zusammenhängen, bleibt offen.

Unberührt von diesen Fragen bleibt die Schlußfolgerung, daß die nach einer gewissen Latenzzeit eintretenden ischämischen Verkürzungserscheinungen wegen ihrer gemeinsam mit dem Zellödem ausgeübten einengenden Wirkungen auf die Endstrombahn eine wahrscheinlich entscheidende Bedeutung für die Ischämietoleranz und Wiederbelebbarkeit operativ stillgelegter Herzen besitzt. Darüber hinaus bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten zu prüfen, inwieweit die diskutierte Kausalkette:



auch zur Erklärung der feinherdigen Vernarbung bei Herzhypertrophie und Coronarinsuffizienz (Büchner und Weyland, 1968) herangezogen werden kann.

### Literatur

- Baghirzade, M. F., Kirsch, U., Hauschild, U.: Kapillareinengung bei anoxisch und ischämisch bedingtem Anstieg des Koronarwiderstandes im Meerschweinchenherzen. *Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat.* (1970).
- Bárány, M., Bárány, K.: Polyelektrolyte als Interaktionsinhibitoren und die Bedeutung von Ca und Mg für die Aktin-Myosin-Interaktion. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **41**, 204—216 (1960).
- Jaisle, F.: Kontraktionszyklus und Interaktion zwischen Aktin und L-Myosin unter der Wirkung spezifischer Interaktionsinhibitoren. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **41**, 192—203 (1960).
- Bendall, J. R.: The shortening of rabbit muscle during rigor mortis: its relation to the breakdown of adenosinetriphosphate and creatine phosphate and to muscular contraction. *J. Physiol. (Lond.)* **114**, 71—88 (1951).
- Bretschneider, H. J.: Akute Probleme der Koronardurchblutung und des Myokardstoffwechsels. *Regensburg. Jb. ärztl. Fortbild.* **15**, 1—27 (1967).
- Büchner, F.: Die Rolle des Herzmuskels bei der Angina pectoris. *Beitr. path. Anat.* **89**, 644—667 (1932).

- Büchner, F., Onishi, S.: Die akute hypoxische Herzinsuffizienz an der Ratte, *Verh. dtsch. Ges. Path.* **51**, 139—145 (1967).
- — Der Herzmuskel bei akuter Koronarinsuffizienz im elektronenmikroskopischen Bild, Monographie (Fortschr. morphol. Path.). München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1968.
- Weyland, R.: Die Insuffizienz des hypertrophierten Herzmuskels im Lichte seiner Narbenbilder, Monographie (Fortschr. morphol. Path.). München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1968.
- Coffman, J. D., Lewis, F. R., Gregg, D. E.: Effects of prolonged periods of anoxia on atrio-ventricular conduction and cardiac muscle. *Circulat. Res.* **8**, 649—659 (1960).
- Constantini, L. L., Franzini-Armstrong, C., Podolsky, R. J.: Localization of calcium accumulating structures in striated muscle. *Science* **147**, 158—160 (1965).
- Doerr, W.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufs. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie* Bd. III/4. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
- Döring, G.: Untersuchungen über die Beziehungen des postmortalen Stoffwechsels zur Totenstarre des Herzmuskels. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **53**, 163—174 (1963).
- Forster, B., Kauls, H. P.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur primären Dilatation der absterbenden Muskulatur. *Z. Rechtsmedizin* **67**, 87—98 (1970).
- Ebashi, S., Lipmann, F.: Adenosine triphosphate-linked concentration of calcium ions in a particulate fraction of rabbit muscle. *J. Cell Biol.* **14**, 389—400 (1962).
- Fanburg, B., Finkel, E. M., Martonosi, A.: The role of calcium in the mechanism of relaxation of cardiac muscle. *J. biol. Chem.* **239**, 2298—2306 (1964).
- Fawcett, D. W., McNutt, N. S.: The ultrastruktur of the cat myocardium. I. Ventricular papillary myocardium. *J. Cell Biol.* **42**, 1—67 (1969).
- Fleckenstein, A.: Herzstoffwechsel bei Koronarverschluß und Herzstillstand. In: *Herzinsuffizienz, Hämodynamik und Stoffwechsel*, Internationales Symposium 4.—7. Juli 1962 in Würzburg, Hrsg. E. Wollheim und K. W. Schneider. Stuttgart: Thieme 1963.
- Forster, B.: The plastic, elastic and contractile deformation of the heart muscle in rigor mortis. *J. forens. Med.* **11**, 148—167 (1964).
- Gergely, J.: The interaction between actomyosin and adenosine triphosphate. Light scattering studies. *J. biol. Chem.* **220**, 917—926 (1956).
- Parker, C. J.: Studies on the relaxing factor of muscle. Conference of contractility. Pittsburgh, Pa. p. 6—7 (1960).
- Hasselbach, W.: Relaxing factor and the relaxation of muscle. *Prog. Biophys. molec. Biol.* **14**, 169—222 (1964).
- Makinose, M.: Die Calciumpumpe der Erschlaffungsgrana des Muskels und ihre Abhängigkeit von der ATP-Spaltung. *Biochem. Z.* **333**, 518—528 (1961).
- Hausamen, T. U., Poche, R.: Die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte nach einmaligen und wiederholten Unterdruckversuchen. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 212—224 (1965).
- Hauschild, U.: Ultrastrukturelle Frühveränderungen des menschlichen Papillarmuskel unter ischämischen Bedingungen. Dissertation, Hamburg (1970).
- Herdson, P. B., Sommers, H. M., Jennings, R. B.: 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—368 (1965).
- Hort, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Verhalten von Plasmamembranen bei Zellverkürzung und Zellverlängerung. *Virchows Arch. Abt. B. Zellpath.* **5**, 159—172 (1970).
- Huxley, H. E.: Muscle cells. In: Brachet, J., and Mirsky, A. E., *The cell*, vol. 4, p. 365—481. New York: Acad. Press 1960.
- Contractile structure of cardiac and skeletal muscle. *Circulation* **34**, 328—335 (1961).
- Hanson, J.: The molecular basis of contraction in crossstriated muscles. In: *Structure and function of muscle*, vol. I, p. 183—227. London-New York: Academic Press, 1960.
- Kirsch, U.: Untersuchungen zum Eintritt der Totenstarre an ischämischen Meerschweinchenherzen in Normothermie. Der Einfluß von Procain, Kalium und Magnesium. *Arzneimittel-Forsch.* **20**, 1071—1074 (1970a).

- Kirsch, U.: Anwendung von Asparaten bei dem ischämischen Herzstillstand. Kolloquium über Kalium-Magnesium-Aspartat. München, 25. April 1970 (in Druck) (1970b).
- Korb, G., Totović, V.: Elektronenmikroskopische Untersuchung über Frühveränderungen im Zentrum und in der Peripherie experimenteller Herzinfarkte. *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 85—96 (1967).
- — Elektronenmikroskopische Veränderungen im Bereich sog. hyaliner Querbänder in Herzmuskelzellen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **51**, 145—146 (1967).
- Kübler, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Myokardstoffwechsel im Angina-pektoris-Anfall und beim Herzinfarkt. *Bibl. cardiol. (Basel)* No 22, (1969).
- Spieckermann, P. G.: Die Wiederbelebungszeit des Herzens. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 1279—1285 (1970).
- Lawrie, R. A.: The onset of rigor mortis in various muscles of the draught horse. *J. Physiol. (Lond.)* **121**, 275—288 (1953).
- Legato, J. M., Spiro, D., Langer, G. A.: Ultrastructural alterations produced in mammalian myocardium by variation in perfusate ionic composition. *J. Cell Biol.* **37**, 1—12 (1968).
- Letterer, E.: Allgemeine Pathologie, S. 150. Stuttgart: Thieme 1959.
- Maruyama, K., Gergerly, J.: Interaction of actomyosin with adenosine triphosphate at low ionic strength. *J. biol. Chem. A.* **237**, 1095—1099; *B.* 1099—1106 (1962).
- Meessen, H.: Strukturelle Veränderungen beim Herzstillstand und Herzstilllegung. *Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch.* **30**, 34—40 (1964).
- Morphologische Grundlagen der akuten und der chronischen Myokardinsuffizienz. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **51**, 31—64 (1967).
- Mölbert, E.: Die Herzmuskelzelle nach akuter Oxydationshemmung im elektronenmikroskopischen Bild. *Beitr. path. Anat.* **118**, 421—435 (1957).
- 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.
- Nagai, T., Makinose, M., Hasselbach, W.: Der physiologische Erschlaffungsfaktor und die Muskelgrana. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **43**, 223—238 (1960).
- Poche, R.: Submikroskopische Beiträge zur Pathologie des Herzmuskels bei Phosphorvergiftung, Hypertrophie, Atrophie und Kaliummangel. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 165—248 (1958).
- Über die Bedeutung der Blutkapillaren für die herdförmige Anordnung von sog. hypoxischen Herzmuskelveränderungen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **49**, 219—223 (1965).
- Arnold, G., Nier, H.: Die Ultrastruktur der Muskelzellen und der Blutkapillaren des isolierten Rattenherzens nach diffuser Ischämie und Hyperkapnie. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **346**, 239—268 (1969).
- — 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).
- Ohm, H. G.: Lichtmikroskopische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchung des Herzmuskels vom Menschen nach induzierten Herzstillstand. *Arch. Kreisl.-Forsch.* **41**, 86—135 (1963).
- Portzehl, H., Caldwell, P. C., Rüegg, J. C.: Dependence of contraction and relaxation of muscle fibers from crab *Maia squinado* on internal concentration of free calcium ions. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **79**, 581—591 (1964).
- Puff, A.: Die funktionelle Bedeutung des elastisch-muskulären Systems in den Kranzarterien. *Gegenbaurs morph. Jb.* **100**, 546—558 (1960).
- Reichel, H., Bleichert, A.: Leitfaden der Physiologie des Menschen, 5. Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke 1970.
- Salisbury, P. F., Cross, C. E., Rieben, P. A.: Acute Ischemia of inner layers of ventricular wall. *Amer. Heart J.* **66**, 650 (1963).
- Schmidt, M. B.: Über Starkstromverletzungen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **14**, 218—225 (1910).
- Schütz, E.: Über den Einfluß des intraventrikulären systolischen Druckes auf die Koronardurchblutung. *Z. Kreisl.-Forsch.* **45**, 708—712 (1956).

- Sonnenblick, E. H., Spiro, D., Cottrell, T. S.: Fine structural changes in heart muscle in relation to the length tension curve. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **49**, 193—200 (1963).
- — Spotnitz, H. M.: The ultrastructural basis of Starling's law of the heart. The role of sarcomer in determining ventricular size and stroke volume. *Amer. Heart J.* **68**, 336—346 (1964).
- Spiro, D., Sonnenblick, E. H.: A comparison of the contractile mechanism in heart and skeletal muscle. *Circulat. Res.*, (Suppl.) 1964.
- Themann, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchung über das Glykogen im Zellstoffwechsel. *Veröffentl. morphol. Path.*, H. 66. Stuttgart: Thieme 1963.
- Thorn, W.: Metabolit Konzentrationen im Herzmuskel unter normalen, hypoxischen und anoxischen Bedingungen. *Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch.* **27**, 76—90 (1961).
- Weber, A.: The ultracentrifugal separation of L-myosin and actin in an actomyosin sol under the influence of ATP. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **19**, 345—351 (1956).
- Hertz, R.: Requirement for calcium in the synaeresis of myofibrils. *Biochim. biophys. Res. Commun.* **6**, 364—368 (1962).
- Winicour, S.: The role of calcium in the superprecipitation of actomyosin. *J. biol. Chem.* **236**, 3198—3202 (1961).
- Weber, H. H.: The motility of muscle and cells, p. 1—69. Cambridge, Mass.: Harvard Univ. Press 1958.
- Portzehl, H.: The transference of the muscle energy in the contraction cycle. *Prog. Biophys.* **4**, 60—111 (1954).
- Winegrad, S.: Intracellular calcium movements of frog skeletal muscle during recovery from tetanus. *J. gen. Physiol.* **51**, 65—83 (1968).
- Shanes, A. M.: Calcium flux and contractility in guinea pig atria. *J. gen. Physiol.* **45**, 371—394 (1962).

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